

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année : 2022 - 2023

N° 11

**THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

MONSIEUR HUGO BARBOUCHE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17 Mars 2023

MAÎTRISE DES PRESTATAIRES À IMPACT PHARMACEUTIQUE -

APPLICATION AU SITE EXPLOITANT

JURY

Président :

Laurence DOUZIECH EYROLLES, Pharmacien, Enseignant chercheur, Université de Tours

Membres :

Jackie VERGOTE, Pharmacien, Enseignant chercheur, Université de Tours

François JUHEL, Pharmacien Assurance Qualité, AbbVie France

Pierre CHRISTAIN, Pharmacien Assurance Qualité, Récipharm Monts

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOU	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyha	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

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.

Date : 02/03/2023

L'étudiant : Hugo BARBOUCHE

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

A Madame Laurence Douziech Eyrolles, Présidente du jury,

Pour me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour vos enseignements au cours de ces années au sein de l'Université de Tours, et notamment au sein de la filière industrie.

A Monsieur François Juhel, Co-directeur de cette thèse,

Pour m'avoir accompagné tout au long de la rédaction de cette thèse, mais aussi lors de mes débuts dans le monde de l'Assurance Qualité. Merci pour ta disponibilité, ta patience, ton accompagnement et ton investissement au quotidien ; je mesure la chance d'avoir pu apprendre à tes côtés. J'ai apprécié ces moments et j'en garderai un excellent souvenir, un grand merci.

A Madame Jackie Vergote, Co-directrice de cette thèse,

Pour me faire l'honneur de codiriger cette thèse. Merci de m'avoir suivi dès les débuts de ce travail. Je vous remercie également pour vos enseignements et les échanges durant ces années au sein de l'Université de Tours.

A Monsieur Pierre Christain,

Pour avoir accepté d'être membre de ce jury. Je tenais particulièrement à te remercier pour tes conseils lors de ce travail mais avant tout pour les moments partagés depuis toutes ces années. Tu as été une amitié particulièrement marquante de ces années d'études ; je sais qu'il en sera de même pour les prochaines.

A Madame Isabelle Pézat-Thiolas, Responsable Assurance Qualité au sein d'AbbVie France,

Pour ta bienveillance et la confiance accordée lors de mon année d'apprentissage. J'ai beaucoup appris grâce à toi et je t'en suis extrêmement reconnaissant.

A la Direction des Affaires Pharmaceutiques d'AbbVie France,

Pour cette belle et riche année d'apprentissage. Vous m'avez accueilli avec bienveillance et poussé vers le haut ; je vous en remercie.

A Monsieur Pierre Tchoreloff,

Pour m'avoir permis d'intégrer le Master Responsabilité et Management de la Qualité au sein des Industries de Santé à Bordeaux. Cette dernière année d'études fut riche en enseignements et échanges en cours comme en dehors des cours. J'espère que vous garderez un aussi bon souvenir que nous de cette année et de votre dernière promotion de Master.

Aux Professeurs de la faculté de pharmacie de Tours,

Pour les enseignements riches et complets que vous nous avez dispensés.

A mes parents,

Pour votre soutien indéfectible tout au long de ce chemin. Si ces années ont été si agréables c'est en grande partie grâce à vous. Ces quelques mots ne seront jamais suffisants pour vous exprimer toute ma gratitude. Avec la pudeur que vous me connaissez : merci pour tout.

A mes deux frères, Mathis, Yanneck,

En étant honnête, au moment d'écrire ces quelques lignes, je n'ai su trouver les mots justes pour exprimer l'importance que vous avez. Pour avoir su créer le bonheur autour de moi toutes ces années, dans les hauts comme dans les bas, et comme je ne le vous dis jamais : merci. Prenez soin de vous.

A mes grands-parents et à l'ensemble de ma famille,

Pour les encouragements et le soutien de mon plus jeune âge à maintenant. J'aurai une pensée spéciale pour mon oncle et futur confrère : Karim.

A Simon et Quentin,

Pour m'avoir suivi du début à la fin de ces années, chacun à votre manière. Merci d'avoir été les amis que vous êtes.

A mes amis de Tours,

Toutes ses années ont été ce qu'elles sont grâce à vous. Merci de m'avoir suivi, de près ou de loin.

A mes amis du Berry,

Pour avoir été là du début à la fin. Pour tous nos souvenirs. Vous avez été un repère sans le savoir.

A mes rencontres bordelaises,

Pour cette magnifique année et ces rencontres intenses, diverses et parfois inattendues. Très reconnaissant d'avoir pu clôturer ce chapitre avec vous. Hâte de commencer le suivant à vos côtes. Vous vous reconnaitrez.

Et pour tous les autres,

Pour m'avoir suivi et soutenu, de plus ou moins loin, ces dernières années, vous avez tous une place particulière à mes yeux.

Table des matières

Liste des abréviations	5
Liste des figures	6
Liste des tableaux	7
Introduction.....	8
1 La maitrise des prestataires à travers différents référentiels	10
1.1 Définitions.....	10
1.1.1 Définition d'un référentiel	10
1.1.2 Définition de sous-traitance	11
1.2 Référentiels internationaux : ISO 9001.....	11
1.2.1 La relation client – fournisseur	13
1.2.2 L'amélioration continue.....	15
1.2.3 L'approche processus	16
1.3 ICH	20
1.3.1 ICH Q9.....	21
1.3.2 ICH Q10.....	30
1.4 Bonnes Pratiques.....	32
1.4.1 Bonnes Pratiques de Fabrication	33
1.4.2 Bonnes Pratiques de Distribution en Gros.....	38
1.4.3 Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance.....	40
2 La maitrise des prestataires appliquée au site exploitant	43
2.1 Cadre réglementaire	43
2.2 L'établissement pharmaceutique exploitant	44
2.2.1 Définition	44
2.2.2 Activités de l'exploitant et possibilités d'externalisation	45
2.3 Le pharmacien responsable	46
2.4 Rationnel d'un besoin d'externalisation	47
2.5 Contractualisation entre le donneur d'ordre et le prestataire	49
2.6 Analyse de risque des prestataires sur un site exploitant.....	51
2.7 Suivi des prestataires et outils utilisés	59
2.7.1 Indicateurs qualités	59
2.7.2 Audits.....	66
2.7.3 Revue périodique.....	72
2.7.4 Autres	73
2.8 Le changement de prestataire et la maitrise de cette décision	74
2.9 La problématique de la gestion des relations et responsabilités « siège-filiale »	77
2.9.1 Le système documentaire.....	80
3 Processus de maitrise des prestataires sur un site exploitant : cas pratique	83
3.1 Identification du besoin d'externalisation d'une activité pharmaceutique	84
3.2 Évaluation de l'impact pharmaceutique de la prestation	85
3.3 La sélection du prestataire.....	88

3.4	La qualification du prestataire	89
3.4.1	La détermination du niveau de risque.....	89
3.4.2	Le choix du mode d'évaluation.....	90
3.5	Contractualisation	91
3.6	Suivi des prestataires.....	91
3.6.1	La liste des prestataires approuvés	92
3.6.2	L'évaluation périodique des prestataires	94
3.6.3	La planification.....	95
3.7	Application de l'approche processus à la maitrise des prestataires sur un site exploitant	
	97	
3.7.1	Le processus de réalisation.....	99
3.7.2	Le processus de management	100
3.7.3	Les processus support	100
Conclusion		102
Annexe		103
Bibliographie		104

Liste des abréviations

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

AAP : Autorisation d'Accès Précoce

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

AQ : Assurance Qualité

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPDG : Bonnes Pratiques de Fabrication en Gros

BPPV : Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance

BPx : Bonnes Pratiques

CAPA : Actions Correctives Actions Préventives

cGMP : Current Good Manufacturing Practices

CPC : Cadre de Prescription Compassionnelle

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

CSP : Code de la Santé Publique

DROM-COMs : Département Région d'outre-mer et Collectivité d'outre-mer

EMA : Agence Européenne des Médicaments

GxP : Good Practices

ICH : International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

ISO : International Organization for Standardization

KPI : Key Performance Indicator ou Indicateur Clef de Performance

QP : Personne Qualifiée

QTA : Quality Technical Agreement ou Cahier des charges

RPN : Risk Priority Number ou facteur de priorité du risque

SIPOC : Supplier Input Process Output Customer ou Fournisseurs Entrants Processus Extrants Clients

SMQ : Système de Management de la Qualité

SPD : Sévérité, Probabilité et Détectabilité

SQP : Système Qualité Pharmaceutique

Liste des figures

Figure 1 : Représentation des sept principes de l'ISO 9001 version 2015

Figure 2 : Représentation schématique de la relation client – fournisseur

Figure 3 : Représentation schématique des éléments d'un processus

Figure 4 : Représentation schématique de la structure d'un cycle PDCA

Figure 5 : Processus général de gestion du risque qualité

Figure 6 : Schéma comparatif des domaines d'application d'ICH Q10 et des BPF

Figure 7 : Schéma représentant le flux du processus de maîtrise des changements

Figure 8 : Schéma représentant la pyramide documentaire d'un laboratoire pharmaceutique

Figure 9 : Logigramme du processus de maîtrise des prestataires

Figure 10 : Cartographie du processus de maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique

Liste des tableaux

Tableau I : Exemple de grille de cotation pour la sévérité du risque

Tableau II : Exemple de grille de cotation pour la probabilité d'apparition du risque

Tableau III : Exemple de grille de cotation pour la détectabilité du risque

Tableau IV : Proposition de classification du niveau de risque des prestataires en fonction du RPN

Tableau V : Tableau des KPIs de suivi d'une activité de dépositaire externalisée

Tableau VI : Tableau des objectifs qualité des KPIs de suivi d'une activité de dépositaire externalisée

Tableau VII : Exemple d'évaluation globale d'un audit selon les critères d'évaluation

Tableau VIII : Tableau de détermination de la criticité d'une observation selon les critères de classification

Tableau IX : Proposition de classification du niveau de risque des prestataires en fonction

Tableau X : Tableau de détermination de la périodicité et de la méthode d'évaluation d'un prestataire en fonction de son niveau de risque

Tableau XI : Modèle vierge du planning annuel d'audits

Introduction

Historiquement, le principe de Qualité a été développé dans le monde industriel, et plus particulièrement dans la production. La Qualité n'était alors que le contrôle du produit fini.

Au fil du temps, le concept d'Assurance Qualité a émergé et n'a cessé d'évoluer. Ce concept correspond à un système vu comme un ensemble de processus et règles interdépendants devant être mis en place dans le but de garantir la qualité du produit ou du service aux clients finaux.

Le médicament se définit comme une substance ou composition ayant vocation à traiter, ou prévenir des maladies mais aussi étant utilisable à des fins de diagnostic médical, de correction ou de modification des fonctions physiologiques. Le médicament ne peut donc pas être considéré comme un produit de consommation comme un autre. Il possède des bénéfices mais aussi des risques propres à lui, sa commercialisation ne peut donc pas être un commerce comme un autre.

L'ensemble des activités pharmaceutiques, du développement d'un nouveau médicament, à sa commercialisation en passant par sa production, son transport ou sa promotion, nécessite une rigueur particulière et est régie par une réglementation extrêmement stricte. La mise en place du principe d'Assurance Qualité est d'autant plus importante au regard de l'exigence nécessaire pour commercialiser un médicament en assurant sa qualité, sa sécurité et son efficacité. Le moindre problème impactera directement le client de ce produit : le patient.

A l'heure de la mondialisation, l'ensemble des secteurs industriels se tournent de plus en plus vers l'externalisation de certaines activités ; l'industrie pharmaceutique n'a donc pas dérogé à cette tendance.

L'augmentation de la part externalisée d'activités pharmaceutiques a imposé aux laboratoires pharmaceutiques, et notamment aux établissements pharmaceutiques exploitants, la mise en place de processus de maîtrise des prestataires extrêmement robustes.

Ce manuscrit détaillera dans un premier temps la réglementation encadrant l'externalisation des prestations à impact pharmaceutique et les requis exigés pour assurer leur maîtrise. Ensuite, les exigences réglementaires seront transcrites, dans le contexte d'un établissement exploitant pharmaceutique, en abordant la maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique basée sur le risque ainsi que les différents outils existants, problématiques et points cruciaux à prendre en compte. Enfin, un exemple pratique de l'organisation d'un processus de maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique d'un établissement exploitant sera détaillé pour illustrer l'ensemble des points qui auront été traités préalablement.

1 La maitrise des prestataires à travers différents référentiels

1.1 Définitions

1.1.1 Définition d'un référentiel

Pour commencer, il est important de définir ce qu'est un référentiel. Un référentiel peut être défini par un ensemble de définitions, de recommandations, de règles et d'exigences formant un système de référence dans un domaine particulier. Cet ensemble sert de référence et de guide notamment pour la construction et la vérification d'un système appartenant au domaine d'application de ce référentiel.

Les référentiels peuvent être divisés en deux groupes :

- Les référentiels non-opposables,
- Les référentiels opposables.

Les référentiels non-opposables sont des textes qui vont définir des bonnes pratiques sur un domaine mais qui ne sont pas des exigences réglementaires.

Différents référentiels non-opposables traitent de la gestion des activités externalisées :

- La norme ISO (International Organization for Standardization) 9001,
- Les recommandations formulées par le Conseil International d'Harmonisation ou ICH (International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use).

Un référentiel opposable constitue une exigence réglementaire, un texte dont l'application est obligatoire par l'entreprise sous peine de se voir attribuer des sanctions par l'autorité compétente de ce domaine.

Les principaux référentiels opposables applicables à l'industrie pharmaceutique et traitant de la maitrise des activités externalisées sont les suivants :

- Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF),
- Les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG),
- Les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPPV).

Tout au long de ce manuscrit sera traité la manière dont est abordée la maîtrise des prestataires dans l'ensemble de ces référentiels.

1.1.2 Définition de sous-traitance

Selon la communication de la Commission Européenne du 18 décembre 1978 (1), une opération est considérée comme de la sous-traitance lorsqu'un « donneur d'ordre », charge, suivant ses directives, une autre entreprise, le « sous-traitant », de la fabrication de produits, de la prestation de services ou de l'exécution de travaux qui sont destinés à être fournis au donneur d'ordre ou exécutés pour son compte.

Pour simplifier, la sous-traitance comprend toutes les activités externalisées, en vertu d'un accord écrit, par une entreprise chez un tiers.

1.2 Référentiels internationaux : ISO 9001

L'ISO est une organisation mondiale qui a pour mission de créer et publier des normes internationales (2).

Chacune de ces normes sont établies par un groupe d'experts en se basant sur la mise en commun de leurs connaissances portant sur leur domaine d'expertise. Ces normes permettent de décrire les meilleures pratiques. Les normes couvrent un large éventail d'activités telles que le management de la qualité, la sécurité de l'information ou bien le management environnemental.

Les normes ISO 9000 forment une série de textes portant sur le management de la qualité. Il existe trois normes de ce type :

- ISO 9000 : Systèmes de Management de la Qualité - Principes essentiels et vocabulaire,
- ISO 9001 : Systèmes de Management de la Qualité – Exigences,
- ISO 9004 : Systèmes de Management de la Qualité - Lignes directrices pour l'amélioration des performances.

La norme ISO 9001 est une norme internationale qui spécifie les exigences de base auxquelles le Système de Management de la Qualité (ou SMQ) d'une entreprise ou d'une organisation doit répondre.

Cette norme est la seule de la série ISO 9000 pouvant donner lieu à une certification. Cette certification n'est cependant pas une exigence.

La version en vigueur de la norme ISO 9001 date de 2015.

L'ISO 9001 version 2015 décrit les exigences relatives à la mise en place d'un système de management de la qualité robuste et performant. L'organisation de ce système de management de la qualité va être décomposée en sept grands principes (3) et est représentée dans la Figure 1:

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

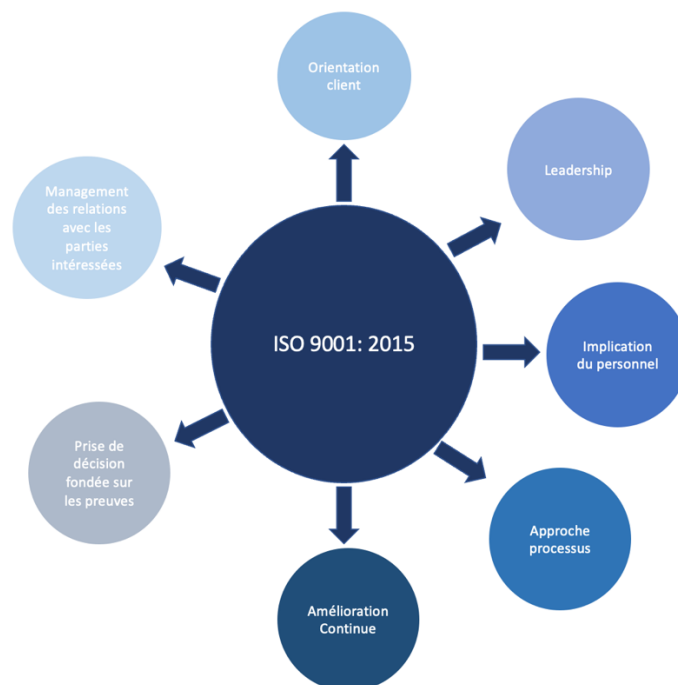


Figure 1 : Représentation des sept principes de l'ISO 9001 version 2015 (3)

La mise en place de ce SMQ permet de fournir en permanence des produits et services conformes aux exigences du client et aux exigences légales et réglementaires. L'objectif final étant de créer de la satisfaction client. Le rationnel derrière la volonté de satisfaire les clients de manière continue est d'assurer la pérennité de l'entreprise. En effet, une entreprise sans clients est une entreprise qui n'aura pas l'opportunité de perdurer dans le temps.

Cette norme est notamment intéressante en introduisant trois notions essentielles pour la gestion des sous-traitances :

- La relation client-fournisseur,
- L'amélioration continue,
- L'approche processus.

1.2.1 La relation client – fournisseur

La norme ISO 9001 version 2015 introduit la notion de relation client – fournisseur (Figure 2) au travers des deux principes suivants : l'orientation client et le management des relations avec les parties intéressées. Le laboratoire pharmaceutique se doit, selon cette norme, de maîtriser cette relation. Pour la suite de ce raisonnement, le terme de fournisseur peut être échangé, par le terme de prestataire de services ; le laboratoire pharmaceutique exploitant étant le client du prestataire de service.



Figure 2 : Représentation schématique de la relation client – fournisseur

- L'orientation client

Ce grand principe managérial repose sur le fait que l'entreprise doit prendre en compte, lors de la conception ou la production d'un produit ou d'un service, les besoins et les exigences d'un client. En effet, la satisfaction des clients doit se définir comme le socle de tout système de management de la qualité puisque la pérennité d'une entreprise repose sur ses clients. Ce

principe établit aussi le fait que la satisfaction client doit être suivie de manière régulière via l'utilisation d'indicateurs.

- Le management des relations avec les parties intéressées

Ce principe prône la mise en place d'une relation partenariale favorable à l'obtention de performances durables entre les parties prenantes de ce partenariat.

Le terme partie intéressée est défini, par la norme ISO 9000 version 2015, comme « une personne ou organisme qui peut soit influencer sur une décision ou une activité, soit être influencée ou s'estimer influencée par une décision ou une activité. » (4). Il est donc important d'identifier les parties intéressées pertinentes et leurs attentes pour en déduire les modalités d'interactions nécessaires à cette relation.

Une entreprise est toujours le client ou le fournisseur d'une autre. Si l'on prend la relation client – fournisseur vu ci-dessus, pour que l'entreprise donne satisfaction à ses clients il faut qu'en amont de la chaîne, le fournisseur donne lui-même satisfaction à l'entreprise. La relation entre le fournisseur et l'entreprise est donc centrale pour apporter de la satisfaction aux clients de l'entreprise. Il est donc important de développer une relation mutuellement bénéfique entre l'entreprise et ses fournisseurs.

Pour que cette relation soit mutuellement bénéfique il est nécessaire que l'entreprise souhaite entretenir cette relation et que le fournisseur ait la volonté d'améliorer son SMQ en prenant en compte les remarques et observations faites par le client. Cette volonté d'améliorer son SMQ permettra à la fois à l'entreprise d'obtenir de la part du fournisseur des prestations de meilleure qualité mais aussi aux fournisseurs de devenir plus compétitifs pour obtenir de nouveaux marchés. Cette volonté d'amélioration de la part du fournisseur introduit la notion d'amélioration continue qui sera détaillé ci-dessous.

Cette relation entre les parties intéressées est donc basée sur une confiance mutuelle.

1.2.2 L'amélioration continue

L'amélioration continue fait partie des sept principes de management de la qualité établit par la norme ISO 9001 version 2015.

Elle est définie, selon la norme ISO 9000 version 2015 (4), comme une activité récurrente menée pour améliorer les performances. Cette recherche permanente d'opportunités d'amélioration se base sur les constatations et conclusions d'audits, l'analyse des données, les revues de direction ou d'autres moyens et aboutit généralement à des actions correctives ou préventives.

Selon la norme ISO 9001 version 2015 (3), l'organisme doit déterminer et sélectionner les opportunités d'amélioration et entreprendre toutes les actions nécessaires pour satisfaire aux exigences du client et accroître la satisfaction du client. Il est par ailleurs spécifié que l'organisme doit chercher à améliorer en continu la pertinence, l'adéquation et l'efficacité de son SMQ.

