

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024 - 2025

N° 93

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Benjamin VOLANT

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 NOVEMBRE 2024

**GESTION DE FOURNISSEURS ET DIGITALISATION DE LEUR GESTION AU
SEIN D'UN SITE INDUSTRIEL PHARMACEUTIQUE : LE CAS DE CHIESI**

JURY

Président :

Véronique MAUPOIL-DAVID, Professeur d'Université – Pharmacologie – Université de
Tours, UFR Pharmacie

Membres :

Laurence DOUZIECH-EYROLLES, Maître de conférences – Affaires Réglementaires et
Management de la Qualité – Université de Tours, UFR Pharmacie

Valérie DE PIETRO, Pharmacien Assurance Qualité – Laboratoires Innothera, Chouzy-sur-
Cisse (41)

Jimmy KNOCKAERT-HARLAY, Ingénieur Assurance Qualité – Laboratoires Chiesi, La
Chaussée Saint-Victor (41)

ANNEE : 2024 - 2025

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, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
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, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSION	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIONNEUSE
DELAYE	Pierre-	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLoGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLoGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

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

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres 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 : 28/11/2024

L'étudiant
Benjamin VOLANT

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

Mes premiers remerciements sont pour les membres du jury :

A Valérie de Pietro, pour ta présence dès le début de mon stage de 5^{ème} année, ta bienveillance et tes conseils avisés tout au long de ce stage, de mon alternance et de mon premier contrat chez Chiesi.

A Jimmy Knockaert, mon vieux compère, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci de toujours partager tes bonnes idées, nous retravaillerons ensemble, j'en suis sûr.

A Laurence Douziech, merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail de rédaction de thèse, de vos relectures et de vos conseils.

A Véronique Maupoil, merci d'avoir accepté de présider ce jury.

Je souhaite ensuite remercier mes amis :

Merci aux amis pharmaciens rencontrés en amphitheâtre ou en salle de TP, Aurel et Inès qui sont à l'autre bout du monde, j'ai hâte de vous revoir ! Merci de votre optimisme permanent et de votre bonne humeur.

Merci à Guillaume, présent à mes côtés dès notre arrivée à la faculté, les nuits de travail à OCP et les soirées entre rôlistes, notamment avec Rémi et Eva, ont éclairé ces années.

Merci à Maxence et Ophélie pour votre soutien, votre présence tout au long de ces années et pour celles à venir. Vous êtes des amis extraordinaires.

Merci à Adrien, Grégoire et Sophie, mes collègues tuteurs, les debriefs post-colle et les fermetures de campus sont des souvenirs chers à ma mémoire. Je dois aussi faire un clin d'œil à Nicolas, on finira par ouvrir cet atelier-boutique !

Un immense merci à Anaïs, Coralie et Sarah pour votre présence toutes ces années. Incroyables de drôlerie, d'attention, de soutien et d'affection, vous êtes mes sœurs d'adoption.

Merci aux copains rencontrés en master ! Dylan, Audrey, Barbara, Emma, Manon, Lisa... Vous avez rendu cette année parisienne exceptionnelle.

Et enfin ma famille :

Premièrement à mes parents, Elise et Jean-Louis, pour votre soutien et votre présence, y compris quand les études étaient moins heureuses. Maman, nous allons devoir trouver un nouveau sujet de discorde, je sais que celui-ci te manquera, mais tu t'en remettras.

Ensuite à mon grand frère Vivien et ma grande sœur Estelle, vous avez su poser les bonnes questions aux bons moments, me conseiller, me faire grandir. Merci aussi à Magali et Tarus qui partagent vos vies au quotidien.

Merci à ma tante et mon oncle, Annie et Denys de m'avoir si chaleureusement accueilli chez vous pendant mes premiers mois blésois.

A Gabrielle, ma fille, mon petit cœur. Tes sourires et ton babillage donnent du sens à tout.

Enfin, le plus grand des mercis à Cindy, pour tout ton soutien et ton amour au cours de ces années, je ne serai pas devenu pharmacien sans toi. Je t'aime.