En se plaçant dans le cadre d'une relation client-fournisseur, le prestataire de service doit donc s'engager, en cas de non-conformité, à analyser les causes de cette non-conformité et à mettre en place des actions correctives et préventives. Il est question de plan CAPA (Actions Correctives et Actions Préventives).

Les actions correctives ont pour objectif de supprimer immédiatement la non-conformité alors que les actions préventives ont pour rôle d'éviter que cette non-conformité se reproduise en agissant sur la cause de celle-ci.

Le prestataire de services doit par ailleurs conserver des preuves documentées de la mise en place de ces actions correctives et préventives.

1.2.3 L'approche processus

L'ISO 9000 version 2015 (4) définit un processus comme étant un ensemble d'activités corrélées ou en interaction qui utilise des éléments d'entrée pour produire un résultat escompté. Le résultat escompté (appelé également élément de sortie) peut être un produit ou un service en fonction du contexte.

L'approche processus est la manière de comprendre les activités comme des processus interdépendants constitutifs d'un système dans le but de produire des résultats plus cohérents et attendus. En effet, si chaque collaborateur, service et organisme connaît l'organisation générale des activités de l'organisme ainsi que les liens des différentes activités entre elles alors la robustesse et l'efficacité de ce système n'en seront que plus grandes. Chaque activité doit donc être gérée et comprise comme faisant partie d'un ensemble systémique d'activités liées entre elle, dépendant les unes des autres. Cette compréhension des interdépendances entre les processus du système permet *in fine* de réaliser des objectifs communs, de concentrer ses efforts sur les processus clés, et de diminuer la survenue de blocages interfonctionnels.

L'approche processus a pour objectif d'apporter aux collaborateurs une meilleure compréhension des requis et exigences associés aux processus. De plus, elle permettra également d'obtenir une meilleure performance effective des processus et d'envisager leur amélioration. La compréhension de cet ensemble est incontournable afin de pouvoir se placer dans une démarche d'amélioration continue.

La maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique est un processus pour lequel il est important de s'inscrire dans une approche processus de par les nombreux acteurs impliqués lors de l'externalisation d'une activité pharmaceutique.

La méthodologie de l'approche processus se découpe en cinq étapes :

- Cartographier les processus,
- Choisir les processus clés,
- Déployer les objectifs sur les processus clés,
- Manager les processus ou améliorer les processus,
- Communiquer sur les résultats.

La cartographie d'un processus se construit sous la forme d'un SIPOC (Supplier Input Process Output Customer). Un SIPOC représente un processus général et ses différentes activités constitutives, ainsi que les ressources nécessaires à ce processus. Au sein de ce SIPOC des éléments d'entrée sont transformés par un processus de réalisation en éléments de sortie.

Le SIPOC se construit donc de la manière suivante :

- S = « Suppliers » c'est-à-dire la source des éléments d'entrée,
- I = « Inputs » ou éléments d'entrée,
- P = Processus de réalisation, ce sont les activités propres à un processus,
- O = « Outputs » ou éléments de sortie,
- C = « Customers » c'est-à-dire les destinataires des éléments de sortie.

Grâce à cette cartographie, les processus clés sont alors identifiés ce qui permet de les gérer d'une manière plus stricte.

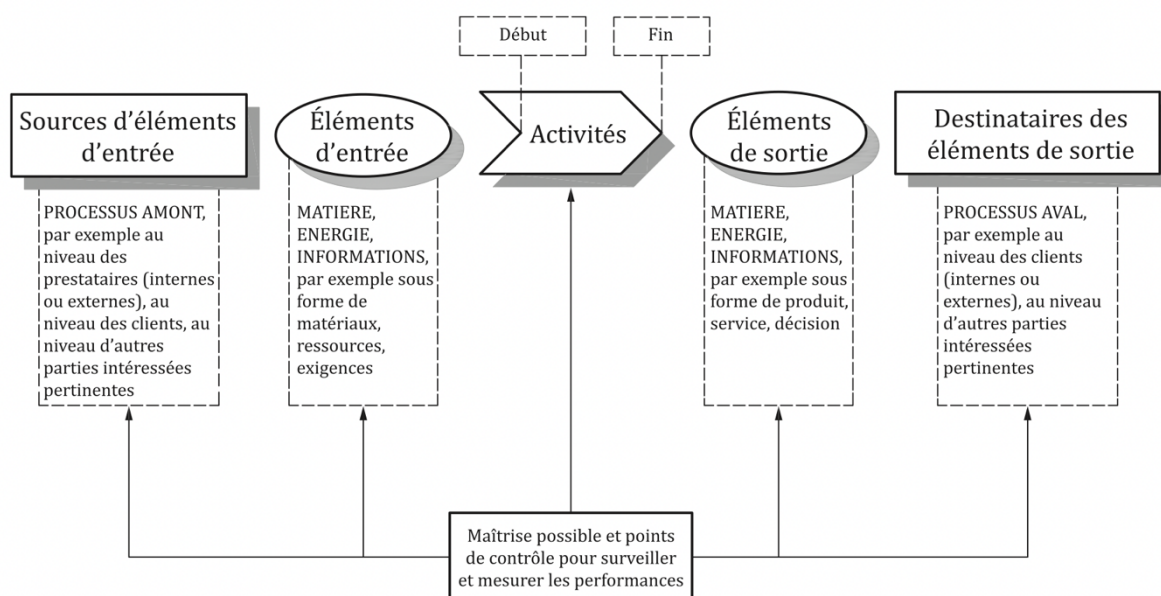


Figure 3 : Représentation schématique des éléments d'un processus. (3)

La figure 3 correspond à la représentation schématique d'un SIPOC. La partie processus de réalisation du SIPOC peut être illustrée sous la forme d'un cycle PDCA (Plan, Do, Check, Act). Un cycle PDCA permet de définir préalablement les tenants et aboutissants de n'importe quel processus ainsi qu'au SMQ dans son ensemble.

Cette approche permet de découper un processus en quatre étapes successives (3) :

- Planifier (Plan) : établir les objectifs du système, ses processus ainsi que les ressources nécessaires pour fournir des résultats correspondant aux exigences des clients, aux politiques de l'organisme, et identifier et traiter les risques et opportunités,
- Réaliser (Do) : mettre en œuvre ce qui a été planifié,
- Vérifier (Check) : Surveiller et (le cas échéant) mesurer les processus, les produits et services obtenus par rapport aux politiques, objectifs, exigences et activités planifiées, puis rendre compte des résultats,
- Agir (Act) : entreprendre les actions pour améliorer les performances, en tant que besoin.

Un cycle PDCA peut être représenté schématiquement selon la Figure 4.

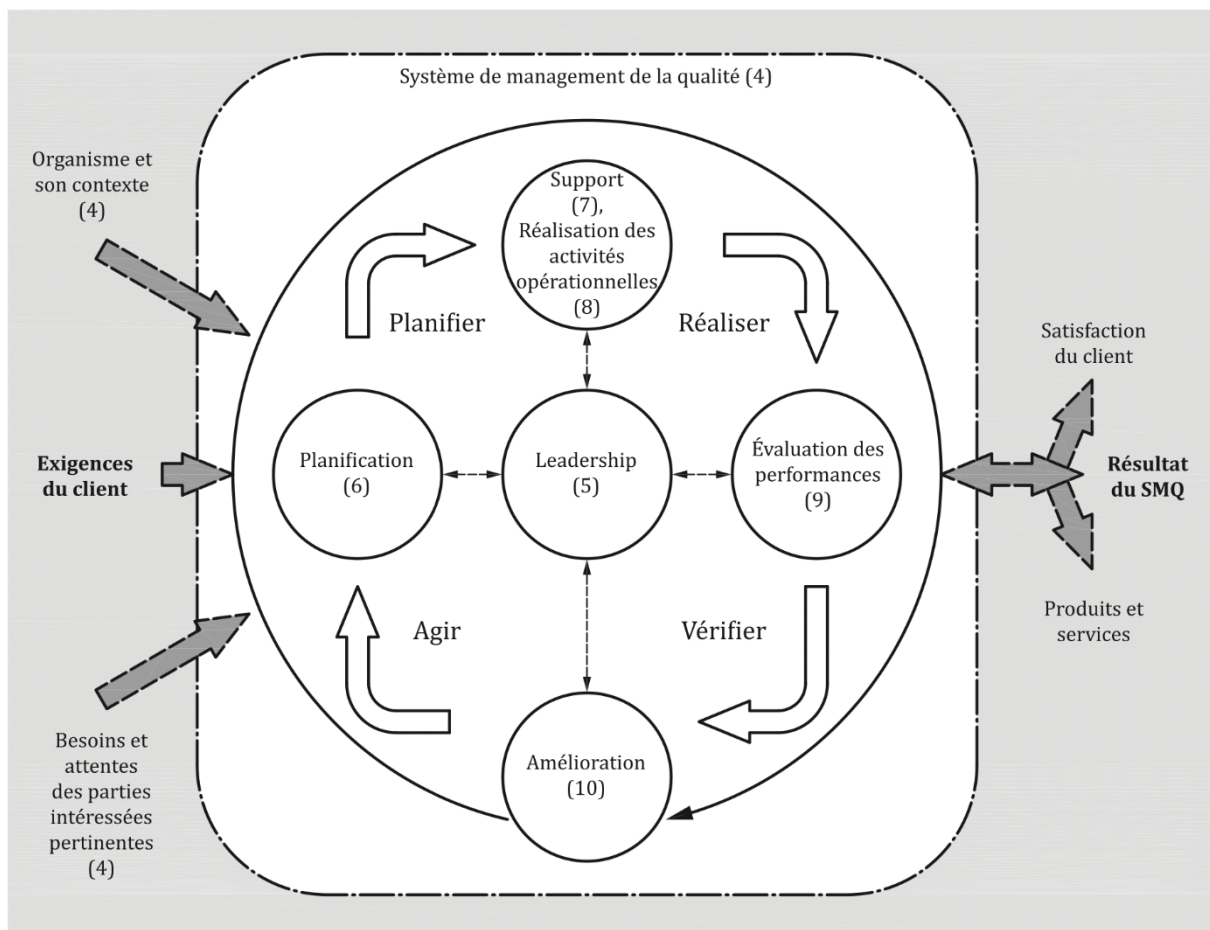


Figure 4 : Représentation schématique de la structure d'un cycle PDCA. (3)

Cette approche est intéressante à mettre en place dans le cadre d'un processus de maîtrise des prestataires afin d'avoir une vision d'ensemble exhaustive de l'organisation de ce processus.

1.3 ICH

La Conférence Internationale sur l'Harmonisation (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) est une organisation réunissant les autorités réglementaires et les experts de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États Unis.

Cette organisation a été fondée en 1990 pour répondre à la mondialisation de la production des médicaments. L'objectif de cette conférence est l'harmonisation et l'atteinte d'un consensus, pour ces trois régions, sur les pratiques et exigences techniques garantissant la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain. Elle a établi des lignes directrices sur quatre grandes thématiques :

- Q : Qualité,
- S : Sécurité,
- E : Efficacité,
- M : Multidisciplinaire.

Ces lignes directrices font office de référence dans la réglementation pharmaceutique et pour les laboratoires pharmaceutiques mais ne sont toutefois pas opposables.

Au sein de la thématique de la Qualité, quatorze recommandations ont été établies (5):

- Q1 : Stabilité,
- Q2 : Validation analytique,
- Q3 : Impuretés,
- Q4 : Pharmacopée,
- Q5 : Qualité des produits issus de biotechnologies,
- Q6 : Spécifications,
- Q7 : Bonnes pratiques de fabrications des principes actifs,
- Q8 : Développement Pharmaceutique,
- Q9 : Gestion du risque qualité,
- Q10 : Système Qualité Pharmaceutique,
- Q11 : Développement et fabrication de substances pharmaceutiques,
- Q12 : Gestion du cycle de vie d'un médicament,
- Q13 : Fabrication en continu des médicaments,
- Q14 : Développement de procédures analytiques.

Deux lignes directrices sont particulièrement intéressantes dans la maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique : ICH Q9 et Q10.

1.3.1 ICH Q9

Toutes les activités pharmaceutiques doivent être réalisées en se positionnant dans une démarche de gestion des risques. Ce principe de gestion des risques est détaillé dans la ligne directrice ICH Q9 « Gestion du risque qualité ». Cette ligne directrice permet de définir la méthodologie et les outils à utiliser afin de mettre en place une approche systématique de la gestion du risque qualité. Elle s'applique à l'ensemble des activités pharmaceutiques tout au long du cycle de vie du médicament, c'est-à-dire du développement jusqu'à la distribution du produit de santé en passant par les étapes de production, de soumission et de revue des procédés, etc, ...

Cette ligne directrice est parue pour la première fois en 2006 et une nouvelle version est en cours d'approbation. Historiquement, l'ICH Q9 a été rédigée en s'inspirant d'autres domaines tels que la finance ou les assurances qui avaient déjà adopté le principe de management du risque. Ce principe n'était utilisé dans l'industrie pharmaceutique qu'en de trop rares cas alors même que le caractère incontournable de l'utilisation d'un système qualité était reconnu.

Cette non-utilisation du principe de gestion du risque qualité dans l'industrie pharmaceutique était inconcevable sachant la présence de risques significatifs lors de la production, la distribution ou l'utilisation de produits de santé.

L'utilité du contrôle de la gestion du risque qualité se trouve dans le fait de pouvoir garantir, *in fine*, aux patients un produit pharmaceutique de haut niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité. En effet, en identifiant au préalable les risques, il est possible de les diminuer ainsi que d'améliorer la prise de décision en cas de survenue d'un problème qualité.

La ligne directrice ICH Q9 a été ajoutée à la partie III des Bonnes Pratiques de Fabrication, ce qui en fait à la différence des autres lignes directrices ICH, un texte opposable.

Le principe de gestion du risque qualité est à utiliser dans le processus de maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique pour différentes raisons. Pour commencer, toute activité pharmaceutique doit s'inscrire dans une démarche de maîtrise du risque qualité, cela s'applique donc aux activités externalisées ayant un impact pharmaceutique.

De plus, l'annexe II de l'ICH Q9 « Exemples d'application de la gestion du risque qualité » (6), conseille d'utiliser le principe de gestion du risque qualité dans les systèmes qualité et notamment pour les audits.

En effet, selon cette annexe (6), la périodicité et le champ des audits, internes et externes, doivent être définis en se basant sur différents facteurs tels que :

- Les exigences réglementaires existantes,
- Le statut de conformité globale et l'historique de l'entreprise ou du site,
- La robustesse de la gestion du risque qualité menée par l'entreprise,
- La complexité du site,
- La complexité du procédé de fabrication,
- La complexité du médicament et son importance thérapeutique,
- Le nombre et l'importance des dommages (par exemple : rappel de lot),
- Les résultats des audits/inspections précédents,
- Les changements substantiels intervenus. En matière de locaux, d'équipements, de procédés, de personnel clés,
- L'expérience en matière de fabrication d'un médicament (par exemple : fréquence, volume, nombre de lots),
- Les résultats des contrôles effectués par des laboratoires de contrôle officiels.

Dans le cadre d'activités externalisées, un outil possible de maîtrise est l'utilisation d'audits externes pour qualifier ou contrôler les prestataires. Cela fait un lien avec le contenu de cette annexe. Tous ces éléments sont constitutifs d'une approche basée sur le risque applicable pour un processus de maîtrise des prestataires pharmaceutiques.

1.3.1.1 Le principe de gestion du risque qualité

Selon l'ICH Q9, la gestion du risque qualité doit reposer sur deux principes fondamentaux (6) :

- L'évaluation du risque qualité basée sur la connaissance scientifique et, au final, est étroitement liée à la protection des patients, et,
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité qui doit être proportionné au niveau de risque considéré.

Avant d'aller plus loin dans la description du principe de gestion du risque, il est nécessaire de définir les termes de danger et de risque.

Un risque se définit comme un danger éventuel, plus ou moins prévisible, inhérent à une situation ou à une activité (7) et une idée d'incertitude à la notion de danger.

Le danger quant à lui, se définit comme un événement, une situation, constituant un dommage pour quelqu'un ou quelque chose.

Sans danger, ni exposition à celui-ci, il n'existe pas de risque.

Le risque se traduit donc selon la formule suivante :

Risque = Danger x Probabilité d'occurrence.

Ces deux principes sont appliqués à travers la méthode décrite dans cette ligne directrice sous la forme d'un processus général de gestion du risque qualité (Figure 5).

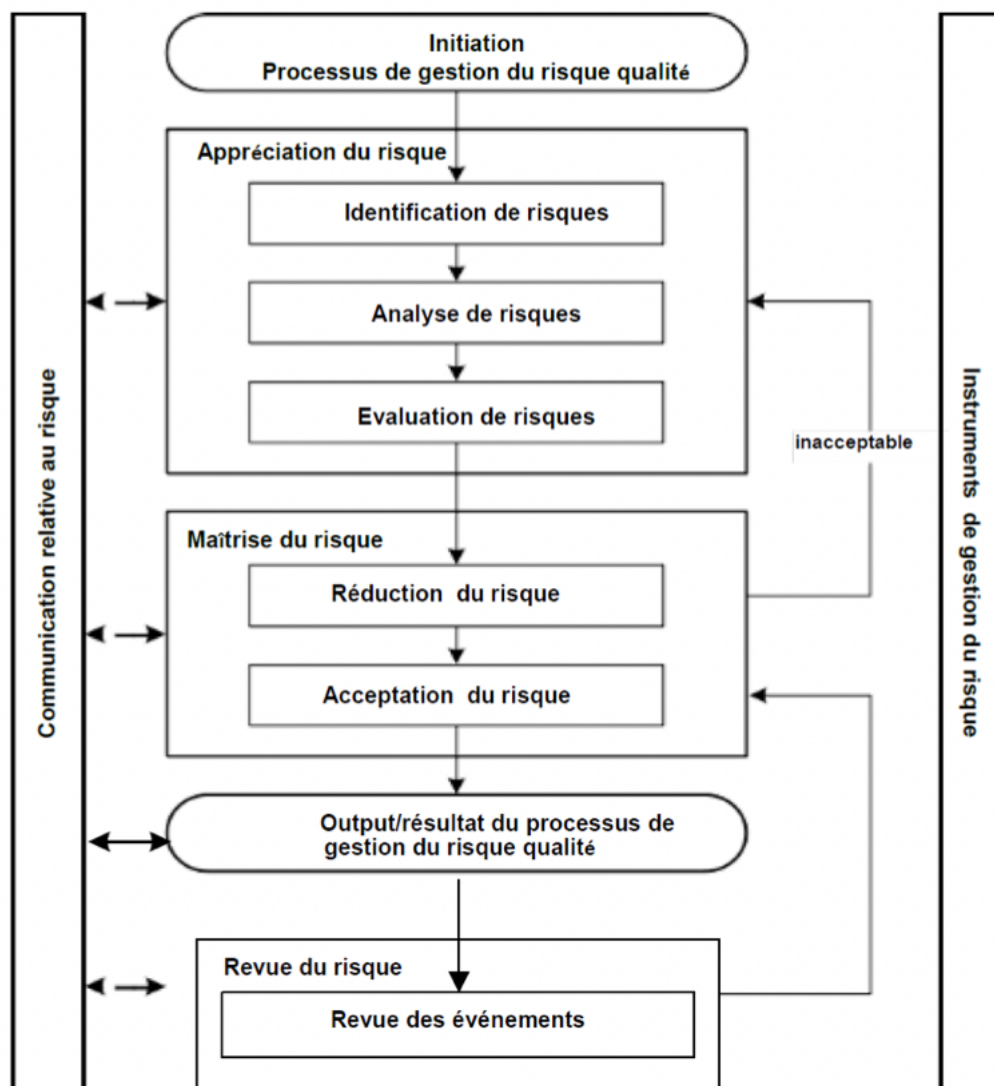


Figure 5 : Processus général de gestion du risque qualité

La gestion du risque qualité se décompose en trois grandes parties applicables au processus de maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique :

- L'appréciation du risque,
- La maîtrise du risque,
- La revue du risque.

1.3.1.2 L'appréciation du risque

La première étape de ce processus est l'appréciation du risque.

Pour apprécier un risque, il est nécessaire d'identifier les dangers liés à un processus. Afin de les identifier, une description détaillée des dangers constitutifs d'un processus doit être réalisée. La description doit prendre en compte l'historique du processus, une analyse théorique et des informations transmises par les parties prenantes et les experts de ce processus.

Cette description consiste à identifier les problèmes potentiels et les conséquences de ces problèmes. Il est important de réaliser une liste fiable et exhaustive des dangers puisqu'elle servira de base pour la suite du processus de gestion du risque. Cette étape permet de répondre à la question suivante : « Quels problèmes pourraient se poser ? ». (6)

Dans le cas du processus de maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique, les risques vont différer en fonction du type d'activités externalisées. A ce stade, une liste de tous les dangers pour un type d'activité est récoltée sans toutefois chercher à appliquer une criticité à ces dangers. Il est donc important que cette étape soit réalisée en collaboration entre le service Assurance Qualité et les experts métiers de l'activité externalisée. Les experts métiers sont les responsables, au sein du laboratoire, d'une activité externalisée, ce sont les points de contact entre le laboratoire et le prestataire, les personnes pilotant ce processus et qui par conséquent connaissent le mieux l'activité et les dangers afférents.

Pour chaque prestataire, une étape d'identification du risque est donc à réaliser.

L'étape suivante est l'analyse de risque. L'objectif de cette étape est d'estimer le risque associé à chaque danger identifié lors de l'étape précédente.(6)

Pour estimer un risque, trois facteurs généraux sont utilisés :

- La sévérité du danger identifié (S),
- La probabilité de survenue de ce danger (P),
- La détectabilité de ce danger (D).

A noter que la détectabilité du danger n'est pas forcément applicable à tous les processus.

Ces facteurs sont les plus simples et logiques à utiliser mais d'autres peuvent être choisis. Par exemple, pour la maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique des facteurs tels que la proximité de l'activité au patient et/ou au produit, le résultat et la date de la dernière évaluation du prestataire, les changements ayant eu lieu depuis la dernière évaluation du prestataire peuvent être utilisés.

Ainsi cette analyse de risque doit être effectuée pour chaque prestataire.

La dernière étape est l'évaluation du risque. L'objectif est de classer par criticité les risques afin de définir l'impact éventuel du danger.

Pour ce faire, chaque critère utilisé lors de l'analyse va se voir attribuer un score. L'ensemble des scores seront multipliés afin d'obtenir un score total, appelée la cotation de risque.

Cela permet de discriminer positivement ou négativement certains critères de l'analyse de risque. En effet, un critère peut être plus ou moins critique et se verra attribuer un score plus ou moins élevé en conséquence. C'est pour cela que le terme de critère « discriminant » est utilisé.

En se basant sur les trois facteurs généraux vus ci-dessus, le risque (R), s'évalue de la manière suivante : $R = S * P * D$.

Le résultat de l'évaluation peut être transcrit de manière qualitative ou quantitative.

Le plus souvent, le résultat s'exprime qualitativement selon le format :

- Risque faible,
- Risque moyen,
- Risque élevé.

Deux valeurs numériques seuils sont définies afin de fixer la limite entre les risques faibles et moyens et entre les risques moyens et élevés.

Les termes faible, moyen et élevé doivent être définis au préalable le plus précisément possible.

En cas d'expression du résultat de manière quantitative, l'estimation du risque se présente sous la forme d'une probabilité numérique.

L'évaluation dépendant des personnes qui la mènent, une part de subjectivité reste donc présente.

Dans le cas de la maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique, il est donc important de la réaliser en collaboration avec les experts métiers qui possèdent un niveau de connaissance élevé de l'activité externalisée qu'ils pilotent afin de limiter cette part de subjectivité.

A la fin de cette étape, un niveau de risque sera associé à chaque prestataire. En fonction du niveau de ce risque, les actions de maîtrise du risque liées à ce prestataire seront différentes (plus ou moins strictes et importantes).

1.3.1.3 La maîtrise du risque

Une fois le risque apprécié, il doit être maîtrisé. Le principe de la maîtrise du risque se base sur l'admission que le risque zéro n'existe pas. Quelles que soient les mesures mises en place, un risque sera toujours présent. C'est ce qui est appelé le risque résiduel. Une fois ce principe admis, l'objectif est de mettre en place des mesures visant à réduire ce risque pour s'approcher au maximum du risque zéro.

Cela passe par une prise de décision portant sur deux aspects : la réduction du risque mais aussi l'acceptation du risque. Ces décisions doivent être basées sur l'évaluation d'une balance coût/bénéfice.

Cette ligne directrice spécifie que l'ampleur des efforts mis en œuvre lors de cette étape doit être proportionnelle à l'importance du risque(6). Cela définit donc une obligation de moyens mais non pas une obligation de résultats, de risque zéro.

La réduction du risque a pour objectif de diminuer un risque lorsqu'il dépasse un seuil d'acceptabilité. Elle va se déployer via des actions pour diminuer la gravité ainsi que la probabilité de dommages mais aussi via la mise en place de système améliorant la détection des dangers et risques d'un processus. A noter que la mise en place de ces actions peut provoquer la création de nouveaux risques ou l'accroissement de l'importance de risques préexistants. Il est donc nécessaire de réévaluer les risques après cela afin d'y introduire tout nouveau changement.

L'acceptation du risque est une décision à prendre. Il est nécessaire de se demander quel niveau de risque peut être considéré comme acceptable.

La ligne directrice explique que « L'acceptation du risque peut être une décision formelle d'accepter un risque résiduel ou peut être une décision passive dans laquelle les risques résiduels ne sont pas précisés » (6). Or l'acceptation du risque étant une décision, elle se doit d'être active et non pas subie. Il est difficilement concevable d'un point de vue Qualité de se contenter d'accepter passivement n'importe quel risque, n'importe quel dommage n'ayant pu être évité. Les risques résiduels pour être acceptés doivent être spécifiés, formalisés, évalués et tracés. C'est ce qui est par ailleurs requis par les BPF.

1.3.1.4 La revue du risque

Cette étape est incontournable et ne doit pas être négligée : elle est la base de l'amélioration continue de notre processus de gestion des risques. Ce texte apporte la preuve que la notion d'amélioration continue est intrinsèquement liée à celle de gestion du risque.

En effet, l'étape de maîtrise du risque donne des résultats, des données de sorties, qui doivent être revus afin d'enrichir les connaissances portant sur notre processus avec ces nouvelles informations et expériences qui sont survenues durant ce dit processus.

Ces nouvelles informations permettent donc de se placer dans une démarche d'amélioration continue en laissant la possibilité de corriger, rendre plus ou moins strictes les décisions initialement prises pour gérer notre risque qualité.

Dans le cas de la maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique, les données de sorties correspondront aux résultats d'audits, aux observations de ces audits, aux indicateurs utilisés pour monitorer une activité externalisée... En fonction de toutes ces informations, il sera possible de suivre de manière plus stricte et resserrée un prestataire. Par exemple, une criticité plus élevée pourra être attribuée à un prestataire en fonction de ces différentes données de sortie. Ce surclassement fera par conséquent évoluer les modalités de contrôle de ce prestataire.

1.3.2 ICH Q10

1.3.2.1 Organisation et contenu de l'ICH Q10

L'ICH Q10 est la ligne directrice décrivant un système qualité pharmaceutique pouvant être appliqué à l'ensemble du cycle de vie du médicament. Ce système qualité pharmaceutique se base sur les concepts ISO appliqués à l'univers pharmaceutique via la prise en compte des exigences réglementaires BPF. C'est donc la description d'un modèle de système qualité apportant les réponses spécifiques aux besoins de l'industrie pharmaceutique. Ce système s'adapte à chaque étape du cycle de vie du médicament en tenant compte des différences de chacune des étapes. Il a pour but un management de la qualité efficace reposant sur l'amélioration continue.

Cette ligne directrice s'inscrit comme un complément des lignes directrices ICH Q8 « Développement pharmaceutique » et Q9 « Gestion du Risque Qualité ». L'usage du principe de gestion du risque est un principe constitutif de ce modèle de système qualité pharmaceutique.

L'ICH Q10 se décompose en cinq chapitres (8) :

- Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique,
- Chapitre 2 : Responsabilité de la direction,
- Chapitre 3 : Amélioration continue des performances du procédé et de la qualité du produit,
- Chapitre 4 : Amélioration continue du système qualité pharmaceutique,
- Chapitre 5 : Glossaire.

1.3.2.2 L'interface entre BPF et l'ICH Q10

Comme vu précédemment la ligne directrice Q10 est construite en prenant en compte les exigences réglementaires des BPF. Elle a, par conséquent, été incorporée dans la partie III des BPF.

Cette incorporation fait de cette ligne directrice un texte opposable. En effet, l'ICH Q10 s'applique tout au long du cycle de vie du médicament, c'est-à-dire du développement pharmaceutique à la période suivant l'arrêt de commercialisation du produit. Elle offre un cadre d'application élargi par rapport aux BPF qui ne s'appliquent pas à l'étape de développement pharmaceutique (Figure 6). Cependant, ce cadre élargi n'a pas pour but d'apporter de nouvelles exigences ou contraintes en supplément des exigences opposables mais plutôt à apporter une aide, un exemple pour mettre en place un système qualité dès l'étape de développement pharmaceutique. Par conséquent, toutes les spécifications de l'ICH Q10 qui vont au-delà des exigences BPF restent optionnelles (8).

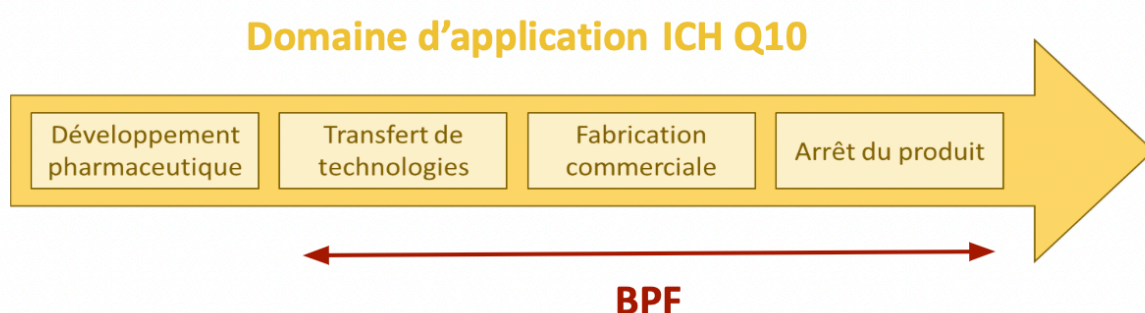


Figure 6 : Schéma comparatif des domaines d'application d'ICH Q10 et des BPF (8)

1.3.2.3 L'ICH Q10 et la maîtrise des prestataires

Ce référentiel s'applique à tous les systèmes et processus de l'entreprise intervenant au niveau du développement et de la production des substances actives et médicaments et ce tout au long de leur cycle de vie. Le processus de maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique est donc concerné.

Ce processus est abordé dans le Chapitre 2 (Responsabilité de la Direction) au sein de la section 7 : Gestion des activités sous-traitées et des composants achetés.

Il y est rappelé le rôle crucial que la direction d'une entreprise a dans la gestion des activités externalisées. Elle a la responsabilité de mettre en place un SQP comprenant des processus pour contrôler et revoir chaque activité pharmaceutique externalisée. En effet, l'entreprise, malgré son choix de sous-traiter certaines activités, conserve la responsabilité finale des médicaments qu'elle commercialise.

Pour cela, l'entreprise doit évaluer, avant toute externalisation d'une opération, l'aptitude et les compétences de l'éventuel contractant à exercer l'activité (8). Ce contrôle peut se faire selon différentes modalités (audit sur site de qualification, audit documentaire). Cette étape d'évaluation avant externalisation est appelée qualification du prestataire ou du sous-traitant. Il est par ailleurs précisé que chaque activité externalisée doit se voir encadrée par un accord écrit entre le donneur d'ordre et le sous-traitant afin de définir les rôles et responsabilités de chacun. Cet accord écrit se traduit le plus souvent sous la forme d'un contrat s'accompagnant d'un cahier des charges.

De plus le prestataire d'activités doit être contrôlé tout le long de la durée du contrat. Ces contrôles peuvent être menés via différents outils tels que les audits, le suivi d'indicateurs, les revues, etc. Ils sont à même de faire remonter des données de sortie sur les activités externalisées. Ces données de sorties doivent être évaluées pour identifier et mettre en œuvre, si besoin, toute possibilité d'amélioration. C'est encore une fois la preuve que le SQP, décrit dans cette ligne directrice, repose sur le principe d'amélioration continue.

Il est, de plus, précisé dans le Chapitre 4 (Amélioration continue du SQP) que la direction doit mettre en œuvre un processus formalisé pour revoir de manière périodique le SQP (8). Ce processus est nommé « Revue de la direction du SQP ».

L'objectif de cette revue est d'identifier ce qui fonctionne au sein du SQP mais surtout d'identifier ce qui ne fonctionne pas et qui peut être amélioré. Un des éléments à évaluer est le retour d'informations sur les activités sous-traitées. Le fait qu'une activité soit externalisée ne doit pas être un frein à la recherche d'amélioration continue mais doit en être un des éléments moteurs.

La plupart de ces éléments seront également retrouvés au sein des Bonnes Pratiques.

1.4 Bonnes Pratiques

Les Bonnes Pratiques ou Good Practices (GxP) en anglais désignent de manière générale des textes proposant les bonnes pratiques de Qualité. Elles peuvent porter sur des domaines variés tels que l'industrie pharmaceutique, les finances ou bien le domaine agricole.

C'est pourquoi la lettre « x » du sigle GxP désignent l'ensemble des domaines et est remplacée par la lettre du domaine concerné, par exemple GFP pour Good Financial Practices.

Au niveau du secteur pharmaceutique il existe un nombre très important de textes réglementaires sous forme de « Bonnes Pratiques ».

Les trois référentiels qui sont applicables au processus de maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique et au site exploitant pharmaceutique sont les suivants :

- Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF),
- Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG),
- Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPPV).

Les exigences en matière de gestion des activités pharmaceutiques externalisées présents dans ces textes seront détaillées ci-dessous.

A noter que ces textes donnent les résultats à atteindre mais ne donnent pas les règles et moyens à mettre en place pour les atteindre. Il y a donc une exigence de résultats mais pas de précision de moyens. Ces derniers sont laissés à l'appréciation des industriels.

1.4.1 Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication, en anglais Good Manufacturing Practices (GMP), sont utilisées en France en tant que référentiel qualité..

L'application des principes et lignes directrices des GMP est rendue obligatoire par la directive européenne 2003/94/CE (9) pour tous les médicaments à usage humain fabriqués ou importés dans l'Union Européenne, y compris les médicaments destinés à l'exportation qui doivent être fabriqués conformément aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication.

Juridiquement, pour qu'une directive européenne soit applicable à un état membre, il est nécessaire que cette dernière soit transposée selon le droit national.

En France, la fabrication et la commercialisation des produits de santé sont encadrées par le Code de la Santé Publique (CSP). La directive 2003/94/CE a donc été transposée au sein du

CSP : « Les articles L.5121-5 (10) et L.5138-3 (11) du code de la santé publique précisent que la fabrication des médicaments et des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) »(8).

Ce sont ces deux articles qui font des BPF françaises un texte opposable.

Les BPF sont constituées de quatre grandes parties :

- Partie I : Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments à usage humain,
- Partie II : Bonnes Pratiques de Fabrication des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments,
- Partie III : Documents relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication (comprenant notamment les lignes directrices ICH Q9 et Q10),
- Partie IV : Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovantes.

La partie I se décompose en neuf chapitres :

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

Un chapitre entier est dévolu à la gestion des activités externalisées. Le chapitre 7 est à la base de tout ce qui est déployé dans l'industrie pharmaceutique pour maîtriser les prestataires et fournisseurs pharmaceutiques.

Ce chapitre se décompose en trois sous parties distinctes :

- Le donneur d'ordre,
- Le sous-traitant,
- Le contrat.

Avant d'entrer dans le cœur de ce sujet avec ces trois sous-parties, les bases sont posées via l'énonciation de ce principe : « Toute activité couverte par le guide des BPF qui est externalisée, doit être définie de manière appropriée, convenue et contrôlée afin d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou un produit de qualité insuffisante » (8). Une activité externalisée doit être traitée, menée avec le même degré d'exigence et de contrôle qu'une activité réalisée « en interne ».

Le donneur d'ordre

Dès les premières lignes, la responsabilité du donneur d'ordre est exprimée : bien que l'activité soit externalisée, elle relève toujours de ce dernier.

Il doit par conséquent mettre en place au sein de son SMQ des processus permettant le contrôle et la revue de toute activité externalisée. Ces processus doivent intégrer les principes de gestion du risque qualité (8). L'usage du principe de gestion du risque qualité dans la gestion des activités externalisées est donc rendu formellement opposable en cas d'inspection par les autorités de santé.

Un des premiers principes de gestion du risque qualité à utiliser est l'évaluation par le donneur d'ordre, avant d'externaliser l'activité, de « la légalité, l'aptitude et la compétence du sous-traitant à mener à bien les activités » (8). Ce passage fait référence à la nécessité d'effectuer une qualification du prestataire avant de débiter l'activité avec celui-ci. La qualification doit permettre de s'assurer de la capacité du prestataire à réaliser cette activité dans le respect des principes réglementaires en vigueur pour ce type d'activité.

Une fois le prestataire qualifié et la prestation contractualisée, la prestation peut débiter. Tout le long de la réalisation de cette activité, le donneur d'ordre a pour obligation de « surveiller et évaluer la performance du sous-traitant ainsi que l'identification et la mise en

œuvre de toute amélioration nécessaire » (8). Les outils à utiliser pour réaliser cette surveillance ne sont pas détaillés au sein des BPF. Les outils les plus couramment utilisés sont les audits et la mise en place d'un suivi à l'aide d'indicateurs qualité.

Il est fait mention de la nécessité de se placer dans une démarche, commune aux deux parties, d'amélioration continue. Cette démarche peut se traduire par des échanges et des projets communs entre les deux parties pour identifier et mettre en œuvre des actions d'amélioration continue.

Pour finir, il est défini que la responsabilité de réaliser l'évaluation et la revue des enregistrements et résultats liés aux activités externalisées incombe au donneur d'ordre. Cela permet de s'assurer qu'ils sont conformes aux BPF, à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et aux mentions du contrat. Une fois de plus la responsabilité finale repose sur le donneur d'ordre. Il ne peut pas se dédouaner de ses responsabilités en externalisant une activité.

Il reste possible pour le donneur d'ordre de déléguer en partie cette responsabilité au sous-traitant. Dans ce cas le donneur d'ordre doit documenter cette décision pour prouver que la délégation de responsabilité n'aura pas d'impact sur les activités. Les preuves à récolter peuvent être des rapports d'audits à résultats favorables ou bien une analyse de risque de cette délégation.

Le sous-traitant

Outre le principe fondamental imposant que le sous-traitant soit en obligation de posséder des locaux, des connaissances et des équipements appropriés ainsi qu'un personnel formé et compétent pour réaliser les activités qui lui sont conférées, deux principes incontournables sont introduits ici :

- L'interdiction faite au sous-traitant de « sous-traiter à un tiers tout ou partie du travail qui lui a été confié par contrat, sans l'évaluation et l'autorisation préalables de ces dispositions par le donneur d'ordre » (8). La surveillance réalisée par le donneur d'ordre commence par celle du prestataire en lui-même mais s'étend également aux

sous-traitants utilisés par le prestataire pour réaliser l'activité définie dans le contrat. Pour pouvoir sous-traiter à un tiers, le prestataire doit donc, soit qualifier lui-même ce tiers et en fournir la preuve au donneur d'ordre, soit laisser le donneur d'ordre mener la qualification.

L'exemple le plus fréquent d'activité du site exploitant sous-traité concerne le transport des médicaments. Le laboratoire exploitant passe un contrat avec un transporteur pharmaceutique et comme il est d'usage dans le monde du transport, le prestataire sous-traite à des transporteurs partenaires certaines de ses activités. Une liste de ces sous-traitants doit être mise à disposition du laboratoire exploitant qui a par ailleurs le choix de valider ou non l'utilisation de ces sous-traitants.

- L'interdiction faite au sous-traitant d'apporter des modifications non comprises dans les termes du contrat et pouvant impacter défavorablement la qualité de l'activité. Chaque changement doit être réalisé seulement après validation par le donneur d'ordre et encadré par un processus de maîtrise des changements afin de définir les actions à réaliser et les responsabilités de chacun pour les mettre en œuvre.

Le contrat

Comme vu plus haut, toute activité pharmaceutique externalisée doit être encadrée par un contrat écrit et signé par le donneur d'ordre et le sous-traitant. Il est précisé que « les aspects techniques du contrat doivent être établis par des personnes compétentes, possédant des compétences appropriées en matière de sous-traitance d'activités et de bonnes pratiques de fabrication » (8). Cela signifie que ce contrat doit être rédigé ou tout du moins validé sur la partie technique par l'Assurance Qualité. Il est ici question de contrat qualité, qui est à différencier du contrat commercial utilisé pour encadrer les aspects commerciaux.

Il est notamment requis que le contrat contienne :

- Les dispositions techniques permettant d'effectuer l'activité externalisée,
- Les précisions sur le partage de responsabilités entre le donneur d'ordre et le sous-traitant pour réaliser cette activité, c'est-à-dire la définition du « Qui fait quoi ? »,

- L'autorisation donnée au donneur d'ordre de pouvoir auditer les activités effectuées par le sous-traitant ainsi que ses propres sous-traitants.

Le dernier principe qui ressort du Chapitre 7 des BPF est le fait que « tous les enregistrements liés aux activités externalisées {...} doivent être conservés par le donneur d'ordre ou mis à la disposition de ce dernier. Tout enregistrement concernant l'évaluation de la qualité d'un produit {...} doit être accessible et décrit dans les procédures correspondantes du donneur d'ordre » (8). Ce principe doit être explicitement défini avec le prestataire. Par exemple, si l'enregistrement et le traitement des cas de pharmacovigilance est externalisé à un tiers, il est nécessaire de définir les responsabilités de chacun dans la conservation des données de ces cas de pharmacovigilance.

Pour résumer, la maîtrise des prestataires est évoquée à travers cinq principes fondamentaux :

- **La qualification préalable à toute activité externalisée,**
- **La responsabilité finale du donneur d'ordre,**
- **La gestion basée sur le risque,**
- **Le suivi des prestataires par les audits,**
- **L'encadrement de la prestation par un contrat entre les parties.**

1.4.2 Bonnes Pratiques de Distribution en Gros

Selon la directive 2001/83/CE, la distribution en gros des médicaments se définit comme : toute activité qui consiste à se procurer, à détenir, à fournir ou à exporter des médicaments, à l'exclusion de la délivrance de médicaments au public ; ces activités sont réalisées, en amont, avec des fabricants ou leurs dépositaires, des importateurs, d'autres distributeurs en gros ou, en aval, avec des pharmacies d'officine, des pharmacies à usage intérieur ou des personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public dans l'Etat membre concerné (12).