Table des matières

Table des matières	7
Liste des figures	9
Liste des tableaux.....	10
Abréviations	11
Glossaire	13
Introduction.....	17
1. Première partie : L'importance de la gestion des fournisseurs dans la maîtrise de la qualité des médicaments.....	19
1.1. Contexte et qualité des médicaments.....	20
1.2. Gestion des fournisseurs	22
1.3. Agrément et qualification d'un nouveau fournisseur	24
1.3.1. Audit.....	27
1.3.2. Cahier des Charges / Quality and Technical Agreement	30
1.4. Après l'agrément	31
2. Deuxième partie : les cadres réglementaires.....	34
2.1. A propos des fournisseurs.....	37
2.1.1. Partie I, Chapitre 5 – Production, paragraphes 27 à 39 – Matières premières (9)	37
2.2. A propos de la digitalisation des données et des systèmes informatisés	41
2.2.1. Le <i>Code of Federal Regulations</i> (CFR) de la <i>Food and Drug Administration</i> (FDA)	42
2.2.2. Les BPF françaises et européennes	42
2.2.3. Les guides de l'OMS.....	43
3. Troisième partie : Cas pratiques.....	44

3.1.	Les Laboratoires Chiesi	45
3.2.	Déploiement d'un nouveau système de gestion des fournisseurs.....	48
3.2.1.	Situation <i>a priori</i>	48
3.2.2.	Rationnel du changement	59
3.2.3.	Situation <i>a posteriori</i>	60
3.3.	Programme de suivi	70
3.4.	Agrément d'un nouveau fournisseur	72
3.4.1.	Contexte du choix	72
3.4.2.	Agrément du fournisseur C	73
3.4.3.	Audit du fournisseur C	75
3.4.4.	Rédaction d'un cahier des charges / QTA.....	76
3.5.	Validation d'un fournisseur	78
3.5.1.	Historique du fournisseur	80
3.5.2.	Validation du fournisseur et rédaction du rapport.....	81
3.5.3.	Analyse comparative des données d'analyse	82
3.5.4.	Conclusion sur la validation du fournisseur GX	89
4.	Conclusion	92
	Bibliographie	95

Liste des figures

Figure 1 : Evolution des signalements de rupture et de risques de rupture. 2018 - 2022	21
Figure 2 : Diagramme de flux simplifié de la gestion des fournisseurs.....	24
Figure 3 : Diagramme de flux de maîtrise de changement : Statut « Demande de changement ».....	49
Figure 4 : Diagramme de flux de maîtrise de changement : Statut « Sous-Evaluation »	51
Figure 5 : Liaison des actions "enfants" à un changement "parent"	53
Figure 6 : Diagramme de flux de maîtrise de changement : Statut « Autorisé – En préparation ».....	54
Figure 7 : Diagramme de flux de maîtrise de changement : Statut « Approuvé – Implémenté ».....	55
Figure 8 : Diagramme de flux de maîtrise de changement : Statut « Autorisé – En préparation ». Avec intégration du module Trackwise fournisseur	65
Figure 9 : Diagramme de flux du cycle de vie des fournisseurs dans Trackwise Supplier	66
Figure 10 : Diagramme de flux du cycle de vie des items dans Trackwise Supplier	67
Figure 11 : Diagramme de flux de gestion de l'approbation des fournisseurs dans les logiciels utilisés par Chiesi.....	69
Figure 12 : Sub-Assembly	80
Figure 13 : Embout Buccal	80
Figure 14 : Bouchon	80
Figure 15 : Capacité absorbante individuelle des dessiccants Chiesi / GX	84
Figure 16 : Capacité absorbante moyenne des dessiccants Chiesi / GX.....	86
Figure 17 : Dose délivrée par chaque lot de sub-assembly.....	88
Figure 18 : Analyse de capacité pour la dose délivrée	88

Liste des tableaux

Tableau 1 : Exemple de programme d'audit	28
Tableau 2 : Suivi des fournisseurs par analyse de risque	71
Tableau 3 : Effectif d'échantillon en fonction de la taille du lot (18)	78
Tableau 4 : Limite d'acceptation en fonction de la taille d'échantillon et du NQA(18) .	78
Tableau 8 : Comparaison des données statistiques Chiesi / GX.....	85
Tableau 5 : Répartition des contrôles sur le sub-assembly	90
Tableau 6 : Répartition des contrôles sur le bouchon	90
Tableau 7 : Répartition des contrôles sur l'embout buccal.....	91

Abréviations

- AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets Critiques
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM : Agence Nationale de Sûreté des Médicaments et des produits de santé
- API / PA : Active Pharmaceutical Ingredient / Principe actif
- BAT : Bons à Tirer
- BDP : Beclometasone DiPropionate
- BPF / GMP : Bonnes Pratiques de Fabrication / Good Manufacturing Practices
- BSE / TSE : Bovine Spongiform Encephalopathy / Transmissible Spongiform Encephalopathy
- CAPA : Corrective Actions and Preventive Actions
- CFR : Code of Federal Regulations
- DPI : Dry Powder Inhaler
- ERP : Enterprise Resource Planning
- FAT : Factory Acceptance Tests
- FDA : Food and Drug Administration
- FF : Formoterol Fumarate
- FS : Fiche de Spécification
- GB : Glycopyrronium Bromide
- GED : Gestion Electronique des Documents
- GIE GERS : Groupement d'Intérêt Economique -Groupement pour l'Elaboration et le Recueil de Statistiques
- IPC : In Process Controls / Contrôles en cours de production
- IR : Infra-rouge
- LIMS : Laboratory Information Management System / Système de Gestion de l'Information du Laboratoire

- NQA / AQL : Niveau de Qualité Acceptable / Acceptable Quality Level
- OF : Ordre de Fabrication
- PAO : Production Assistée par Ordinateur
- pMDI : pressurized Metered Dose Inhalers
- PME : Petite ou Moyenne Entreprise
- PR : Pharmacien Responsable
- PRI : Pharmacien Responsable Intérimaire
- QC : Qualification de Conception
- QI : Qualification d'Installation
- QO : Qualification Opérationnelle
- QP : Qualification de Performance
- QTA : Quality and Technical Agreement
- RSE : Responsabilité Sociétale des Entreprises
- SAT : Site Acceptance Tests
- SSEE : Santé, Sécurité, Environnement, Energie

Glossaire

- Agrément / Qualification d'un fournisseur : Décision de travailler avec un fournisseur de matières premières ou d'articles de conditionnement
- CAPA : Les CAPAs sont mises en œuvre pour résoudre et prévenir les problèmes de qualité et les non-conformités dans les processus, les produits de l'entreprise. Les actions correctives sont mises en place en réponse à des problèmes de qualité ou à des non conformités qui se sont déjà produits. Les actions préventives sont prises pour anticiper et prévenir les problèmes de qualité afin de limiter leur survenue et / ou leur impact.
- Capabilité : Mesure utilisée pour évaluer la capacité d'un processus de production ou de fabrication à produire des résultats conformes aux spécifications, en prenant en compte la variabilité du processus. C'est un outil important pour garantir la qualité des produits fabriqués.
- Certification B-CORP : Créé en 2006 aux Etats-Unis le label B-Corp (Benefit Corporation) est une certification octroyée aux sociétés commerciales répondant à des exigences sociétales et environnementales de gouvernance et en adéquation avec les critères comptables et de transparence requis. (A)
- Certification ISO 9001 : Norme internationale définissant les exigences pour un système de management de la qualité efficace au sein d'une organisation. Elle est publiée par l'Organisation internationale de normalisation (ISO) et est utilisée dans le monde entier pour évaluer la capacité d'une entreprise à fournir des produits ou services de qualité conforme aux exigences des clients. Il est important de noter que la certification ISO 9001 n'est pas spécifique à un secteur d'activité particulier. Elle peut être obtenue par toute organisation, quelle que soit sa taille ou son domaine d'activité, dès lors qu'elle met en œuvre un système de gestion de la qualité conforme aux exigences de la norme.