Une des responsabilités du site exploitant pharmaceutique est l'activité de distribution en gros des médicaments sur le territoire national. C'est pourquoi les BPDG sont un référentiel

applicable aux exploitants pharmaceutiques. Ce référentiel peut donc être opposé en cas d'inspection d'une autorité de santé.

Les BPDG ont pour but de s'assurer la qualité des médicaments jusqu'à leur livraison. La livraison d'un produit de santé ne doit pas être réalisée à n'importe quel client ou patient. En effet il est nécessaire que la livraison soit réalisée à des personnes (physiques ou morales) autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public ou à les utiliser (13).

Ce texte est construit peu ou prou de la même manière que la partie I des BPF. Il se décompose en dix chapitres :

- Chapitre 1 : Gestion de la qualité,
- Chapitre 2 : Personnel,
- Chapitre 3 : Locaux et équipements,
- Chapitre 4 : Documentation,
- Chapitre 5 : Opérations,
- Chapitre 6 : Réclamations, retours, médicaments suspectés d'être falsifiés et rappel ou retrait du marché,
- Chapitre 7 : Activités externalisées,
- Chapitre 8 : Auto-inspections,
- Chapitre 9 : Transport,
- Chapitre 10 : Dispositions spécifiques applicables aux courtiers.

Les seules différences avec les BPF sont l'ajout d'un chapitre dévolu au transport et d'un autre dévolu aux activités de courtiers et la suppression du chapitre portant sur le contrôle de la qualité.

Comme dans la partie I des BPF, le chapitre 7 des BPDG fait ressortir les cinq principes fondamentaux de la maîtrise des prestataires :

- La qualification préalable à toute activité externalisée,
- La responsabilité finale du donneur d'ordre,
- La gestion basée sur le risque,
- Le suivi des prestataires par les audits,
- L'encadrement de la prestation par un contrat entre les parties.

Les BPDG vont même plus loin que les BPF puisqu'elles citent l'outil à utiliser à la fois pour qualifier un prestataire mais aussi pour l'évaluer : l'audit.

1.4.3 Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance

La pharmacovigilance est l'activité ayant pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments (14).

L'activité de pharmacovigilance est obligatoire pour les médicaments possédant une AMM mais aussi pour les médicaments possédant une autorisation d'accès précoce (AAP), une autorisation d'accès compassionnel (AAC) ou bien entrant dans un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

L'activité de pharmacovigilance étant une des responsabilités du site exploitant, les BPPV forment donc un référentiel opposable en cas d'inspection des autorités de santé s'appliquant à l'exploitant pharmaceutique.

Les BPPV ont pour objectif de décrire l'organisation générale d'un système de pharmacovigilance mis en place par un laboratoire pharmaceutique. Il y est notamment question de définir le rôle et les responsabilités des différents acteurs de ce système (professionnels de santé, Centres Régionaux de Pharmacovigilance, exploitants et titulaires d'AMM, patients et associations de patients).

Ce référentiel (14) se décompose en sept chapitres :

- Chapitre 1 : Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM),
- Chapitre 2 : Rôle des professionnels de santé,
- Chapitre 3 : Rôle des patients en matière de pharmacovigilance,
- Chapitre 4 : Rôle du titulaire et de l'exploitant,
- Chapitre 5 : Rôle des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV),
- Chapitre 6 : Enquête nationale de pharmacovigilance,

- Chapitre 7 : Bonnes pratiques de communication sur la sécurité d'emploi des médicaments.

Le chapitre intéressant en ce qui concerne la maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique va être le Chapitre 4 – Rôle du titulaire et de l'exploitant. En effet, dans ce chapitre une sous-partie est dévolue à la gestion des activités de pharmacovigilance concédées en sous-traitance par l'exploitant et/ou le titulaire d'AMM (14).

Cette sous-partie fait également ressortir les cinq principes fondamentaux de la maîtrise des prestataires :

- La qualification préalable à toute activité externalisée,
- La responsabilité finale du donneur d'ordre,
- La gestion basée sur le risque,
- Le suivi des prestataires par les audits,
- L'encadrement de la prestation par un contrat entre les parties.

A l'heure actuelle, l'externalisation d'au moins une partie des activités de pharmacovigilance est un évènement courant chez les laboratoires exploitants. Dans la plupart seule la partie dite « stratégique » de cette activité reste internalisée ; la partie opérationnelle est, elle, le plus souvent externalisée. L'application des règles énoncées au sein des BPPV quant à la gestion de la sous-traitance devient donc une réalité.

Pour finir, l'ensemble de ces textes réglementaires trace les contours d'un cadre général à la maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique sans néanmoins définir de méthodologie explicite et précise. Des règles générales sont données au laboratoire pharmaceutique, mais la transposition de ces règles en un processus de maîtrise des activités pharmaceutiques externalisées est laissée à la discrétion du laboratoire.

Chaque laboratoire doit construire un processus qui soit en adéquation avec son organisation, sa taille mais aussi à la typologie de ses produits et qui respecte la réglementation.

La transcription de cette réglementation en un processus de maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique sera détaillée ci-après.

2 La maîtrise des prestataires appliquée au site exploitant

2.1 Cadre réglementaire

La commercialisation des médicaments en France est encadrée par différents textes et notamment deux textes de référence :

- La Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 (12),
- Le Code de la Santé Publique (CSP) (15).

Le CSP détermine toutes les règles s'appliquant à la santé publique en France et notamment les règles encadrant les produits de santé, les établissements pharmaceutiques et la profession pharmaceutique tandis que la Directive 2001/83/CE du Parlement Européen du 6 Novembre 2001 institue un code commun à tous les membres de l'Union Européenne sur les médicaments à usage humain.

Selon la Directive 2001/83/CE, pour être commercialisé, un médicament doit obtenir de la part de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) ou bien de la part de l'autorité de santé compétente du pays concerné, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Cette AMM apporte la garantie que le produit de santé possède un niveau suffisant de qualité, de sécurité et d'efficacité pour être commercialisé.

L'autorité de santé en charge, au nom de l'État Français, de permettre l'accès aux médicaments et produits de santé et d'assurer leur sécurité est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et de produits de santé (ANSM). Au niveau français, c'est donc l'ANSM qui est responsable d'autoriser ou non la mise sur le marché d'un médicament.

L'article R.5121-21 du CSP, permet de définir que le titulaire de l'AMM d'un produit de santé n'est pas forcément le même laboratoire que le laboratoire exploitant de ce produit de santé :
« La demande d'autorisation de mise sur le marché est adressée au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Elle mentionne : Le nom et l'adresse du futur titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, ceux de l'entreprise exploitant la spécialité pharmaceutique, ainsi que ceux du fabricant

lorsque ni le futur titulaire de l'autorisation ni l'entreprise exploitant la spécialité n'assure la fabrication ».

Il existe donc différents types d'établissements pharmaceutiques.

2.2 L'établissement pharmaceutique exploitant

En France il existe différents types d'établissements pharmaceutiques : fabricants, exploitants, grossistes-répartiteurs, dépositaires, importateurs, etc... Les activités et responsabilités de chacun sont toutes réglementées. Ce travail se concentrera sur un seul type d'établissement pharmaceutique : l'exploitant pharmaceutique.

2.2.1 Définition

Le concept d'exploitant pharmaceutique est une spécificité du système de santé français définie au sein du CSP. Aucun autre pays n'utilise cette notion et cette réglementation.

L'exploitant est défini, par l'article R5124-2 du CSP comme « l'entreprise ou l'organisme se livrant à l'exploitation de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, de générateurs, trousseaux et précurseurs mentionnés au 3° de l'article L. 4211-1 » (16).

L'exploitant et le titulaire de l'AMM ou de l'AAP sont généralement un seul et même laboratoire pharmaceutique. Il est cependant possible que l'exploitation soit réalisée « 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 » (16).

Pour posséder les droits d'exercer une activité d'exploitation pharmaceutique, l'établissement ou l'organisme pharmaceutique doit déposer un dossier de demande d'ouverture d'un établissement pharmaceutique exploitant auprès de l'ANSM. L'ANSM a une fois de plus la responsabilité décisionnelle finale : ici elle peut autoriser ou non l'ouverture d'un exploitant.

2.2.2 Activités de l'exploitant et possibilités d'externalisation

Toutes les activités dont un exploitant pharmaceutique est responsable sont citées dans l'article R5124-2 du CSP. Les activités pharmaceutiques citées dans cet article sont les suivantes :

- Les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit,
- La publicité des produits de santé,
- L'information (il est question ici d'information médicale et scientifique transmises par l'exploitant aux patients, professionnels de santé, etc),
- La pharmacovigilance,
- Le suivi des lots et éventuellement le retrait des lots du marché,
- Les opérations de stockage.

De cette liste d'activités pharmaceutiques assez générale va découler un nombre important d'activités réalisées par, ou sous la responsabilité, du site exploitant en cas d'externalisation. De manière non exhaustive, les activités suivantes sont réalisées par un site exploitant ou sous sa responsabilité :

- Vente en gros ou cession à titre gratuit sur le territoire Français, ce qui comprend la métropole mais aussi les DROM-COMs,
- L'activité d'information promotionnelle des délégués médicaux auprès des professionnels de santé,
- L'information médicale et scientifique,
- La pharmacovigilance,
- La gestion des réclamations qualité sur les produits commercialisés
- La gestion des stocks et des pénuries,
- Le transport des produits de santé,
- Le stockage des produits,
- La validation des articles de conditionnement,
- La formation.

A l'instar des autres types d'établissements pharmaceutiques, l'exploitant pharmaceutique n'a pas échappé à l'augmentation de la part d'activités pharmaceutiques externalisées. En effet, en fonction des politiques internes et de l'organisation structurelle des laboratoires pharmaceutiques certaines de ces activités sont entièrement ou partiellement externalisées.

L'exemple le plus courant au sein des exploitants pharmaceutiques, est l'externalisation auprès d'un établissement pharmaceutique tiers de l'activité de stockage et distribution des produits de santé. Le plus souvent un établissement pharmaceutique dit « dépositaire » est utilisé. Un dépositaire est un établissement pharmaceutique qui va se charger du stockage et de la distribution de médicaments ou produits de santé dont il n'est pas le propriétaire. Ce type d'organisation pour le stockage et la distribution en gros est l'organisation majoritairement utilisée sur le marché français.

Une des autres activités pharmaceutiques qui est régulièrement en partie externalisée est la pharmacovigilance. En effet les laboratoires utilisent des prestataires pour gérer un standard téléphonique récoltant les appels concernant la pharmacovigilance. Des opérateurs ont la charge de récolter et enregistrer les informations qui seront ensuite transmises au laboratoire qui les traitera lui-même. Cette récolte d'informations est extrêmement cadrée, chaque opérateur a un script à suivre pour poser toutes les questions et récupérer toutes les informations nécessaires.

2.3 Le pharmacien responsable

Une des spécificités françaises, est l'obligation pour un établissement pharmaceutique français de nommer un pharmacien responsable. A noter qu'il y a un seul pharmacien responsable par laboratoire pharmaceutique.

Cette obligation découle du fait qu'en France « tout acte pharmaceutique doit être effectué sous le contrôle effectif d'un pharmacien qui remplit les conditions d'exercice de la pharmacie en France » d'après l'article R5124-19 (17). Les activités pharmaceutiques du site exploitant s'inscrivent logiquement dans ce cadre.

Ce statut de pharmacien responsable n'existe pas dans les autres pays de l'Union Européenne. Dans le reste de l'Union Européenne, le statut se rapprochant le plus de celui-ci est le statut de Personne Qualifiée (QP). Le pharmacien responsable possède cependant des responsabilités plus élargies en étant le représentant légal de l'établissement pharmaceutique dans lequel il travaille. Il met en jeu, à chaque acte pharmaceutique réalisé sous son contrôle sa responsabilité civile, mais aussi pénale et disciplinaire. La personne qualifiée quant à elle est uniquement responsable de la libération et du suivi des lots pour lesquels elle met en jeu sa responsabilité civile.

En prenant compte cette spécificité française ainsi que la réglementation à propos de la gestion des activités externalisées, il est nécessaire que chaque opération pharmaceutique externalisée par un site exploitant soit réalisée sous le contrôle effectif du pharmacien responsable de ce dit exploitant.

2.4 Rationnel d'un besoin d'externalisation

Le secteur de l'industrie pharmaceutique, contrairement à d'autres secteurs industriels tels que l'automobile, l'aérospatial ou l'informatique, ne s'était pas tourné, jusqu'à il y a peu, vers l'externalisation de ses activités et fonctions (18).

L'externalisation des activités de l'industrie pharmaceutique a d'abord débuté par les activités de fabrication via l'apparition des façonniers pharmaceutiques (ou Contract Manufacturing Organization en anglais). Plus récemment l'externalisation s'est étendue à d'autres secteurs et notamment aux fonctions agissant en aval des activités de production pharmaceutique. Le site exploitant et ses activités s'inscrivent donc dans cette logique. L'externalisation d'une partie des activités pharmaceutiques du site exploitant est même devenue monnaie courante chez la majorité des laboratoires pharmaceutiques.

Le besoin d'externaliser une prestation peut avoir plusieurs explications différentes :

- La recherche d'expertise

Dans ce cas le laboratoire cherche, en externalisant, un prestataire apportant un haut niveau d'expertise dans un domaine précis. L'entreprise recherche un savoir-faire pointu et une prestation avec un haut niveau de qualité ; car elle ne pourrait peut-être pas assurer par elle-même cette activité avec un tel niveau de qualité.

- Le manque de ressources

L'entreprise peut se retrouver dans une situation dans laquelle elle ne possède pas les ressources et compétences en interne pour assurer une activité précise. Elle va donc les rechercher dans des structures spécialisées sur ce type d'activité. En se libérant de la charge des activités considérées comme de faible valeur ajoutée, les laboratoires peuvent se recentrer sur les activités qui sont cœur de métier et à forte valeur ajoutée.

- Réduction des coûts

Une des raisons les plus fréquentes dans la volonté d'externaliser une prestation est aussi la raison financière. Il est souvent plus intéressant financièrement pour un laboratoire de faire appel à un prestataire plutôt que de réaliser l'activité par lui-même.

L'augmentation de la part d'activités pharmaceutiques externalisées s'explique par ces différentes raisons. Cette augmentation impose donc aux entreprises pharmaceutiques la mise en place de processus de maîtrise des prestataires extrêmement robustes. En effet, plus le nombre d'activités pharmaceutiques externalisées est important, plus le nombre de risques pesant sur la sécurité du patient et sur la qualité du produit de santé est important.

2.5 Contractualisation entre le donneur d'ordre et le prestataire

Comme vu précédemment, la contractualisation de chacune des activités pharmaceutiques externalisées est un requis réglementaire. Lorsqu'un prestataire est qualifié, la prestation ne peut débuter qu'après signature d'un contrat entre les parties prenantes.

Dans les faits cette exigence réglementaire se traduit par deux types de documents :

- Un contrat,
- Un cahier des charges ou Quality Technical Agreement (QTA).

Le contrat est un document définissant le partage des responsabilités et les processus de communication concernant les activités externalisées entre le donneur d'ordre et le prestataire d'activités. Il apporte un cadre juridique à l'externalisation de l'activité. L'ensemble des modalités définies au sein de ce contrat doivent être conformes aux réglementations en vigueur ainsi qu'à l'AMM du ou des produits concernés par l'activité externalisée.

Le contrat doit notamment préciser l'acceptation du tiers pour être audité par le donneur d'ordre selon des modalités de prévenance à établir.

Le contenu de ce contrat est agréé par une signature formelle des deux parties concernées. La signature engage mutuellement le donneur d'ordre et le prestataire à respecter certaines dispositions pour les prestations futures et ce pendant une durée définie.

Le cahier des charges est un document qui va colliger l'ensemble des exigences techniques, administratives ou autres, relatives à une prestation. Il est annexé au contrat pour toute prestation à impact pharmaceutique. Le donneur d'ordre exprime de façon exhaustive ses besoins, les contraintes, le périmètre de l'activité au travers du cahier des charges.

Les obligations en termes de formation des personnels du tiers, notamment dans le cadre d'enjeu de signalement d'informations de sécurité (remontée de défauts qualité sur un produit, de cas de pharmacovigilance) vers le donneur d'ordre doivent y être incluses, tout comme les modalités de notification au donneur d'ordre d'un incident, le suivi des non-

conformités dans le cadre de la prestation confiée, et l'obligation de mise en œuvre d'actions correctives pour éviter leur récurrence.

Les objectifs du donneur d'ordre lorsqu'il rédige un cahier des charges sont multiples :

- Définir les besoins et exigences, et ce, de manière suffisamment détaillée, afin de pouvoir exiger de ce tiers qu'il délivre et réponde aux besoins et aux exigences définis,
- Préciser clairement ses propres obligations afin qu'il n'y ait aucune ambiguïté sur les engagements qu'il a accepté de prendre,
- Anticiper et préciser tout risque prévisible pouvant survenir en cours de collaboration,
- Assurer que les obligations et les risques qu'il accepte ne sont pas disproportionnés par rapport aux objectifs de l'accord.

Le cahier des charges est, par ailleurs, lui aussi signé par les deux parties pour preuve de leur agrément mutuel.

2.6 Analyse de risque des prestataires sur un site exploitant

Avant de pouvoir qualifier et utiliser un nouveau prestataire, il est nécessaire de réaliser une analyse de risque pour déterminer la criticité de ce prestataire. Au sein de cette partie, un exemple d'analyse de risque sera développé ; il existe cependant différentes méthodes pour déterminer le niveau de risque d'un prestataire. L'exemple développé dans cette partie a pour objectif de s'adapter spécifiquement aux activités des établissements exploitants pharmaceutiques.

Plusieurs méthodes d'analyse de risque peuvent être utilisées pour déterminer la criticité d'une prestation, mais une méthode est plus adaptée que les autres : **la méthode SPD**, également appelée « **Risk ranking and filtering** » (6).

C'est une méthode préventive de gestion du risque qui permet de décomposer le risque initial en plusieurs critères de risque. Chaque critère sera associé à une cotation, à un score. Le produit de ces facteurs de risque permet de quantifier et de hiérarchiser le risque.

La méthode SPD prend en compte trois critères de risque :

- Sévérité,
- Probabilité d'apparition,
- Détectabilité.

Ce sont les trois critères de risque les plus couramment utilisés, il est cependant possible d'enrichir et adapter cette méthode en utilisant d'autres critères.

L'objectif final étant d'associer un niveau de risque (faible, moyen ou élevé) pour chaque prestataire utilisé et de mettre en place des actions de maîtrise en fonction de ce niveau. Ainsi, un prestataire à niveau de risque élevé sera logiquement suivi de manière plus stricte qu'un prestataire à niveau de risque faible.

De cette manière, le laboratoire pharmaceutique exploitant concentre ses efforts et moyens sur le contrôle des prestations les plus critiques.

- **La sévérité**

La sévérité du risque correspond à l'impact d'une défaillance de l'activité sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit, mais aussi sur la santé publique ou l'image de l'entreprise. En fonction du type d'activités, la sévérité est plus ou moins importante, son évaluation est donc essentielle.

Afin d'attribuer un score à ce critère, une grille de cotation est mise en place (Tableau I). Cette grille est construite de manière à minimiser la place de la subjectivité dans l'interprétation des données et la prise de décision. En effet, cette grille de cotation est construite en amont de l'analyse de risque.

Pour la sévérité, la grille de cotation suivante peut être mise en place :

Sévérité du risque		
Score	Sous-critères	Définition des sous-critères
1	Pas d'impact	Aucun impact que ce soit économique, réglementaire, sur le patient ou sur le produit.
4	Impact mineur	Impact réglementaire ou économique mais sans impact sur le produit ou le patient.
16	Impact important	Impact direct réversible sur la sécurité du patient ou la qualité du produit.
64	Impact critique	Impact direct sévère sur la qualité du produit, la sécurité du patient, risque de rappel de lots ou de pénalités par les autorités de santé.

Tableau I : Exemple de grille de cotation pour la sévérité du risque

Cette grille de cotation s'applique particulièrement aux activités d'un site exploitant pharmaceutique puisque certaines activités pharmaceutiques n'ont pas de contact direct avec le patient. Cette grille de cotation ne serait en revanche pas adaptée à un environnement de production pharmaceutique puisque les activités y sont plus ou moins toutes en contact direct avec le médicament (fournisseurs d'excipients, fournisseurs de principe actif, sous-traitance des activités de contrôle qualité...).

A noter que l'échelle utilisée pour une grille de cotation d'une analyse de risque ne doit jamais être une valeur nulle.

De plus il est important, pour bien discriminer les différents prestataires, d'utiliser des grilles de cotation sur quatre niveaux, ou au moins avec un nombre de niveau pair.

Ici, une loi de calcul de « facteur quatre » est utilisée. Pour les deux autres critères des grilles de cotation avec des valeurs de score plus faibles seront utilisées. Cette organisation permet de faire de la sévérité, le facteur discriminant de l'analyse de risque. En effet, la sévérité du risque peut être considérée comme ayant un plus grand impact sur la qualité de la prestation que la probabilité ou la détectabilité du risque. Par conséquent, ce critère doit avoir plus de poids, une place plus importante dans l'analyse de risque que les deux autres critères de risque.

- **La probabilité**

La probabilité d'apparition du risque est également quantifiée au moyen d'une grille de cotation (Tableau II). C'est un risque qui peut être comparé à la fréquence des défaillances.