A : définition de B-Corp (Label) [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.glossaire-international.com/pages/tous-les-termes/b-corp-label.html>

- Change Control : En français, maîtrise des changements. C'est un procédé formalisé permettant d'assurer que les modifications apportées à un produit, un processus ou un équipement sont implémentées de manière coordonnée et contrôlée. Nous parlons aussi simplement de « changement ».
- Corporate : Partie de l'entreprise qui est responsable de la gestion globale, de la stratégie et des opérations à l'échelle de l'entreprise. Le Corporate est impliqué dans les décisions et les actions qui concernent l'ensemble de l'organisation
- Déviaton : Une déviation se réfère à tout écart ou non-conformité constaté par rapport aux normes, procédures ou exigences établies pour un processus, un produit ou un système. Lorsqu'une déviation survient, elle signifie qu'un élément ne se conforme pas aux critères spécifiés et peut entraîner un risque potentiel pour la qualité du produit ou du service.
- Excipient : Substance associée au principe actif d'un médicament et dont la fonction est de faciliter l'administration, la conservation et le transport de ce principe actif jusqu'à son site d'absorption (par opposition à principe actif). (B)
- Gestion Electronique des Documents : Logiciel ou application informatique spécifiquement conçue pour faciliter la gestion, l'organisation et la manipulation de documents électroniques au sein d'une organisation.
- Lot : Quantité spécifiée de matière produite par un procédé ou une série de procédés, de telle sorte qu'elle soit homogène à l'intérieur de limites spécifiées.
- Nitrosamines : Les nitrosamines constituent une famille de composés chimiques azotés et oxydés. Plusieurs de ces composés ont été classés comme cancérogènes 2A (cancérogène probable) et 1 (cancérogène pour l'Homme). (C) Les

(B) Larousse É. Définitions : excipient - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/excipient/31990>

(C) Agents Classés par les Monographies du CIRC, Volumes 1–134 – Monographies du CIRC sur l'Identification des Dangers Cancérogènes pour l'Homme [Internet]. [cité 2 août 2023]. Disponible sur: <https://monographs.iarc.who.int/fr/agents-classes-par-les-monographies-du-circ-2/>

concentrations de ces substances dans les médicaments doivent donc être soumises à des seuils à ne pas dépasser.

- Pest-control : Ensemble des méthodes, techniques et pratiques mises en œuvre pour gérer, réduire ou éliminer les organismes considérés comme nuisibles, tels que les insectes, les rongeurs, les mauvaises herbes, etc., qui peuvent causer des dommages aux matières, produits et infrastructures.
- Principe actif : Composant d'un médicament doué d'un pouvoir thérapeutique. Le principe actif d'une spécialité pharmaceutique s'oppose à l'excipient, substance inactive qui confère au médicament les propriétés permettant son administration (consistance, forme) et sa conservation. Exploité commercialement, un même principe actif peut avoir plusieurs formes médicamenteuses et plusieurs noms commerciaux. (D)
- Qualité : ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites. (E)
- Réclamation : Plainte émise par un patient concernant un médicament spécifique ou une expérience liée à ce produit. Une réclamation peut également être émise par un des acteurs de la chaîne de distribution du médicament. Ces réclamations peuvent être liées à des difficultés d'utilisation, des effets indésirables, une inefficacité du médicament, des préoccupations relatives à l'emballage ou à l'étiquetage, ou tout autre problème connexe.
- Spécifications : Ensemble de critères, de normes ou de caractéristiques définissant les exigences de qualité, de sécurité, de pureté et de performance d'un produit pharmaceutique. Ces spécifications sont essentielles pour garantir que les médicaments et les produits de santé répondent aux normes réglementaires et industrielles, assurant ainsi leur efficacité et leur sécurité d'utilisation.
- Trackwise : Logiciel de gestion de la qualité. Il est composé de plusieurs modules liés les uns aux autres. Chez Chiesi, les différents modules de Trackwise permettent de traiter :

(D) Larousse É. principe actif - LAROUSSE [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/principe_actif/15528

(E) Norme ISO 8402

- Les réclamations
 - Les déviations
 - Les investigations qui découlent des réclamations ou des déviations
 - Les CAPAs
 - Les audits
 - Les fournisseurs
 - Les Change Controls
- Validation d'un fournisseur : Niveau de confiance accordé à un fournisseur supérieur à la qualification, se traduit par une délégation du contrôle qualité des matières ou articles.
- Variation d'AMM : Demande de modification du dossier d'AMM (par exemple : procédé de fabrication, procédé de contrôle, origine des composants) déposée auprès des autorités de santé compétentes.

Introduction

La qualité des produits pharmaceutiques est devenue un enjeu crucial dans l'industrie pharmaceutique moderne. Les consommateurs et les professionnels de santé s'attendent à ce que les médicaments et produits de santé soient sûrs, efficaces et fiables. Ces exigences en matière de qualité des produits de santé ont considérablement augmenté ces dernières années. Elles impliquent une attention accrue aux normes de fabrication et de contrôle de qualité, ainsi qu'à la traçabilité des produits tout au long de leur cycle de vie. Les autorités sanitaires et les consommateurs exigent également une transparence accrue sur les ingrédients, la fabrication et la distribution de ces produits. Les entreprises pharmaceutiques doivent donc s'assurer que leurs produits répondent aux normes de qualité les plus élevées pour assurer la sécurité des patients et l'efficacité des traitements.

La qualité dans l'industrie pharmaceutique est définie comme l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites (2). Cela inclut la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication, au respect des spécifications du médicament telles qu'elles sont décrites dans le dossier d'AMM, ainsi qu'à la maîtrise des risques liés à la production des médicaments.

Cette thèse est divisée en trois grandes parties : la première nous permettra de discuter de l'importance d'une bonne gestion des fournisseurs dans la maîtrise de la qualité des médicaments. Cette partie décrira le processus de choix d'un nouveau fournisseur et ses différentes phases.

La deuxième partie s'axe sur les cadres réglementaires autour de la gestion des fournisseurs et des systèmes informatisés.

La troisième et dernière partie regroupe trois cas pratiques rencontrés à Chiesi : le premier concerne le déploiement d'un nouveau système informatique de gestion des fournisseurs, le deuxième et le troisième portent sur la gestion des fournisseurs : l'agrément d'un nouveau fournisseur pour l'un et la validation d'un fournisseur déjà agréé pour l'autre. Ces travaux avec

les fournisseurs ont eu lieu à différentes échelles : l'agrément du premier concerne seulement le site de production de Chiesi en France tandis que plusieurs sites sont concernés pour le second.

1. Première partie :

L'importance de la gestion
des fournisseurs dans la
maîtrise de la qualité des
médicaments

1.1. Contexte et qualité des médicaments

Dans un contexte de tensions d'approvisionnement croissant (1), il est important de maîtriser la qualité du médicament tout au long de sa vie : de l'approvisionnement en matières premières à sa délivrance au patient à l'officine en passant par sa fabrication, son stockage et sa distribution. La qualité des médicaments est donc essentielle pour éviter les tensions d'approvisionnement et les ruptures, puisqu'elle permet de garantir la sécurité d'utilisation, l'efficacité et la conformité aux normes établies du produit. Ces exigences se traduisent par des enjeux de la qualité qui comprennent :

- L'efficacité des médicaments : les médicaments de qualité non satisfaisante peuvent ne pas être suffisamment efficaces, voire complètement inefficaces, entraînant ainsi des conséquences non négligeables sur la santé des patients
- La sécurité des patients : les médicaments de mauvaise qualité peuvent causer des effets indésirables parfois graves
- La conformité réglementaire : les médicaments non conformes à leurs spécifications peuvent ne pas respecter les normes établies par les autorités de santé, ce qui peut entraîner des retraits de produits et des sanctions financières pour l'entreprise qui les a produits
- La disponibilité : un lot de médicament de qualité insuffisante, donc non conformes aux spécifications ne peut pas être certifié et libéré sur le marché. Ces médicaments produits mais non disponibles auront un impact négatif sur le niveau de stock du produit, ce qui pourra engendrer des tensions sur le marché voire des ruptures de stock. Ces retraits du marché, temporaires ou définitifs, peuvent causer des pénuries : mettre un ou des produits en rupture brutale sur le marché génère immédiatement une forte tension sur les stocks des autres médicaments de la gamme. Ces tensions peuvent se traduire par des ruptures de stock temporaires pour les autres médicaments de la gamme thérapeutique. Ce retrait aurait alors de graves conséquences en termes de santé publique.

En garantissant la qualité des médicaments, il est possible de réduire les risques de pénuries et d'assurer que les patients aient accès à des médicaments sûrs et efficaces.