La probabilité d'apparition du risque peut être quantifiée via la grille de cotation suivante :

Probabilité d'apparition du risque		
Score	Sous-critères	Définition des sous-critères
1	Improbable	Une défaillance ne s'est jamais produite, ou s'est produite une fois tous les dix ans.
2	Rare	Une défaillance se produit une fois par an.
4	Probable	Une défaillance se produit régulièrement (plusieurs fois par an).
16	Fréquent	Une défaillance se produit très régulièrement (plusieurs fois par mois).

Tableau II : Exemple de grille de cotation pour la probabilité d'apparition du risque

- **La détectabilité**

La détectabilité est un critère incontournable. En effet, si un système de détection des défaillances est en place et est efficace, le risque global d'une prestation peut être considérablement diminué.

La détectabilité peut être quantifiée via la grille de cotation représentée dans le tableau III :

Détectabilité du risque		
Score	Sous-critères	Définition des sous-critères
1	Systématiquement détectable	Des contrôles automatiques sont en place (plus de 95% des défaillances sont détectées).
2	Détection modérée	Des contrôles sont en place mais ne permettent pas de détecter toutes les défaillances (entre 20 et 95% des défaillances sont détectées).
4	Détection faible	Des contrôles sont en place mais permettent de ne détecter qu'une minorité des défaillances (moins de 20%).
16	Indétectable	Il n'existe aucun mode de contrôle.

Tableau III : Exemple de grille de cotation pour la détectabilité du risque

Lorsqu'un score a été attribué à chacun des critères, le facteur de priorité est calculé pour chaque prestataire : le **RPN (Risk Priority Number)** (19). Le RPN est le produit des scores des trois critères de risque. Ce facteur de priorité permet de quantifier le risque global d'un prestataire.

$$\text{RPN} = \text{SÉVÉRITÉ} \times \text{PROBABILITÉ} \times \text{DÉTECTABILITÉ}$$

A titre d'exemple, le RPN maximal en fonction des grilles de cotations trouvés ci-dessus est calculé comme suit : $\text{RPN maximal} = 64 \times 16 \times 16 = 16\,384$.

Le RPN va permettre d'atteindre l'objectif final de l'analyse de risque pour la maîtrise des prestataires : la classification des prestataires par niveau de risque.

En effet, en fonction de la valeur du RPN, un niveau de risque est attribué au prestataire.

La détermination du niveau de risque du prestataire se fait selon le tableau IV ici-bas :

RPN	Niveau de risque du prestataire
$\text{RPN} \leq 64$	Faible
$64 < \text{RPN} < 512$	Moyen
$\text{RPN} \geq 512$	Elevé

Tableau IV : Proposition de classification du niveau de risque des prestataires en fonction du RPN

Il est important d'ajouter que le niveau de risque attribué à un prestataire peut être revu à la hausse par rapport à celui trouvé via l'analyse de risque en prenant en compte, par exemple, l'historique des performances du fournisseur, les derniers résultats d'audits...

Les niveaux de risque ne sont pas figés et doivent être mis à jour régulièrement.

Au-delà d'être une exigence réglementaire, l'approche par le risque de la maîtrise des activités externalisées permet de dégager d'autres éléments positifs pour une entreprise.

Cela donne la possibilité à un établissement exploitant pharmaceutique d'adapter son niveau d'effort en fonction de la criticité du prestataire. Les moyens et équipes se concentreront plutôt en direction du suivi des prestataires les plus risqués ; c'est un gain d'argent et de temps permettant *in fine* d'améliorer la compétitivité du laboratoire.

Pour illustrer cette idée, l'exemple d'un prestataire de transport de médicaments thermosensibles et d'un prestataire de stockage des archives d'un exploitant pharmaceutique peuvent être pris. Il paraît évident que les niveaux d'efforts pour le contrôle et le suivi de ces deux prestataires ne peuvent être identiques.

Le transporteur réalise une prestation critique directement en contact avec des médicaments fragiles ; si les conditions de transport de ces produits ne sont pas respectées la qualité du produit et/ou la sécurité du patient seront impactées.

Quant à elle, l'entreprise de stockage des archives de l'exploitant pharmaceutique réalise une activité qui est une exigence réglementaire sans toutefois être une activité critique ; la qualité médicament et la sécurité du patient ne seront pas impactées en cas de survenue d'une défaillance chez ce prestataire.

Le niveau d'efforts et d'exigences pour la maîtrise du transporteur pharmaceutique doivent donc être plus importants que pour le prestataire de stockage d'archives ; les actions de maîtrise doivent être proportionnelles au niveau de risque d'un prestataire.

L'approche par le risque de la maîtrise des activités externalisées permet aussi d'approfondir la connaissance de chacune des activités externalisées et par conséquent d'anticiper les éventuels problèmes en mettant en place certaines actions préventives en amont.

Les modalités et actions de qualification, de contrôle et suivi des prestataires différeront en fonction du niveau de risque attribué au prestataire. Il existe plusieurs types d'outils pour réaliser ces actions.

2.7 Suivi des prestataires et outils utilisés

Une fois que la prestation a débuté, il est requis réglementairement que le donneur d'ordre surveille et évalue la performance du prestataire ainsi qu'il identifie et mette en œuvre toute amélioration nécessaire.

Pour surveiller la performance du prestataire le donneur d'ordre s'aide notamment des outils qualité suivants :

- Les indicateurs qualité,
- Les audits,
- Les revues qualité.

2.7.1 Indicateurs qualités

Les KPIs, ou indicateurs clés de performance, sont un outil largement utilisé par les entreprises pour mesurer et gérer les performances de leurs prestataires de services.

Selon l'ICH Q10, les indicateurs de performance se définissent comme « des valeurs mesurables utilisées pour quantifier des objectifs qualité illustrant la performance d'une organisation, d'un processus ou d'un système » (8).

Dans l'industrie pharmaceutique, les KPIs sont particulièrement importants pour les laboratoires afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité de leurs produits et services mais aussi pour s'assurer que l'activité est réalisée conformément à la réglementation.

Les KPIs peuvent logiquement être utilisés pour mesurer une série de paramètres liés à la performance des prestataires de services.

Pour être efficaces, ces KPIs doivent être adaptés à chaque type de prestation externalisée ainsi qu'à l'organisation du prestataire utilisé. Ils sont la représentation des points critiques de la prestation.

Par conséquent, le choix des indicateurs utilisés doit être réalisé avec pertinence. En effet, les indicateurs utilisés doivent refléter le taux de réussite des objectifs fixés initialement pour une

prestation. Rien ne sert donc de surcharger le suivi d'une prestation avec des indicateurs sans réelle utilité. De ce fait les KPIs à suivre diffèrent complètement d'une prestation à une autre.

Pour chaque KPI, un objectif chiffré doit servir de référence. L'atteinte ou non de ces objectifs donnera des indications permettant à court terme le pilotage de la prestation externalisée et à moyen terme de faire ressortir des tendances.

A court terme, les résultats des KPIs servent de moyens de communication entre le prestataire et le responsable de l'activité chez le donneur d'ordre mais aussi de moyens d'identification des opportunités d'amélioration continue.

A moyen terme, les KPIs et les tendances qui en ressortent seront analysés lors du processus de revues périodiques. L'objectif étant d'avoir le bilan de la performance d'une prestation sur une période donnée, d'identifier les risques, les réussites et de faciliter la prise de décision. Les décisions prises peuvent porter sur la mise en place d'actions d'amélioration continue chez le prestataire, sur une simple communication au prestataire mais peuvent aussi aller jusqu'à la décision de non-renouvellement du contrat du prestataire ou la décision de changer de prestataire.

Les résultats des KPIs influant sur la relation entre prestataire et donneur d'ordre il est important que les objectifs des KPIs suivis soient arrêtés d'un commun accord et spécifiés dans le cahier des charges

Globalement, l'utilisation des KPIs pour le contrôle des prestataires de services est essentielle. En utilisant les KPIs pour mesurer et gérer les performances, les entreprises peuvent garantir la qualité de leurs produits et services, tout en assurant la satisfaction de leurs patients.

Un système de KPIs utilisé afin de piloter une activité externalisée de dépositaire pharmaceutique peut permettre d'illustrer ces propos. Un exemple est détaillé ci-dessous.

Un site dépositaire pharmaceutique est, selon l'article R5124-2 du Code de la Santé Publique, « une entreprise se livrant, d'ordre et pour le compte, d'un ou plusieurs exploitants de

médicaments, de générateurs, trousseaux ou précurseurs au stockage de ces médicaments, produits, objets ou articles dont elle n'est pas propriétaire, en vue de leur distribution en gros et en l'état » (16).

Les indicateurs de performance qui sont mis en place doivent être arrêtés d'un commun accord entre le donneur d'ordre et le dépositaire et s'entendent dans des conditions normales d'exploitation. Ils peuvent en effet être affectés selon la nature des produits distribués, les emballages utilisés, la répartition effective entre colis standards et colis détails, les perturbations exceptionnelles du transport, les cas de force majeure (grèves, intempéries...).

Ces indicateurs sont pensés pour représenter la performance globale du dépositaire. De ce fait, ils ciblent quatre grands groupes de fonctions présentes sur un site dépositaire :

- La réception,
- Le stockage,
- La préparation des commandes,
- Le transport et la livraison des commandes.

De plus, ils permettent de cibler la satisfaction des clients en prenant en compte la remontée de réclamations des clients (indicateurs N°4 et N°5 ci-dessous).

Au préalable, une fréquence de transmissions des KPIs à l'exploitant de la part du dépositaire est décidée. La liste des KPIs ainsi que leur fréquence de transmission sont inscrites au sein du cahier des charges signés par les deux parties.

Les KPIs intéressants à suivre peuvent être ceux présentés dans le tableau V. Cependant les KPIs peuvent différer en fonction de l'organisation du prestataire utilisé, des produits distribués, du modèle de vente utilisé, etc.

Groupe	Indicateur	Intitulé	Fréquence
Réception	N°1	Réception – Délai de traitement	Mensuel
Inventaire	N°2	Ecart d'inventaire	Annuel
Tenue de stock	N°3	Tenue de stock (casse magasin)	Annuel
Réclamations Magasin	N°4	Nombre de réclamations par lignes préparées	Mensuel
Réclamations Transport	N°5	Nombre de réclamations par expéditions	Mensuel
Commandes	N°6	Commandes - Délai entre réception et livraison	Mensuel

Tableau V : Tableau des KPIs de suivi d’une activité de dépositaire externalisée

Des KPIs sont mis en place pour chaque groupe de fonctions :

- **Suivi de l’activité de réception**

Cet indicateur mesure le temps de traitement entre la réception des produits et leur entrée en stock effective.

Le délai d’intégration des réceptions en stock est calculé comme ci-dessous :

$$\text{Indicateur N°1} = \left(1 - \frac{\text{Nombre de réceptions intégrées hors délai}}{\text{Nombre de réceptions réalisées sur la période}}\right) * 100$$

Cet indicateur est calculé et communiqué mensuellement au donneur d’ordre. Il est commenté lors de réunions opérationnelles entre le donneur d’ordre et le prestataire.

- **Suivi d’activité de stockage**

Le premier KPI utilisé pour suivre l’activité de stockage est un indicateur de qualité pour l’inventaire.

Les écarts de stock positifs ou négatifs traduisent des dysfonctionnements de gestion de l’entrepôt (erreurs de préparation), ou des dysfonctionnements des fournisseurs (incomplets non détectés sur palettes ou cartons dits complets sans l’être, mauvais étiquetage...).

L'indicateur suivant est évalué à chaque inventaire :

$$\text{Indicateur 2} = \left(1 - \frac{\text{Nombre d'unités ajustées}}{\text{Nombres d'unités mouvementées entre deux inventaires}} \right) * 100$$

Pour chaque référence article, il est procédé au rapprochement entre l'inventaire physique et le stock informatique. Le cumul des valeurs absolues des écarts constatés par article constitue le nombre d'unités ajustées.

Le second KPI utilisé pour suivre l'activité de stockage est un indicateur permettant d'évaluer la proportion d'unités de produits endommagées.

$$\text{Indicateur 3} = \left(1 - \frac{\text{Nombre d'unités endommagées dans le stockage}}{\text{Nombre d'unités mouvementées entre deux inventaires}} \right) * 100$$

- **Suivi des réclamations « Magasin »**

Cet indicateur mesure les réclamations clients ayant pour origine une cause « magasin » (erreur de produit, casse, quantité de produits envoyés inexacte...).

$$\text{Indicateur N°4} = \left(1 - \frac{\text{Nombre de réclamations Magasin}}{\text{Nombre de lignes préparées}} \right) * 100$$

Cet indicateur est calculé et communiqué mensuellement au donneur d'ordre. Il est commenté lors de réunions opérationnelles entre le donneur d'ordre et le prestataire.

- **Suivi des réclamation « Transport »**

Cet indicateur mesure les réclamations clients ayant pour origine une cause « Transport » (erreur d'adresse, avarie, excursion de température...).

$$\text{Indicateur n°5} = \left(1 - \frac{\text{Nombre de réclamations Transport}}{\text{Nombre d'expéditions}} \right) * 100$$

Cet indicateur est calculé et communiqué mensuellement au donneur d'ordre. Il est commenté lors de réunions opérationnelles entre le donneur d'ordre et le prestataire.

- **Suivi des délais entre réception et expédition de commandes**

Cet indicateur mesure le délai entre la réception des commandes et leur livraison vers le client.

$$\text{Indicateur N°6} = \left(1 - \frac{\text{Nombre de livraisons effectuées hors délai}}{\text{Nombre de livraisons effectuées sur la période}} \right) * 100$$

Cet indicateur est calculé et communiqué mensuellement au donneur d'ordre. Il est commenté lors de réunions opérationnelles entre le donneur d'ordre et le prestataire.

Comme vu précédemment chacun de ces KPIs son liés à des objectifs établis au préalable. Ces objectifs sont présentés au sein du tableau VI.

Indicateurs de performances	Excellent	Satisfaisant	Insuffisant
N° 1 – Réception – Délai d'intégration	≥98,00%	< 98,00% et ≥ 95,00%	< 95,00%
N° 2 – Inventaire (écarts)	≥ 99,95%	< 99,95% et ≥ 99,90%	< 99,90%
N° 3 - Tenue de stock (casse magasin)	≥ 99,98%	<99,98% et ≥ 99,95%	< 99,95%
N° 4 - Réclamations « Magasin »	≥ 99,85%	<99,85% et ≥ 99,75%	< 99,75%
N° 5 – Réclamations « Transport »	≥ 98,00%	<98,00% et ≥ 97,00%	< 97,00%
N° 6 – Commandes – Délai entre réception et livraison	≤ 3jours	Entre > 3 et ≤ 5 jours	> 5 jours

Tableau VI : Tableau des objectifs qualité des KPIs de suivi d'une activité de dépositaire externalisée

L'atteinte ou non de ces objectifs permet au donneur d'ordre :

- A court terme, de piloter la prestation,
- A moyen terme, de présenter et analyser ces résultats lors d'un processus de revue.

Dans l'ensemble, les KPIs constituent un outil essentiel pour contrôler et mesurer les performances d'un prestataire à impact pharmaceutique pour un exploitant pharmaceutique. En évaluant l'atteinte des objectifs, le donneur d'ordre peut facilement identifier les domaines où des améliorations peuvent être apportées, ce qui lui permet de prendre des mesures correctives et d'améliorer les performances globales de l'activité.

2.7.2 Audits

Historiquement, l'audit était un processus de contrôle financier des comptes d'une entité. Aujourd'hui, ce processus s'est répandu à une multitude de domaines dont notamment le domaine du management de la qualité.

D'après la norme ISO 9000 version 2015 (20), l'audit se définit comme un processus méthodique, indépendant et documenté permettant d'obtenir des preuves d'audits et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audits sont satisfaits.

Les critères d'audits sont fondés sur des exigences réglementaires, des normes, des exigences contractuelles ou bien des procédures internes. Les exigences contractuelles comprennent le contrat et le cahier des charges liant le prestataire et le donneur d'ordre.

Les preuves d'audits obtenues seront comparées aux critères d'audits, ce qui permettra de constater la conformité ou non de ces preuves par rapport aux critères d'audits.

Une constatation négative sera donc une non-conformité, c'est-à-dire un écart (aussi appelé observation).

Une constatation qui ne sera ni positive (c'est-à-dire conforme) ni négative sera appelée une remarque. Les remarques sont des constatations non opposables aux critères de l'audit. Elles doivent être vu par l'audité comme étant des opportunités d'amélioration.

Ces remarques peuvent aussi être des écarts mais qui ne seraient pas applicables au cadre de l'audit, donc non opposables.

L'audit d'un prestataire est un processus permettant d'atteindre différents objectifs :

- Vérifier la conformité du domaine audité aux critères d'audit,
- Vérifier le respect des critères d'audit par le prestataire et par les collaborateurs de ce prestataire,

- S'inscrire dans une démarche d'amélioration continue pour tendre vers des processus de plus en plus robustes et efficaces. L'audit doit identifier les zones de risque et les possibilités d'amélioration.

Tous les audits ne sont pas identiques. Il existe différents types d'audits et différents fondements d'audits.

Ces audits peuvent être réalisés selon différentes modalités :

- Les audits sur site : l'équipe d'audit se rend sur le lieu de réalisation de la prestation,
- L'audit à distance en utilisant la visioconférence pour mener à bien l'audit. Les audits à distance ont notamment été largement utilisés durant la pandémie de COVID-19 mais n'est plus privilégiée car ne permet pas de voir les locaux, rend plus difficile les interactions avec les audités, etc...,
- Les questionnaires qualité à valeur d'audit qui se présentent sous la forme d'un questionnaire envoyé au prestataire. Y sont abordées les thématiques d'un audit classique (SMQ, personnel, documentation, activités, formation...). Le prestataire a un délai fixé par le donneur d'ordre pour y répondre. Le questionnaire qualité doit être adapté au type de la prestation. En fonction des informations fournies par le prestataire, le donneur d'ordre peut demander à réaliser un audit sur site en vue d'effectuer une évaluation plus détaillée. Ces questionnaires peuvent être utilisés pour évaluer les prestataires à faible niveau de risque car réaliser un audit sur site n'apporterait pas de plus-value au vu la nature de l'activité externalisée chez ce prestataire.

Il y a ensuite différents fondements pour réaliser un audit :

- L'audit initial permettant de qualifier un prestataire,
- L'audit périodique correspondant à l'évaluation périodique du prestataire,
- L'audit pour cause qui est un audit organisé pour se concentrer sur un ou plusieurs processus à la suite de certaines situations non conformes. Le cadre de ce type d'audit est très précis et se concentre sur une problématique en particulier,
- L'audit de suivi permettant d'évaluer l'implémentation des CAPA (Actions Correctives et Actions Préventives) en réponse à des observations faites lors d'un audit antérieur.

Pour auditer un prestataire, il est important de composer une équipe d'audit complète afin d'avoir un panel diversifié de compétences dans cette équipe.

Une équipe d'audit peut être composée d'un ou plusieurs auditeurs. Lorsqu'une équipe est composée de plusieurs auditeurs, un auditeur leader doit être désigné. Il aura pour rôle entre autres, de mener l'audit et d'en rédiger le rapport.

Pour avoir la compétence à auditer, un auditeur doit être habilité. Les compétences à acquérir pour obtenir cette habilitation sont détaillées par l'ISO 19011 (21). L'habilitation d'un auditeur repose sur trois aspects :

- Un niveau d'études ou de formation du candidat,
- Une formation théorique (programme de formation couvrant les connaissances et aptitudes générales des auditeurs),
- Une formation pratique (expérience d'audit acquise sous la direction d'un auditeur dans la même discipline).

A ces auditeurs, il est conseillé d'ajouter un ou plusieurs experts métiers et notamment la personne référente de la prestation au sein de l'établissement exploitant pharmaceutique. Ils auront pour rôle d'apporter leurs connaissances techniques dans le domaine de la prestation mais aussi leur connaissance de l'historique de la relation avec ce prestataire.

A la suite de l'audit, l'auditeur leader rédige un rapport d'audit.

Ce document permet de rappeler un certain nombre d'informations générales telles que le type d'audit réalisé, des informations sur l'audité, la date de l'audit, le fondement et l'objectif de l'audit, les processus évalués, les critères d'audit (cahier de charges, référentiel, normes, lignes directrices, procédures), la composition de l'équipe d'audit ainsi que les audités et leurs rôles.

Avant toute chose, le rapport d'audit permet de donner le résultat général de l'audit.

Il existe trois types de résultat d'audit :

- Satisfaisant,
- Satisfaisant sous conditions,
- Non satisfaisant.

Le résultat de l'audit va dépendre du nombre et de la criticité des observations relevées. Les critères d'évaluation peuvent différer en fonction des laboratoires, un exemple est présenté au sein du tableau VII ci-dessous :

Évaluation de l'audit	Critère d'évaluation
Audit non satisfaisant	Dans le cas où 1 observation ou plus est classée critique . Et qu'il y a la preuve d'une non-conformité critique qui pourrait avoir des conséquences sérieuses sur la qualité du produit, la sécurité du patient et/ou sur la conformité aux réglementations applicables.
Audit satisfaisant sous conditions	Dans le cas où il n'y a pas d'observation critique, que : <ul style="list-style-type: none">- 3 observations majeures ou plus sont enregistrés lors d'un audit de prestataire. Et qu'il est constaté une anomalie pouvant avoir un effet modéré sur le produit, la sécurité des patients et/ou la conformité aux réglementations applicables.
Audit satisfaisant	Dans les autres cas que ceux cités ci-dessus.

Tableau VII : Exemple d'évaluation globale d'un audit selon les critères d'évaluation.

Le rapport d’audit contient aussi un résumé de l’audit.

Dans ce résumé, chaque système évalué sera abordé via une description des échanges menés lors de l’évaluation de ce système et les points forts relevés lors de l’audit.

Dans le rapport d’audit sont aussi retrouvées les observations qui sont, à chaque fois, mises en regard d’un critère d’audit. C’est la partie centrale d’un rapport d’audit.

Par convention, quatre criticités sont possibles pour une observation.

La criticité d’une observation va être attribuée selon des critères de classification. La terminologie et les critères de classification peuvent toutefois varier d’un laboratoire à un autre. L’important est de formaliser ces critères de classification pour ne pas laisser de place à la subjectivité. Les critères de formalisation utilisés ici sont présentés via le tableau VIII.

Criticité	Critère de classification
Observation critique	Toute déviation par rapport aux référentiels opposables encadrant la distribution ou l’exploitation de médicaments mis sur le marché qui peut présenter un risque significatif pour le patient ou la santé publique ou accroître celui de distribuer des médicaments falsifiés La combinaison de plusieurs observations majeures qui peut indiquer une défaillance importante des systèmes. La récurrence d’une observation majeure (par rapport à un audit précédent) devrait mener à une classification en observation critique.
Observation majeure	Observation non critique MAIS : <ul style="list-style-type: none">- Qui indique une déviation majeure par rapport aux référentiels opposables,- Ou qui a conduit ou peut conduire à la distribution, au maintien sur le marché et/ou à l’utilisation d’un produit dans des conditions non conformes à son AMM,- Ou qui indique une déviation majeure par rapport aux termes et conditions de l’autorisation d’ouverture de l’établissement. La combinaison de plusieurs observations mineures, isolément non considérées comme majeures, peut constituer une fois cumulés une observation majeure. La récurrence d’une observation mineure (par rapport à un audit précédent) devrait mener à une classification en observation majeure.
Observation mineure	Observation qui ne peut être classée comme critique ou majeure mais qui indique une déviation par rapport aux référentiels opposables.

	Une observation peut être classée mineure si on ne dispose pas suffisamment d'informations pour le classer comme étant critique ou majeure.
Axe d'amélioration	Il s'agit des opportunités d'amélioration constatées à l'occasion de l'audit qui peuvent contribuer à améliorer la robustesse d'un processus et à réduire le risque de non-conformité aux obligations définies dans un cahier des charges ou dans l'un des référentiels opposables applicables à l'activité auditée.

Tableau VIII : Tableau de détermination de la criticité d'une observation selon les critères de classification

Lorsque le rapport d'audit est finalisé, il est transmis à l'audité afin que celui-ci propose un plan d'action pour répondre aux observations faites.

Dans sa proposition de plan d'action, l'audité doit faire figurer des informations indispensables :

- L'investigation effectuée pour déterminer la ou les causes de la non-conformité,
- Les actions proposées (CAPA) : actions correctives, actions préventives et actions de vérification de l'efficacité,
- La personne responsable de chacune de ces actions,
- Les dates cibles de réalisation de chacune de ces actions,
- L'approbation du responsable.

L'auditeur leader, en coordination avec les autres auditeurs, si applicable, évaluent le plan d'action proposé par l'audité.

Si la proposition de plan d'action est jugée satisfaisante, l'auditeur leader communique son acceptation du plan d'action à l'audité.

Le prestataire est alors responsable de l'implémentation de ces actions dans le respect des délais fixés. L'implémentation des actions sera vérifiée, *a minima*, lors de l'audit périodique suivant mais pourra aussi être suivie, en fonction du résultat de l'audit, via un audit de suivi.

Dans le cas où le plan d'action est jugé insatisfaisant, une demande de complément et/ou de modification est adressée à l'audité. Si cette démarche aboutit *in fine* sur un échec, l'équipe d'audits communique sur son refus du plan d'action et le résultat d'audit sera rétrogradé.

L'audit est donc un outil important de contrôle des prestataires de services dans les entreprises pharmaceutiques. Il permet de s'assurer que les services fournis sont de la plus haute qualité, qu'ils sont conformes à la réglementation et aux exigences contractuelles.

2.7.3 Revue périodique

Le processus de revue périodique est présenté au sein du chapitre 9 « Evaluation des performances » de la norme ISO 9001 version 2015 sous le terme de « Revue de direction ». Il est précisé au sein de ce chapitre que la direction doit, à des intervalles planifiés, procéder à la revue du SMQ mis en place par l'organisme, afin de s'assurer qu'il est toujours approprié, adapté, efficace et en accord avec l'orientation stratégique de l'organisme » (3).

La revue du SMQ permet de prendre du recul sur les activités et de s'assurer du bon déploiement du processus revu. C'est un outil de pilotage qui permet de faire le point sur le fonctionnement et l'efficacité du SMQ et de ses processus ainsi que de mettre en œuvre une démarche d'amélioration continue. L'intérêt de la réalisation d'une revue de direction du SMQ dans la mise en place d'une politique d'amélioration continue est d'ailleurs abordé au sein du Chapitre 4 « Amélioration continue du système qualité pharmaceutique » de la ligne directrice ICH Q10 (8). L'objectif final est d'obtenir un SMQ de plus en plus robuste.

Durant la revue de direction du SMQ, un des sujets primordiaux à évaluer est les activités externalisées. Cette évaluation débute par la présentation de KPIs pour chacune des activités externalisées et la présentation des résultats et des observations d'audits menés sur la période définie. Les CAPA implémentés ou en cours d'implémentation chez le prestataire peuvent aussi être présentés.

A partir de ces éléments, des tendances et les niveaux d'efficacité des différentes activités externalisées peuvent être identifiées.

Durant la revue de direction, l'objectif est de prendre des décisions et lancer des actions portant sur les opportunités d'amélioration, la nécessité d'évolution ou non pour chacune des activités externalisées. Par ailleurs, en cas d'atteinte de tous les objectifs Qualité fixés pour une activité externalisée la décision finale peut être de ne rien modifier.

Les revues périodiques constituent donc un outil puissant pour identifier les opportunités d'amélioration à mener chez les prestataires à impact pharmaceutique. C'est un outil incontournable de maîtrise des prestataires pour un établissement exploitant pharmaceutique.

Les activités peuvent aussi être suivies lors de réunions plus fréquentes appelées comité de pilotage. Le comité de pilotage réunit les équipes du prestataire pharmaceutique, le service utilisateur du laboratoire et éventuellement son service Assurance Qualité. L'objectif est, pour le laboratoire, de piloter l'activité via ces réunions périodiques. Ce type de réunions se rapprochent d'une revue périodique, à la différence que seules les équipes pilotant réellement l'activité sont présentes.

2.7.4 Autres

En fonction du type d'activité, d'autres outils de contrôle peuvent être mis en place.

Par exemple, des appels « tests » peuvent être réalisés par l'établissement exploitant pharmaceutique auprès des prestataires exerçant une activité de standard téléphonique.

Les prestataires de standard téléphonique peuvent être de différents types, par exemple des prestataires en charge :

- Gestion des demandes d'information médicale et scientifique,
- Recueil et enregistrement des notifications des cas de pharmacovigilance,
- Astreinte en dehors des horaires d'ouverture du site exploitant.

Ces appels tests sont réalisés de manière anonyme, afin que le prestataire ne soit pas au courant que l'appelant est un collaborateur du laboratoire donneur d'ordre. L'appelant se fait

passer pour un patient, un professionnel de santé ou même un membre de l'ANSM en fonction du type d'appel mené.

L'objectif est de vérifier le bon respect des processus décrits dans le cahier des charges.

La possibilité de réaliser ces appels tests doit être mentionnée dans le cahier des charges pour pouvoir être menée et que les résultats soient légalement utilisables.

2.8 Le changement de prestataire et la maîtrise de cette décision

Dans certains cas de figures, il est possible que l'établissement exploitant décide de changer de prestataire. Ce changement de prestataire peut être causé par des prestations de qualité insuffisante du prestataire, la fin de validité du contrat, l'évolution de la prestation avec un prestataire n'étant pas capable de répondre à cette évolution, etc...

Cette décision ne peut pas être prise de manière unilatérale ou sans réflexions par le service utilisateur (le service responsable de la prestation au sein du laboratoire exploitant). La décision d'externaliser une activité, tout comme celle de changer de prestataires pour une activité externalisée constituent des changements dans un procédé.

Dans l'industrie pharmaceutique le changement doit être maîtrisé.

La maîtrise du changement (**Change Control** en anglais) forme en elle-même un processus interne. Ce processus s'applique à tous les changements pouvant impacter la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'une activité pharmaceutique ou d'un produit de santé.

Par définition, l'externalisation d'une activité pharmaceutique impacte la réalisation de l'activité en elle-même et peut impacter la qualité d'un ou plusieurs produits de santé.

Le Change Control permettra l'évaluation des impacts et des risques liés à l'externalisation mais aussi l'identification des différents acteurs impliqués par cette décision ainsi que la traçabilité des actions à implémenter pour mettre en œuvre l'externalisation dans de bonnes conditions.

Ce processus est mené en collaboration entre le service utilisateur et le service Assurance Qualité.

Les responsabilités sont partagées entre les deux services.

Le service utilisateur est responsable de :

- L'identification des changements requis et de la notification des services impactés,
- La participation au processus de gestion des risques,
- La participation à la mise en œuvre du changement,
- La participation à l'évaluation de l'impact du changement.

De son côté le service Assurance Qualité a pour rôle de :

- Approuver et participer aux revues de gestion des risques,
- Approuver ou non la mise en œuvre du changement,
- Approuver et participer à l'évaluation de l'impact du changement,
- Approuver le plan d'action et les actions bloquantes à réaliser avant d'implémenter l'externalisation.
- Maintenir les systèmes de contrôle des changements de qualité nécessaires.

Le processus de Change Control se décompose en trois grandes phases :

1. Avant mise en œuvre de l'externalisation – approbation/refus

Le service utilisateur, lors de cette étape, propose l'externalisation d'une activité. Les actions à mettre en place sont les suivantes :

- L'identification et justification du changement,
- La notification des services impactés par les changements, et la date souhaitée d'implémentation du changement,
- L'évaluation de l'impact du changement,
- Les modalités de mise en œuvre du changement, y compris l'application appropriée des systèmes de contrôle des changements et les mises à jour des documents réglementaires, si nécessaire,
- Le recueil de l'approbation préalable auprès des experts à propos du changement et du plan d'actions soumis (précisant qui/quoi/pour quand – distinguant ainsi les actions bloquantes des non-bloquantes, à réaliser impérativement avant toute mise en œuvre du changement). Tout refus par ailleurs doit être justifié.

2- Jusqu'à mise en œuvre d'un change approuvé – suivi des actions comme définies :

- Le suivi du plan d'actions, autorisant le lancement de l'externalisation si toutes les actions définies comme bloquantes sont bien en place,
- La mise à jour du plan d'actions initial, si jugé nécessaire (en prenant soin de le faire approuver par les mêmes experts),
- La communication via les revues périodiques Qualité de l'avancée du projet d'externalisation.

3- Après mise en œuvre, jusqu'à clôture finale :

- La clôture du changement une fois le plan d'actions finalisé,
- La communication de la clôture du changement lors des revues périodiques Qualité.

Ce processus peut être synthétiser via un schéma sous forme de flux (Figure 7).

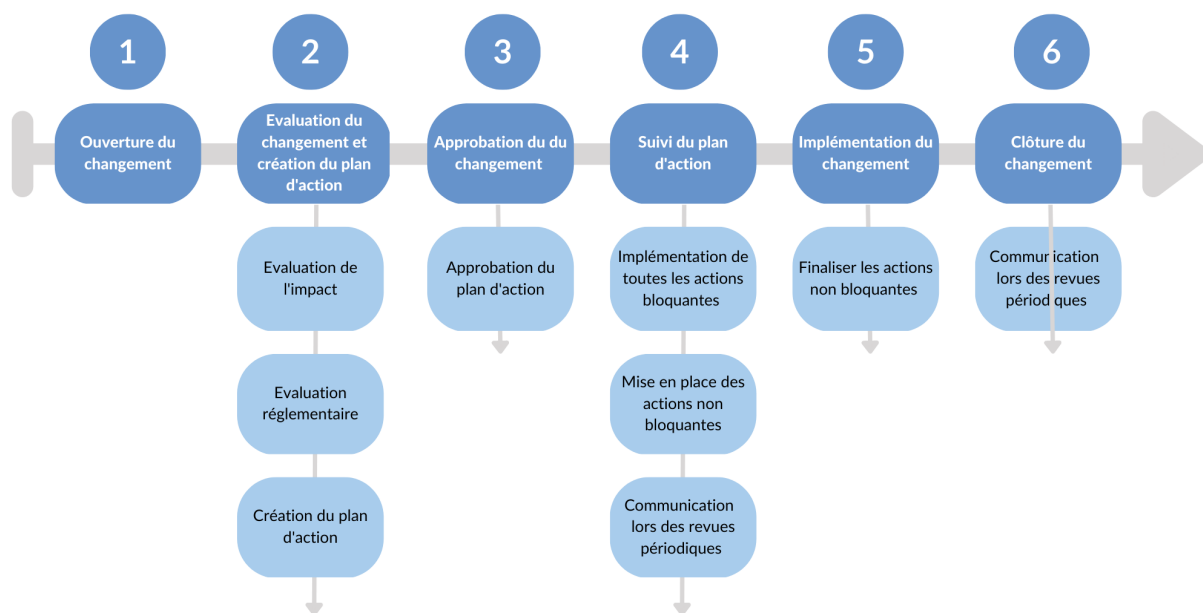


Figure 7 : Schéma représentant le flux du processus de maîtrise des changements

La maîtrise du changement forme donc un processus complexe et cœur de métier de l'Assurance Qualité. Ce processus est particulièrement transposable aux décisions d'externalisations d'activités pharmaceutiques et aux changements de prestataires à impact pharmaceutique.

2.9 La problématique de la gestion des relations et responsabilités « siège-filiale »

Aujourd'hui la majorité des laboratoires pharmaceutiques s'inscrit dans une organisation dite globale : une firme pharmaceutique multinationale (plus communément appelée « siège » ou « groupe ») et ses différentes filiales commerciales, sites de production, de distribution, etc...

Selon l'article L233-1 du Code de Commerce (22), une société est considérée comme filiale d'une autre société, lorsque cette dernière possède plus de la moitié du capital de la première.

Au sein de ces organisations, le groupe pharmaceutique est chargé de décider de la stratégie globale, de coordonner les activités réparties dans le monde entier au sein de ses différents sites de production et filiales.

Les filiales quant à elles appliquent cette stratégie globale au sein d'un périmètre d'action qui leur est propre et selon les spécificités réglementaires locales. Ce périmètre d'action correspond le plus souvent à un seul pays mais peut éventuellement regrouper, au sein d'une seule filiale commerciale, quelques pays considérés comme des petits marchés par le laboratoire.

En France, la filiale commerciale d'un groupe pharmaceutique correspond à l'établissement exploitant pharmaceutique défini au sein du CSP.

A noter tout de même qu'en plus des activités sous la responsabilité du site exploitant, cette filiale possède d'autres activités qui ne sont pas des activités GxP.

Sur le territoire français, l'établissement exploitant représente le niveau dit « local » d'une firme pharmaceutique quand le siège constitue le niveau « global » ou mondial de celle-ci.

Cette organisation globale fait ressortir une des problématiques majeures à prendre en compte sur un site exploitant pharmaceutique : la gestion de la relation « siège-filiale ».

Cette relation peut poser un problème notamment lorsque des activités pharmaceutiques sont partagées entre ces deux acteurs. En effet, si une activité pharmaceutique est partagée,

les responsabilités et tâches de chacun doivent être clairement définies, les informations doivent être communiquées aux deux entités et doivent pouvoir être accessibles pour chacun. L'objectif final étant de réaliser l'activité de manière qualitative et sûre.

En se concentrant sur la gestion des activités pharmaceutiques externalisées cette problématique devient très concrète. Pour comprendre cela, il est nécessaire de décrire les différents cas de figures dépendant de la criticité et du périmètre d'action octroyé à chaque prestataire.

Un prestataire peut réaliser des activités pour le compte d'une seule filiale c'est-à-dire un seul pays, et donc être sous la responsabilité directe du site exploitant. Cependant il est courant qu'un prestataire ou fournisseur réalise des activités pour plusieurs filiales à la fois. Le suivi de ce prestataire relèvera de la responsabilité du groupe : il se chargera de la sélection, de la qualification et du suivi des prestataires communs à plusieurs filiales. Le but étant d'éviter que chaque filiale ait à mener un suivi du prestataire par elle-même ce qui, premièrement, rajouterait une charge de travail, une perte de temps et une multiplicité des interlocuteurs pour le prestataire, pouvant être problématique pour la continuité des activités. Deuxièmement, en mutualisant les activités liées à la maîtrise du prestataire au sein du groupe, ce processus gagnera en efficacité (gain de temps, réduction des coûts, allègement de la charge de travail portant sur les filiales...).

Autre exemple, en fonction de la criticité attribuée à chaque prestataire, la responsabilité de suivi de ce prestataire portera soit sur le groupe soit sur le site exploitant. Cette décision dépendra plutôt de la décision de l'entreprise et de son organisation structurelle.

Il est courant qu'un groupe pharmaceutique ait un service global de suivi des activités externalisées. Par conséquent ce service se charge de la maîtrise de prestataires à risque élevé tandis que les prestataires identifiés comme étant à risque moyen ou faible sont eux gérés au niveau local par le site exploitant. Cette organisation permet de laisser les experts du groupe pharmaceutique se concentrer sur les prestataires les plus sensibles.

Pour fonctionner de manière efficiente, le partage des responsabilités entre le groupe pharmaceutique et le site exploitant peut donc s'organiser de la manière suivante :

- Le groupe pharmaceutique et son service spécialisé de suivi des activités externalisées est responsable de la maîtrise des prestataires d'activités ayant une activité pour plusieurs pays et de ceux à risque élevé,
- Au niveau local, la filiale (correspondant au site exploitant en France) et son département Assurance Qualité (AQ) sont responsables de la maîtrise des prestataires d'activités à risque moyen ou faible réalisant uniquement des activités pour le territoire français.

A noter qu'il peut être décidé que la maîtrise d'un prestataire d'activités à criticité moyenne ou faible passe d'une responsabilité locale à globale, cette organisation est adaptable.

Pour autant le fait que le suivi de certains prestataires soit effectué par le groupe ne libère pas le site exploitant de sa responsabilité réglementaire. Il doit s'assurer de la maîtrise de l'ensemble de ses activités externalisées et ce même si les activités de maîtrise sont réalisées par une autre entité de la firme pharmaceutique. Concrètement, il est de la responsabilité de l'AQ de récupérer les informations portant sur les prestataires gérés au niveau global (rapport d'audits, qualification...).

En effet, en cas d'inspection d'une autorité de santé, l'inspecteur peut demander à voir si le suivi des prestataires gérés au niveau global est tout de même suivi localement comme requis par la réglementation.

Une des difficultés de ce processus réside dans le possible déséquilibre du partage des informations. La filiale étant une entité dépendant du groupe, les informations sont logiquement plus facilement partagées selon un flux ascendant allant de la filiale vers le groupe. Il est cependant nécessaire du point de vue du site exploitant que les informations « redescendent » et soient disponibles.

L'enjeu étant de respecter les réglementations en vigueur, de se tenir prêt à une inspection des autorités de santé mais aussi d'éviter de réaliser des actions en double chez le prestataire (par exemple un audit mené par le groupe et un autre mené par le site exploitant chez le même prestataire).

La clef pour se prémunir contre ce genre de problèmes est la mise en place d'un système documentaire définissant les rôles et responsabilités de chacun ainsi qu'une communication régulière entre les différents acteurs pour développer une vision commune sur la maîtrise des prestataires. Par exemple, à chaque début d'année le département AQ du site exploitant peut se rapprocher de ses homologues du global pour avoir de la visibilité sur les actions qui sont prévues sur l'année à venir (qualification de nouveaux prestataires, audits...)

2.9.1 Le système documentaire

Comme abordé ci-dessus, le système documentaire doit encadrer le processus de maîtrise des prestataires et notamment le partage de responsabilités entre le niveau global et le niveau local de l'entreprise sur ces activités.

Le système documentaire s'organise de façon pyramidale (Figure 8) avec un document gouvernant tout le reste de la documentation du SMQ : le Manuel Qualité global. Ce document permet de cartographier l'ensemble des processus du SMQ dont le processus de maîtrise des prestataires.

Le processus de maîtrise des prestataires doit être encadré par une politique qualité. La politique de maîtrise des prestataires va gouverner des procédures décrivant les activités de ce processus. Le contenu de ces procédures est appliqué chez toutes les entités locales du groupe.

Ces procédures définissent les modalités de sélection, de qualification et de suivi des prestataires à impact pharmaceutique ainsi que les rôles et responsabilités du groupe et des entités locales (le site exploitant en France).

L'ensemble de cette documentation globale se situe sur la partie supérieure de la pyramide documentaire et gouverne la documentation locale.

Au niveau local, le site exploitant gère la documentation qui est propre à ses activités dans le respect de la réglementation et de la documentation groupe. Le système documentaire local a pour but la contextualisation de la documentation groupe au sein d'une entité locale.

Le système documentaire local est composé d'un Manuel Qualité local, de politiques, de procédures et documents opératoires (instructions, formulaires...) qui décrivent, aident à la réalisation ou permettent de tracer les différents processus de la filiale.