Depuis 2018, les tensions d'approvisionnement en médicaments augmentent comme le présente le site internet de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) dans la figure 1 (2) :

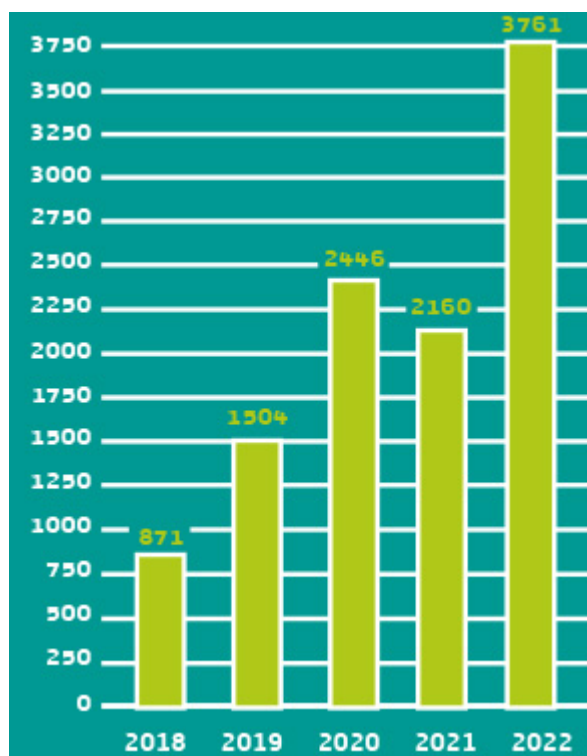


Figure 1 : Evolution des signalements de rupture et de risques de rupture, 2018 - 2022

En 2022, plus de 3000 signalements de ruptures et de risques de ruptures ont été enregistrés par l'ANSM. L'indisponibilité de médicaments est un phénomène mondial en augmentation : en août 2022, le Groupement d'Intérêt Economique -Groupement pour l'Elaboration et le Recueil de Statistiques (GIE_GERS) souligne que 12,5% des références de médicaments font l'objet de signalement de rupture ou de risque de rupture (3). Ces ruptures peuvent être expliquées par le manque de matières premières (principes actifs, excipients) pour la fabrication, les tensions en approvisionnement des matières premières telles que le carton, le verre, l'aluminium, le PVC qui servent au conditionnement des médicaments, des augmentations de la demande imprévues etc. Ces causes de tension ont été aggravées par les événements récents, comme le souligne l'Académie Nationale de Pharmacie dans un communiqué de mai 2022 : (4)

- Des arrêts de production liés à la Covid-19

- Une priorité donnée aux efforts de production des vaccins anti-Covid-19 avec, en corollaire, une diminution, voire un arrêt de production d'autres types de médicaments considérés comme « moins prioritaires »
- La situation sanitaire en Chine
- La situation géopolitique en Ukraine qui impacte la production d'acier utilisé dans la fabrication des aiguilles et d'autres dispositifs médicaux métalliques
- La déstabilisation du fret international, qu'il soit aérien ou maritime

Il est donc essentiel pour une entreprise pharmaceutique de surveiller les pénuries potentielles en matières premières et d'avoir d'autres solutions à disposition en cas de défaillance d'un fournisseur. Deux axes principaux de travail contribuent à la maîtrise de ces éléments :

- La maîtrise des fournisseurs : s'assurer que le fournisseur maîtrise la qualité des produits qu'il fournit et que ceux-ci respectent les spécifications légales et industrielles définies
- La diversification des fournisseurs : travailler avec plusieurs entreprises capables de fournir le même produit avec la même qualité permet de limiter les risques d'une rupture d'approvisionnement de celui-ci et donc de se prévenir d'un arrêt de production lié au manque d'un des composants du produit

1.2. Gestion des fournisseurs

La qualité des médicaments découle directement de la qualité des matières premières et des articles de conditionnement utilisés pour le produire. Il est donc extrêmement important que la confiance qu'une industrie pharmaceutique place en ses fournisseurs soit fondée : les fournisseurs doivent être en mesure de produire des matières premières conformes aux spécifications de l'AMM. De même, les articles de conditionnement primaires doivent être propres et exempts de contaminants. Ils doivent également être inertes et ne pas interagir avec le produit. Les articles de conditionnement secondaires assurent quant à eux la protection et l'identification du médicament et ils doivent fournir des instructions d'utilisation claires et précises au patient.