Le Manuel Qualité local cartographie l'ensemble des activités du site exploitant dont le processus de maîtrise des prestataires. Les modalités de sélection, de qualification et de suivi des prestataires à impact pharmaceutique étant déjà définies au sein des procédures globales, les procédures locales font, elles, le lien avec ces procédures globales et le fonctionnement des autres services du site exploitant ayant des actions au sein de la gestion des activités externalisées (les services achats, juridique, pharmacovigilance et logistique notamment).

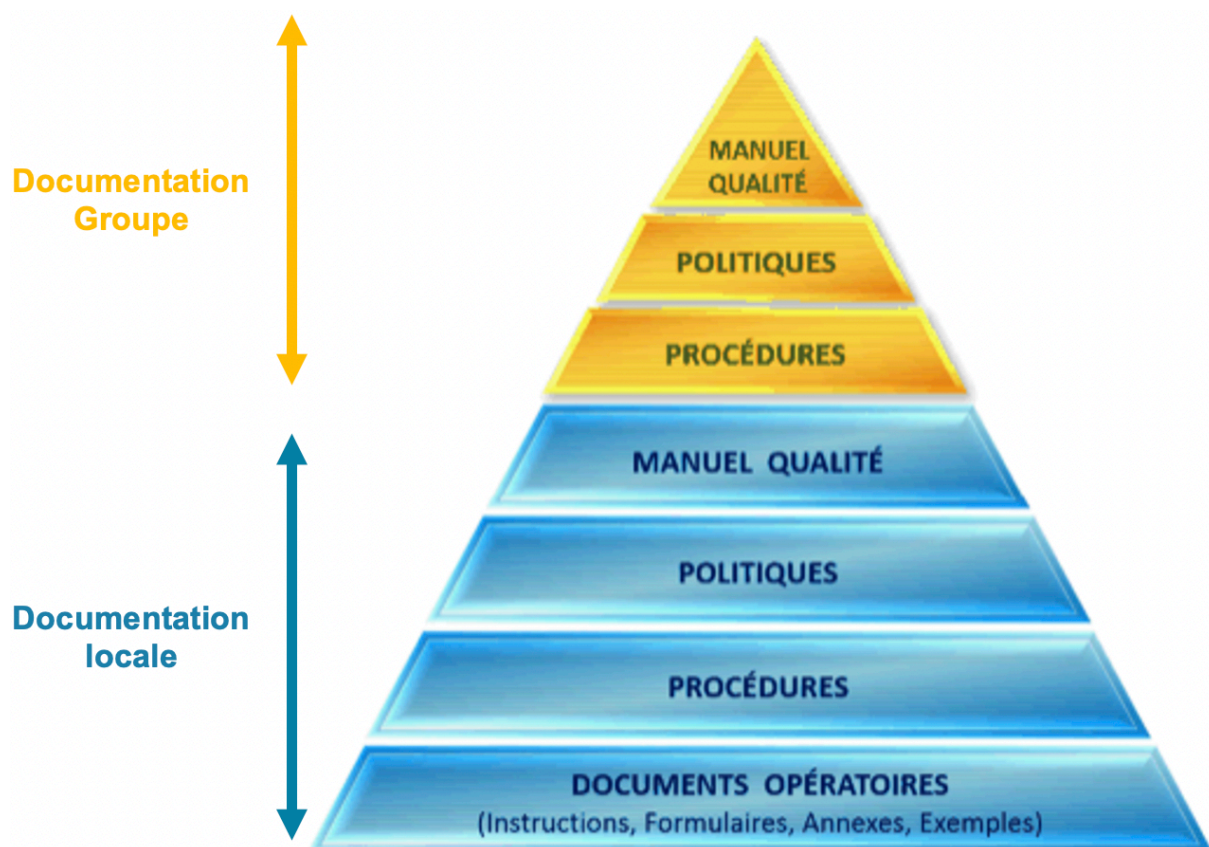


Figure 8 : Schéma représentant la pyramide documentaire d'un laboratoire pharmaceutique

Tous les éléments décrits au sein de la partie « La maîtrise des prestataires appliquée au site exploitant » sont des éléments qui seront déployés sur n'importe quel établissement exploitant pharmaceutique. Dans la partie suivante une application pratique de tous ces éléments sera développée.

3 Processus de maitrise des prestataires sur un site exploitant : cas pratique

L'objectif de cette partie est de donner l'application pratique chez un établissement pharmaceutique exploitant d'un processus de maitrise des prestataires et des outils détaillés précédemment.

Le processus de maitrise des prestataires peut être décomposé en six étapes majeures :

- L'identification d'un besoin d'externalisation d'une activité,
- L'évaluation de l'impact pharmaceutique de la prestation,
- La sélection du prestataire,
- La qualification du prestataire,
- La contractualisation,
- Le suivi du prestataire.

Ces cinq étapes sont représentées au sein de la figure 9 via un logigramme du processus de maitrise des prestataires.

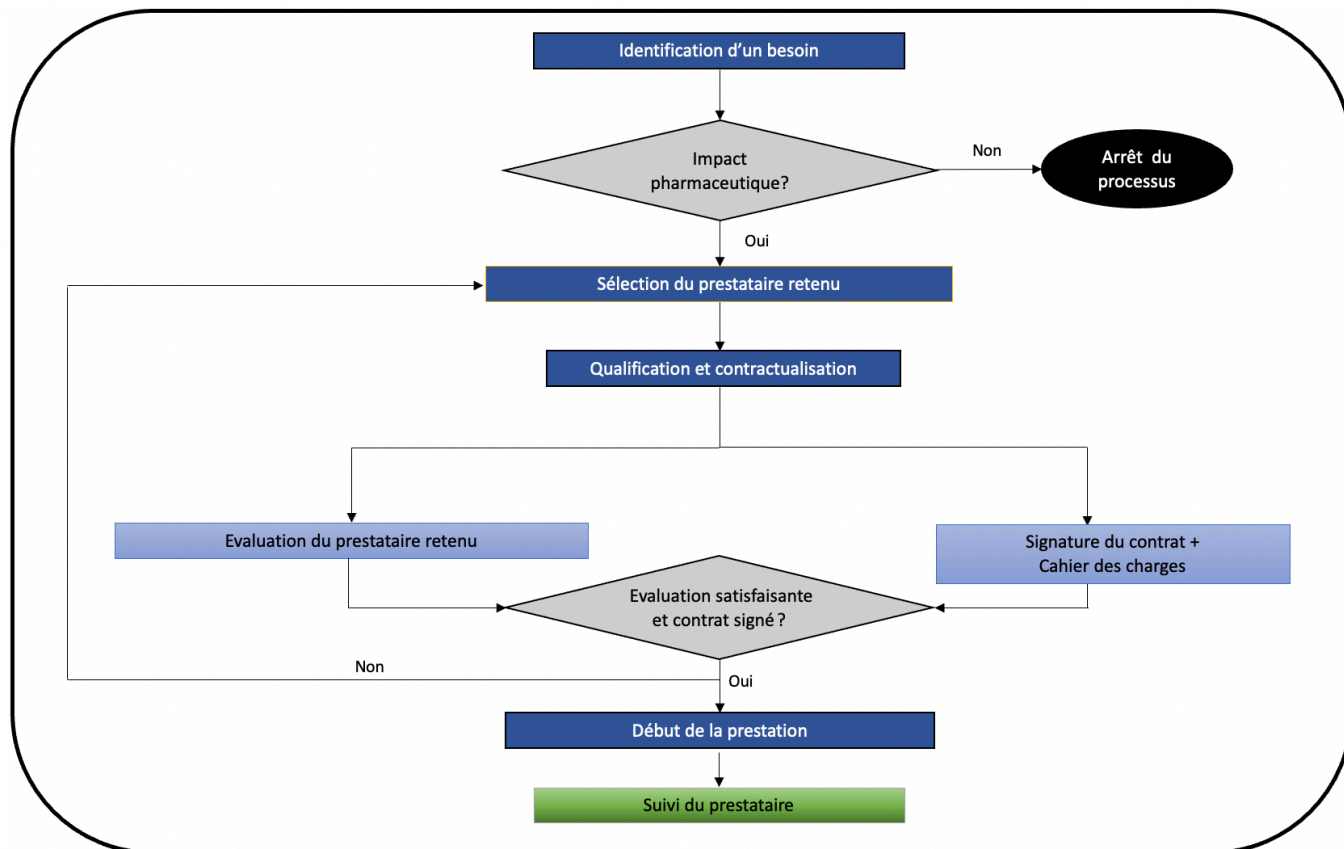


Figure 9 : Logigramme du processus de maitrise des prestataires

3.1 Identification du besoin d'externalisation d'une activité pharmaceutique

Le process de maitrise des prestataires débute par l'identification d'un besoin d'externalisation. Ce besoin est identifié directement par le service utilisateur.

Le service utilisateur est le service du laboratoire responsable de la prestation. Ce service peut prendre la décision, d'externaliser une de ses activités, pour différentes raisons, comme vu précédemment.

Cependant cette décision ne peut pas être prise de manière unilatérale. La décision d'externaliser une activité doit être communiquée au service Assurance Qualité.

En effet, l'Assurance Qualité tient plusieurs rôles au sein de ce processus. Pour commencer, l'AQ aura pour rôle d'identifier si une prestation possède un impact pharmaceutique.

Il sera de la responsabilité de l'AQ de décerner un agrément qualité au tiers auquel sera confié la prestation. L'agrément qualité correspond à l'approbation du service Assurance Qualité pour utiliser un tiers réalisant une prestation à impact pharmaceutique. Cet agrément se base sur trois éléments :

- Un contrat et un cahier des charges signés par les deux parties,
- Une évaluation du prestataire réalisé par le service Assurance Qualité,
- La formation du personnel du prestataire, effectuée positivement, aux enjeux spécifiques comme la remontée d'informations de sécurité (pharmacovigilance et réclamations qualité), si besoin.

Par ailleurs, une fois la prestation débutée, l'AQ jouera un rôle central et primordial dans le suivi de ce prestataire.

Pour l'ensemble de ces raisons, il est donc nécessaire de prévenir le service Assurance Qualité dès l'identification d'un besoin d'externalisation.

Dès l'identification de ce besoin, le service utilisateur désigne une personne référente à la future prestation externalisée : il est question d'« expert métier ».

L'expert métier est un collaborateur du service utilisateur identifié comme responsable de la gestion de la relation avec le prestataire. Il sera par conséquent le point de contact de

l'Assurance Qualité avec le tiers durant la sélection, la qualification du tiers et tout au long de la durée de la prestation.

Avant de passer à l'étape de sélection du prestataire, l'expert métier formalise ses besoins au sein d'un dossier afin que les candidats puissent répondre de leur capacité et compétence à remplir ces besoins. Le dossier doit se montrer le plus exhaustif possible afin de pouvoir discriminer les candidats prestataires du mieux possible durant l'étape de sélection.

Le dossier contient, entre autres :

- Un cahier des charges,
- Un modèle de contrat,
- Une présentation du laboratoire pharmaceutique donneur d'ordre,
- Une présentation détaillée du projet (description détaillée de la prestation confiée, périmètre de la prestation, effectif nécessaire, charge de travail, formation du personnel...),
- Description de la temporalité de la sélection.

3.2 Évaluation de l'impact pharmaceutique de la prestation

En parallèle de la constitution du dossier de candidature, le service utilisateur informe le service Assurance Qualité de sa volonté d'externaliser une activité. L'AQ sera responsable d'évaluer la présence d'un impact pharmaceutique ou non dans l'activité en passe d'externalisation.

Avant toute chose, il est nécessaire de définir ce qu'est une activité à impact pharmaceutique : toute activité faisant partie des activités et requis définis dans les référentiels qualité s'appliquant au site exploitant pharmaceutique (BPF, BPDG, BPPV) ainsi que toute activité sous la responsabilité du Pharmacien Responsable sont considérées comme des activités à impact pharmaceutique.

Pour illustrer cette définition, quelques exemples d'activités, sous la responsabilité de l'exploitant pharmaceutique, considérées comme des activités à impact pharmaceutique :

- Stockage pharmaceutique,
- Transport pharmaceutique
- Reconditionnement de produits pharmaceutiques (ajout, échange ou suppression de texte ou données sur l'article de conditionnement secondaire via un surétiquetage ou une surimpression...),
- Activités de pharmacovigilance (standard téléphonique, enregistrement de cas de pharmacovigilance),
- Activités d'information scientifique et médicale,
- Impression de documents promotionnels ou réglementés,
- Standard d'accueil du site exploitant,
- Promotion à distance des produits de santé.

Ces quelques exemples permettent de mettre en avant la grande diversité d'activités à impact pharmaceutique pouvant être externalisées.

En fonction de la taille et la dynamique deancements de projets du laboratoire, de nombreuses externalisations d'activités peuvent être initiées chaque année. Chaque service est susceptible d'initier des prestations externes. Par conséquent cela peut faire un nombre important deancements d'externalisation, ce qui peut constituer une charge de travail conséquente pour le service AQ.

Pour fluidifier ce processus, il est possible de mettre en place un outil informatique pour détecter la présence ou non d'un impact pharmaceutique dans la prestation.

Lorsqu'un expert métier souhaite engager un nouveau prestataire, il doit renseigner un questionnaire d'évaluation informatique. Ce questionnaire est à remplir par l'expert métier quelle que soit la nature de l'activité externalisée. Ce questionnaire permettra d'évaluer différents critères comme l'éthique ou la conformité mais surtout d'évaluer l'impact pharmaceutique de cette activité.

La partie de ce questionnaire utilisée pour évaluer l'impact pharmaceutique est composée des questions suivantes :

- Est-ce que le prestataire est concerné par l'un des points suivants ?
 - L'activité peut avoir un impact sur la qualité :
 - Du produit et/ou la sécurité des patients,
 - De l'information promotionnelle,
 - De l'information médicale et scientifique,
 - Du matériel promotionnel et non promotionnel.
- Le prestataire contribue à l'élaboration, la livraison ou à la gestion, à la modification, à l'examen ou à l'utilisation des données qui sont liées soit à :
 - Un programme d'apprentissage aux patients ou une étude de recherche (ex : étude mise en œuvre par les affaires gouvernementales ou pour l'accès au marché)
 - Un site Web ou à un média social parrainés par l'entreprise (car il y a la possibilité de remontées de cas de pharmacovigilance ou de réclamations qualité via les réseaux sociaux).
- Le travail du prestataire est-il lié à un programme d'apprentissage aux patients ou le prestataire offrira-t-il des services de type programme d'apprentissage aux patients, aux professionnels de santé, aux soignants ou au grand public ?

En cas de réponse positive à une seule de ces questions, le service Assurance Qualité reçoit automatiquement une notification sur une boîte mail. Ce système permet d'éviter au service AQ d'être contacté pour des prestations complètement en dehors du cadre pharmaceutique, c'est un gain d'efficacité non négligeable.

Le service AQ va alors se rapprocher de l'initiateur de cette demande d'externalisation de prestation afin de récupérer des informations supplémentaires. L'objectif étant de pouvoir réaliser une évaluation plus fine et de statuer sur l'existence ou non d'impact pharmaceutique. La décision finale revient donc au service Assurance Qualité.

En cas d'identification d'un impact pharmaceutique, l'étape de sélection du prestataire est alors suivie par le service AQ en collaboration avec le service utilisateur.

S'il n'y a aucun impact pharmaceutique de cette activité, l'Assurance Qualité ne s'intéresse plus à cette prestation. Le processus de maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique s'arrête.

3.3 La sélection du prestataire

Une fois que l'impact pharmaceutique de l'activité a été confirmé, l'étape de sélection des prestataires peut débuter.

L'objectif de l'étape de sélection des prestataires est d'identifier le candidat le plus approprié pour réaliser la prestation.

Pour sélectionner le candidat le plus approprié, plusieurs critères sont évalués pour discriminer les différents candidats :

- L'historique (le laboratoire a-t-il des antécédents avec ce prestataire),
- Le critère économique (coût de la prestation, solidité financière de l'entreprise, ...),
- Les certifications obtenues par ce prestataire (ISO 9001, ISO 13485...),
- Le critère réputationnel,
- Capacité et compétence à répondre au cahier des charges.

Afin de pouvoir évaluer le niveau de réponses des candidats, un questionnaire est envoyé aux prestataires. Celui-ci permet d'évaluer la capacité et la compétence du prestataire à répondre aux besoins de cette externalisation en prenant en compte les contraintes existantes et les ressources mises à disposition.

Tous les candidats sont donc départagés selon l'ensemble de ces critères. Une fois le prestataire retenu, la phase de qualification pourra commencer.

Il est cependant possible de retenir plusieurs candidats finaux (deux ou trois au maximum) s'il n'est pas possible de les départager. La décision du prestataire retenu sera alors prise durant l'étape de qualification puisque cette étape apportera des éléments supplémentaires pour discriminer les candidats.

3.4 La qualification du prestataire

3.4.1 La détermination du niveau de risque

Avant d'évaluer un nouveau prestataire potentiel, il est nécessaire déterminer la criticité du prestataire. La détermination du niveau de risque du prestataire se base sur la réalisation d'une analyse de risque. L'analyse de risque utilisée dans ce cas précis sera une application de la méthode SPD présentée précédemment.

Pour rappel les trois critères de risque utilisés sont :

- La Sévérité du risque,
- La Probabilité d'apparition du risque,
- La Détectabilité du risque.

Une grille de cotation est associée à chacun de ces trois critères afin de leur donner un score. A partir de ces trois scores, le RPN peut être calculé ($RPN = S * P * D$). En fonction de la valeur du RPN, un niveau de risque est attribué au prestataire.

La détermination du niveau de risque du prestataire se fait selon le tableau IX ici-bas :

RPN	Niveau de risque du prestataire
$RPN \leq 64$	Faible
$64 < RPN < 512$	Moyen
$RPN \geq 512$	Élevé

Tableau IX : Proposition de classification du niveau de risque des prestataires en fonction

3.4.2 Le choix du mode d'évaluation

La qualification du prestataire se déroule au travers d'un audit, qu'il soit en présentiel ou par Questionnaire Qualité, en fonction du résultat de l'analyse de risque menée. Cette qualification est menée par le service Assurance Qualité, avec l'appui de l'expert métier. Cet audit permet d'évaluer l'organisation du SMQ du prestataire mais aussi l'ensemble du processus de réalisation de la prestation.

Une fois le niveau de risque du prestataire déterminé, le mode d'évaluation est donc fixé :

- Les prestataires à risque élevé ou moyen seront qualifiés via un audit sur site.
- Les prestataires à risque faible seront qualifiés à l'aide d'un questionnaire qualité.

Pour que le prestataire soit qualifié, il est nécessaire que le résultat d'audit soit satisfaisant.

La responsabilité de statuer sur la qualification du prestataire incombe au service AQ et non pas à l'expert métier.

Réaliser un audit sur site pour un prestataire à risque faible ne présente aucune plus-value par rapport à un questionnaire qualité de par la nature des activités réalisées par ce genre de prestataire. Toutefois il est possible de déroger à cette règle interne et de réaliser un audit sur site pour un prestataire à risque faible, par exemple pour pouvoir visiter les locaux du prestataire ou rencontrer un maximum des employés du prestataire en question.

L'étape suivante est l'étape de contractualisation entre les parties prenantes.

3.5 Contractualisation

Une fois la qualification effectuée, la dernière étape avant de pouvoir débiter la prestation est la signature, par le donneur d'ordre et le prestataire, du contrat et du cahier des charges.

Le cahier des charges est rédigé par l'expert métier de la prestation, relu et corrigé par le service AQ, puis approuvé et signé par le Pharmacien Responsable.

Le cahier des charges est annexé au contrat pour toute prestation à impact pharmaceutique. Le Pharmacien Responsable est approbateur et signataire de tout contrat à impact pharmaceutique.

Lorsque la contractualisation a été formalisée, le prestataire qualifié et les éventuelles formations du personnel du prestataire réalisée sur les enjeux de sécurité, le service AQ délivre l'agrément qualité à ce prestataire. La prestation débute suite à la délivrance de l'agrément qualité.

3.6 Suivi des prestataires

Une fois le prestataire à impact pharmaceutique sélectionné et qualifié, la prestation peut débiter. Le suivi Qualité du prestataire sera réalisé par le service AQ, sous la responsabilité du Pharmacien Responsable, via une organisation et des outils présentés ci-dessous. Le suivi opérationnel sera effectué par l'expert métier selon différentes modalités possibles (comité de pilotage, indicateurs...).

3.6.1 La liste des prestataires approuvés

Lorsque la prestation commence, la première action à réaliser est d'inscrire le prestataire sur la liste des prestataires à impact pharmaceutique approuvés.

Le service Assurance Qualité tient à jour une liste contenant tous les prestataires à impact pharmaceutique approuvés du site exploitant.

Ce document permet de centraliser et formaliser un ensemble d'informations relatives aux prestataires utilisés dans l'objectif de piloter et planifier les évaluations de ces prestataires.

Ces documents trouvent aussi une utilité dans le fait de pouvoir présenter de manière centralisée et rapide une vue d'ensemble des activités pharmaceutiques externalisées par l'exploitant pharmaceutique lors d'une inspection des autorités compétentes.

Ce document est mis à jour régulièrement et enregistré dans le système de gestion documentaire.

L'inscription d'un prestataire sur la liste permet de :

- Formaliser l'impact pharmaceutique de la prestation confiée,
- Inscrire le niveau de risque de chaque prestation,
- Reporter la date de la dernière évaluation ainsi que la date de la prochaine, en fonction du niveau de risque associé à la prestation.

Ce document se présente sous forme d'un tableau (Annexe I : Modèle vierge de la liste des prestataires à impact pharmaceutique) comprenant les informations suivantes :

- la catégorie de la prestation,
- Le nom de la société,
- Le détail de la prestation,
- La présence d'un impact pharmacovigilance,
- Le niveau de risque du prestataire,
- La méthode de la dernière évaluation,
- La fréquence d'audit minimum,
- La période de prochaine évaluation,
- Un champ commentaire (si applicable).

Cette liste constitue un outil de pilotage incontournable du processus de maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique.

3.6.2 L'évaluation périodique des prestataires

Pour être en conformité avec la réglementation, il est nécessaire d'évaluer de manière régulière les prestataires à impact pharmaceutique utilisés.

La périodicité et le type d'évaluation qui seront menées dépend du niveau de risque qui a été attribué au prestataire à la suite de l'analyse de risque faite durant l'étape de qualification. La périodicité et la méthode d'évaluation des prestataires sont décrits au sein du tableau X.

Niveau de risque	Périodicité d'évaluation	Méthode d'évaluation
Élevé	Tous les 2 ans	Audit sur site obligatoire
Moyen	Tous les 3 ans	<ul style="list-style-type: none">• Audit de qualification obligatoirement sur site• La réévaluation peut prendre la forme d'un questionnaire qualité si la précédente évaluation sur site du prestataire a été jugée « Satisfaisant ».• Un audit sur site est exigé si l'évaluation périodique précédente n'a pas un résultat « Satisfaisant ».
Faible	Tous les 4 ans	<p>L'évaluation de qualification et les évaluations périodiques sont réalisées via un questionnaire qualité.</p> <p>Si possible, obtenir les éléments suivants avec le questionnaire :</p> <ul style="list-style-type: none">- Certification des autorités- Certification standard du secteur.

Tableau X : Tableau de détermination de la périodicité et de la méthode d'évaluation d'un prestataire en fonction de son niveau de risque

Le tableau X fixe les règles internes à suivre de manière générale mais il est possible d'adapter, de manière plus sévère, la périodicité et la méthode d'évaluation en fonction d'un résultat à une évaluation antérieure, ou d'une évolution chez le prestataire telle qu'un déménagement, un changement important pouvant impacter l'activité, etc.

Par exemple, si un prestataire étend ses services à un nouveau lieu, une évaluation initiale (audit sur site ou questionnaire qualité) est exigée bien que ce prestataire soit déjà qualifié.

3.6.3 La planification

Chaque fin d'année, le service Assurance Qualité a pour mission d'identifier les besoins d'évaluation de l'année à venir selon la liste des prestataires à impact pharmaceutique approuvé, les événements et risques identifiés (nouvelle prestation externalisée, arrêt de prestation, mauvaise performance d'une activité, niveau de risque de l'activité, changement important impactant l'activité, ...) ainsi qu'en fonction des projets d'externalisations en cours.

A partir de cela, un planning annuel d'audits (Tableau XI) est créé pour l'année à venir.

Date Prévisionnelle de l'audit	Type d'audit	Périmètre de l'audit	Responsable du processus audité	Date réelle de réalisation de l'audit

Tableau XI : Modèle vierge du planning annuel d'audits

Ce planning contient les évaluations de prestataires à impact pharmaceutique (audits ou questionnaire qualité) prévues pour l'année à venir.

Les informations principales retrouvées dans ce planning sont :

- Date prévisionnelle de l'audit (semestre),
- Type d'audit (sur site, à distance, questionnaire qualité),
- Périmètre de l'audit (nom, adresse et description du prestataire)
- Le responsable du processus audité c'est-à-dire l'expert métier,
- La date réelle de réalisation de l'audit : c'est la date précise prévue lors de la planification. Pour un questionnaire qualité, cette date correspondra à la date à laquelle le prestataire renseigne le questionnaire.

Par ailleurs, ce document communique une autre information intéressante : la présence d'un impact sur les activités de pharmacovigilance.

En effet, en cas d'impact en pharmacovigilance, l'évaluation du prestataire devra se dérouler en présence d'un auditeur spécialisé sur les activités de pharmacovigilance.

Pour cette raison, l'établissement de ce planning doit se faire avec l'appui du Responsable Pharmacovigilance.

Le Responsable Pharmacovigilance transmet au service AQ les prévisions et besoins d'audits pour les prestataires ayant un impact pharmacovigilance. Cela permet d'avoir une vision sur les évaluations AQ mais aussi les évaluations pharmacovigilance pour l'année à venir.

Le service AQ propose, avant le 31 janvier de chaque année, une première version de ce planning. Ce document est soumis pour approbation et signature au responsable Pharmacovigilance, au responsable AQ et au Pharmacien Responsable.

Cette première version du planning d'audits est vouée à évoluer au cours de l'année en y incorporant au fur et à mesure les dates réelles de réalisation de l'audit mais aussi par exemple les prestataires sélectionnés à la suite de nouveaux lancements d'externalisation.

Chaque modification doit être justifiée et entraîne une nouvelle version de ce planning.

A la fin de l'année, un bilan des activités d'évaluation est établi, permettant ainsi d'apprécier les actions réalisées et éventuellement de pouvoir acter celles qui n'ont pu l'être.

Ce bilan sert de base à l'élaboration du planning d'audit de l'année suivante.

Pour finir, bien que reposant sur deux acteurs essentiels, le service AQ et le service utilisateur représenté par l'expert métier, le processus de maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique se révèle être complexe. Étant donné la complexité de ce processus, le cartographier selon une approche processus est intéressant.

3.7 Application de l'approche processus à la maîtrise des prestataires sur un site exploitant

La complexité et les interactions entre les différents composants et acteurs du processus peuvent être modélisées via une cartographie des processus (Figure 10). L'objectif principal est de mettre en évidence les interfaces les plus critiques qu'il existe entre les activités et de permettre une meilleure gestion de ces dernières.

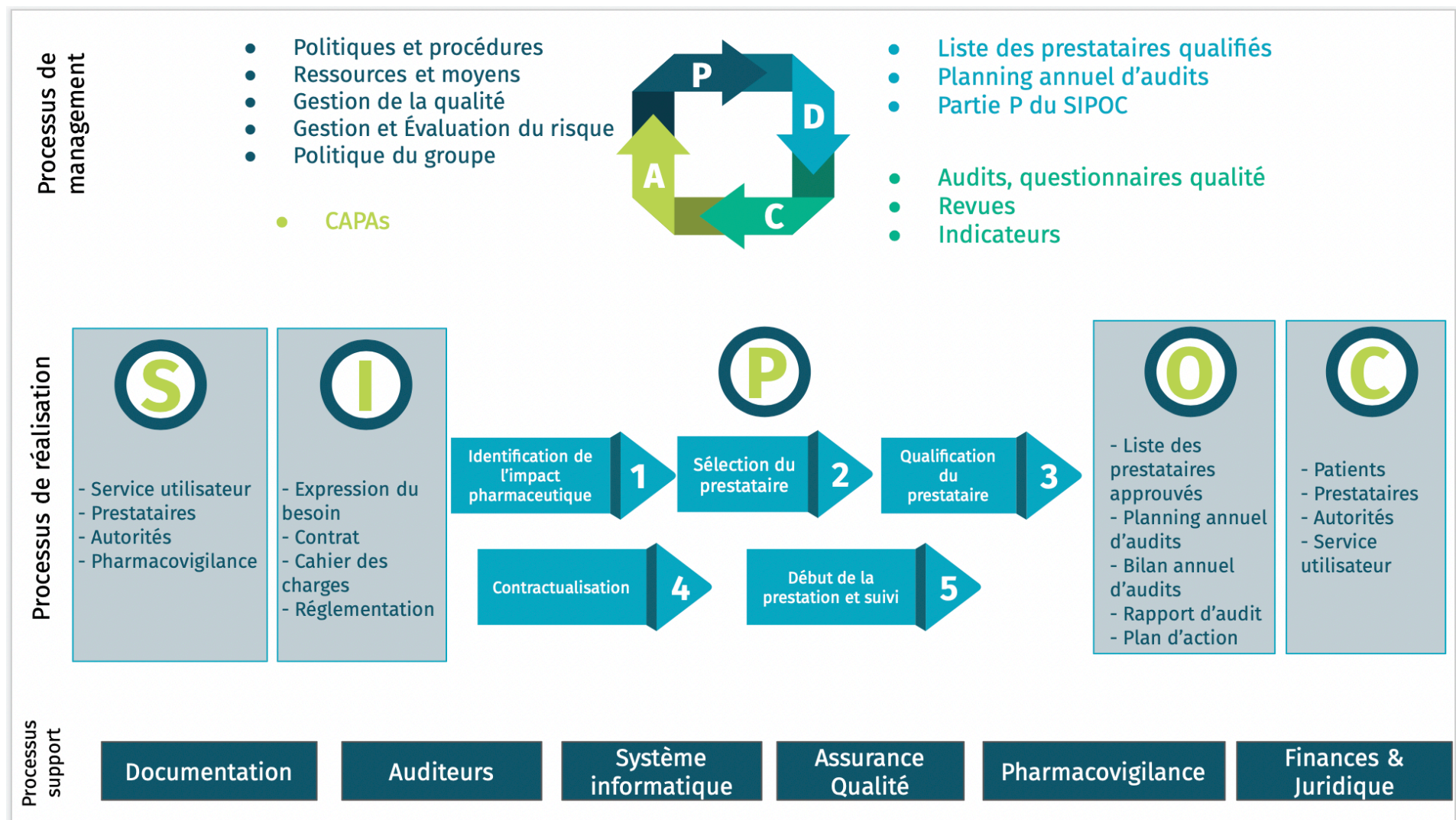


Figure 10 : Cartographie du processus de maitrise des prestataires à impact pharmaceutique

3.7.1 Le processus de réalisation

Le processus de réalisation est représenté selon le modèle SIPOC.

Cet outil vise à schématiser l'approche processus comme un ensemble d'activités, et transfère des ressources en tant que données d'entrées à travers un processus de réalisation, pour les transformer en éléments de sortie.

Les fournisseurs des éléments d'entrée (Suppliers) du processus de maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique sont en premier lieu les prestataires eux-mêmes, mais aussi le service utilisateur à l'origine de l'expression du besoin d'externalisation. Les autorités de santé sont aussi considérées ainsi puisque la maîtrise des activités externalisées est une exigence réglementaire. Le service pharmacovigilance du laboratoire est un fournisseur d'éléments d'entrée puisqu'il peut être à la fois un service utilisateur mais aussi partie prenante de la maîtrise des prestataires pour les prestations ayant un impact sur les activités de pharmacovigilance.

Les éléments d'entrée sont les ressources nécessaires à la réalisation du processus. Ils sont délivrés par les Suppliers.

Le processus en lui-même est composé de cinq étapes :

- L'identification de l'impact pharmaceutique de la prestation,
- La sélection du prestataire,
- La qualification du prestataire,
- La contractualisation
- Le suivi de la prestation.

Les éléments de sortie (Outputs) de ce processus sont tous les éléments permettant de piloter le processus, de contrôler et suivre les prestataires.

Les clients (Customers) de ce processus sont, tout d'abord les prestataires eux-mêmes ainsi que les services utilisateurs. La maîtrise des activités externalisées étant une exigence réglementaire, les clients seront aussi les autorités puisqu'elles vérifieront la robustesse et l'efficacité de ce processus lors des inspections.

Enfin les clients finaux de ce processus comme de n'importe quel processus impactant les produits de santé sont les patients. Les patients sont toujours au bout de la chaîne de chaque processus ayant un impact pharmaceutique. Dans sa globalité, la mise en place de ce processus permet d'exercer un niveau de contrôle sur la qualité, la sécurité et l'efficacité de chaque produit de santé et donc d'assurer le traitement des patients.

3.7.2 Le processus de management

La gestion la maîtrise des prestataires à impact pharmaceutiques, comme d'autres processus, est de la responsabilité du laboratoire pharmaceutique.

La boucle de management permet cette gouvernance et est modélisée par la roue de Deming, également nommée PDCA pour « Plan, Do, Check, Act » ou planifier, réaliser, vérifier et agir.

3.7.3 Les processus support

Les processus support sont systématiquement associés au processus de réalisation. Ils correspondent à la mise à disposition des activités et ressources nécessaires à la réalisation des processus opérationnels. Les départements et fonctions du laboratoire mis à disposition en interne dans le cadre de la maîtrise des activités pharmaceutiques externalisées sont les suivants :

- La documentation : le système documentaire est un outil incontournable permettant de formaliser le processus au sein de politiques et procédures à appliquer mais aussi d'assurer la traçabilité des différents documents et événements (audits, listes des prestataires pharmaceutiques approuvés, planning d'audits, qualification des prestataires...),
- Les auditeurs : le laboratoire pharmaceutique met à disposition des auditeurs pour aller mener des audits de prestataires. Ces auditeurs peuvent être des auditeurs internes, appartenant au laboratoire, ou bien des auditeurs externes rémunérés par le laboratoire pour mener des audits au nom de ce laboratoire,

- Le système informatique : le département informatique assure la fonctionnalité des différents logiciels utilisés (gestion électronique de la documentation, logiciel de traçabilité des audits...),
- Le service Assurance Qualité qui pilote ce processus, sous la responsabilité du Pharmacien Responsable,
- Le service Pharmacovigilance, qui pilote le suivi des prestataires ayant un patch pharmacovigilance et met à disposition des auditeurs spécialisés dans les audits des activités de pharmacovigilance,
- Les services Finances et Juridiques, qui rédigent les parties légales et financières des contrats.

Conclusion

Le système pharmaceutique français diffère des systèmes pharmaceutiques des autres états membres de l'Union Européenne : les notions d'établissement exploitant pharmaceutique et de Pharmacien Responsable sont une spécificité française. Le Pharmacien Responsable exerce **la responsabilité pharmaceutique**. La responsabilité pharmaceutique découle de l'obligation que tout acte pharmaceutique soit réalisé, en France, sous le contrôle effectif d'un pharmacien ; c'est l'expression même du monopole pharmaceutique français.

Les activités de l'établissement pharmaceutique exploitant n'échappe pas à cette notion de responsabilité pharmaceutique ; l'ensemble des activités pharmaceutiques de cet établissement, y compris celles externalisées chez un sous-traitant ou prestataire, seront sous la responsabilité civile, mais aussi pénale et disciplinaire du Pharmacien Responsable.

L'évolution des problématiques des industries pharmaceutiques entraîne le recours, de plus en plus important, à **l'externalisation pour certaines activités pharmaceutiques**. Externaliser une activité pharmaceutique permet au laboratoire d'aller rechercher une expertise qu'il ne possède pas en interne, d'optimiser les ressources mais aussi de se concentrer sur son cœur de métier ; c'est un gain d'efficience non négligeable pour certaines activités. Toutefois l'externalisation apporte des problématiques nouvelles : la multiplicité des acteurs et intermédiaires accroît les risques portant sur ces processus. Alors comment maîtriser des activités réalisées par une entité externe ?

Pour répondre à ces problématiques et aux exigences réglementaires, les laboratoires se sont adaptés et ont développés des processus de **maîtrise des activités externalisées** de plus en plus robustes. Ces processus de gestion des activités externalisées se basent sur une **approche par le risque**.

L'ensemble des éléments traités au sein de ce manuscrit permet de mettre en évidence, d'une part l'impact et le poids de la décision de l'externalisation d'une activité pharmaceutique pour un établissement exploitant, et d'autre part, l'organisation à mettre en place pour que cette activité se déroule de manière à continuer d'assurer un produit de santé de qualité, efficace et sûr pour les patients.

Annexe

Annexe I : Modèle vierge de la liste des prestataires à impact pharmaceutique approuvés

Liste des prestataires de service à impact pharmaceutique approuvés										
Catégorie	Nom de la société	Détail de la prestation	Détails	Impact pharmacovigilance	Niveau de risque	Méthode de la dernière évaluation	Date de dernière évaluation	Fréquence d'audit au minimum (années)	Période de prochaine évaluation	Commentaires
COMMENTAIRES - Suivi des changements depuis la dernière version										
Notes : Ce document liste les prestataires avec un statut qualifié.										

Bibliographie

1. Communication de la Commission des communautés européennes du 18 décembre 1978 [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31979Y0103\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31979Y0103(01)&from=EN)
2. ISO - Organisation internationale de normalisation [Internet]. ISO. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/home.html>
3. ISO 9001 version 2015.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.sico.net/upload/ISO9001%20version%202015\(1\).pdf](https://www.sico.net/upload/ISO9001%20version%202015(1).pdf)
4. ISO 9000: 2015 (fr), Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>
5. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
6. ICH Q9 - Guideline on Quality Risk Management [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/part_iii-ich_q9_fr_def.pdf
7. Comment définir le risque ? | Ineris [Internet]. [cité 30 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ineris.fr/fr/risques/est-risque/comment-definir-risque>
8. Bonnes Pratiques de Fabrication - Version 2022 [Internet]. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/02/01/20230201-guide-bpf-2022.pdf>
9. DIRECTIVE 2003/94/CE [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0094&from=EN>
10. Code de la Santé Publique - (Articles L5121-1 à L5121-21) - Légifrance [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171366/?anchor=LEGIARTI000032906195#LEGIARTI000032906195
11. Code de la Santé Publique - (Articles L5138-1 à L5138-6) - Légifrance [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171382/?anchor=LEGIARTI000045404937#LEGIARTI000045404937
12. Directive 2001/83/CE.pdf [Internet]. [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083>
13. Bonnes Pratiques de Distribution en Gros.pdf. [Internet]. [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-distribution-en-gros>

14. Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>
15. Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGITEXT000006072665>
16. Article R5124-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043761806
17. Article R5124-19 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 avr 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915103
18. La sous-traitance et l'industrie pharmaceutique - Article scientifique -La vague [Internet]. [cité 2 janv 2023]. Disponible sur: https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2013/02/article_scientifique_vague36_0pdf_articles_36pdf3.pdf
19. Kumar N, Jha A. Quality risk management during pharmaceutical 'good distribution practices' – A plausible solution. Bull Fac Pharm Cairo Univ. 1 juin 2018;56(1):18-25.
20. ISO 9000: 2015 (fr), Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>
21. ISO 19011: 2018 (fr), Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management [Internet]. [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:19011:ed-3:v1:fr>
22. Article L233-1 - Code de commerce - Légifrance [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000030927196

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Hugo BARBOUCHE

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21301582

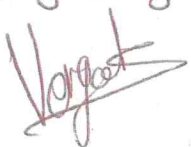
N° Thèse : 11

Nom et Prénom : BARBOUCHE Hugo

Sujet : Maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique - Application au site exploitant

Tours, le : 30 mai 2023

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Mme J. Vergote


M. François Juhel

François Juhel

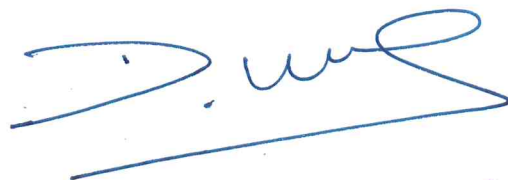
Signé électroniquement par : François
Juhel
Motif : Bon pour accord
Date : 26 mai 2023 15:54 GMT+2

Vu et Transmis :

Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : BARBOUCHE Hugo

N° 11

TITRE DE LA THÈSE

Maitrise des prestataires à impact pharmaceutique - Application au site exploitant

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'évolution des problématiques des industries pharmaceutiques entraîne le recours, de plus en plus important, à l'externalisation de certaines activités pharmaceutiques.

Externaliser une activité pharmaceutique permet au laboratoire d'aller rechercher une expertise qu'il ne possède pas en interne, d'optimiser ses ressources mais aussi de se concentrer sur son cœur de métier ; c'est un gain d'efficacité non négligeable pour certaines activités. Toutefois l'externalisation apporte des problématiques nouvelles : la multiplicité des acteurs et intermédiaires accroît les risques portant sur ces processus. L'augmentation de ces risques impacte directement les clients des industries pharmaceutiques : le patient.

Pour encadrer cette problématique, une réglementation stricte sur la maîtrise des activités pharmaceutiques externalisées existe. Bien qu'externalisées ces activités pharmaceutiques sont sous la responsabilité du pharmacien responsable. Pour répondre à ces nouveaux enjeux ainsi qu'aux exigences réglementaires, les laboratoires se sont adaptés et ont développés des processus de maîtrise des activités externalisées de plus en plus robustes. Ces processus de gestion des activités externalisées se base sur une approche par le risque.

Cette thèse traite du processus de maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique appliqué au sein d'un site exploitant pharmaceutique. Une présentation des différents référentiels s'appliquant à la maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique est effectuée, ce qui permet de définir un cadre réglementaire. Suite à cela, la démarche de maîtrise des prestataires au sein d'un site exploitant pharmaceutique ainsi que les différents outils utilisables sont développés. Cette démarche se base sur le risque. Pour finir, une application pratique est présentée afin d'illustrer ces propos.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Maîtrise des prestataires - Gestion des activités externalisées - Site exploitant - Assurance Qualité

JURY

PRÉSIDENT : Dr Laurence Douziech Eyrolles, Pharmacien, Faculté de pharmacie de Tours

MEMBRES :

Dr François Juhel, Pharmacien Assurance Qualité, AbbVie France

Dr Jackie Vergote, Pharmacien, Faculté de pharmacie de Tours

Dr Pierre Christain, Pharmacien Assurance Qualité, Récipharm Monts

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE: Le 17 mars 2023 à Université de Tours