Définition d'un fournisseur : personne ou établissement qui fournit habituellement à un particulier ou à une entreprise certaines marchandises.(5)

La bonne gestion des fournisseurs est appelée « maîtrise ». Une bonne maîtrise de ses fournisseurs et l'assurance qu'ils fournissent des produits de qualité suffisante sont donc indispensables pour une industrie pharmaceutique.

Ces deux paramètres permettent de se prévenir d'éventuelles complications liées à la non-qualité des produits, telles que :

- Les lots refusés à la suite des contrôles à réception par le laboratoire de contrôle qualité : risque de rupture d'une référence de matières première ou d'articles de conditionnement qui empêcherait la production d'une référence de médicaments
- Si la non-conformité du produit n'est pas détectée sur l'échantillon prélevé et analysé par le laboratoire de contrôle qualité, alors il est possible que le produit en question arrive sur ligne de production ou de conditionnement avec le risque de fabriquer ou de conditionner un médicament non conforme aux spécifications décrites dans le dossier d'AMM. De cette situation découlent deux possibilités :
 - La non-conformité est détectée avant la libération du lot, sur ligne lors d'un contrôle en cours de production (IPC) ou lors de la vérification de la conformité du produit. Le lot doit être bloqué avant libération et une déviation qualité ouverte afin d'investiguer la cause de la non-conformité et la résoudre. Il est possible de réaliser un tri du lot ou un retraitement. Ces actions engendrent un coût de non-qualité non négligeable lié au temps de main d'œuvre nécessaire aux actions de tri et de retraitement ainsi qu'un coût matériel découlant de l'utilisation de nouveaux composants pour reproduire les médicaments. Dans le cas où une action curative suffisante et efficace ne peut être mise en place, le lot peut être rejeté et détruit.
 - La non-conformité n'est pas détectée avant la libération du lot mais après, lors de l'utilisation des médicaments par les patients. Le patient rencontrant un problème, tel qu'un effet indésirable lors de l'utilisation du médicament, doit en principe faire une déclaration d'effet indésirable ou

une réclamation qui sera transmise à l'établissement producteur du médicament. Celui-ci devra alors ouvrir des investigations afin de rechercher la cause de la gêne ou de la difficulté rencontrée par le patient. Dans le cas où la réclamation est justifiée, le producteur doit mettre en place des actions correctrices ou préventives (CAPA). Dans le cas où les investigations menées mettent à jour un non-respect des spécifications pouvant entraîner des conséquences sur la santé des patients, il est alors requis de déclencher un rappel du lot des médicaments concernés.

1.3. Agrément et qualification d'un nouveau fournisseur

Le cycle de vie d'un fournisseur pour une industrie pharmaceutique est résumé dans la figure 2 suivante :

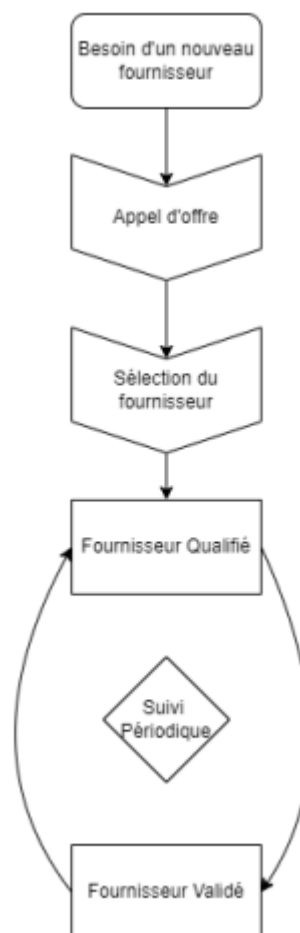


Figure 2 : Diagramme de flux simplifié de la gestion des fournisseurs

La nécessité d'un nouveau fournisseur naît après l'expression par les services du besoin d'un nouveau produit. Il peut découler de plusieurs causes :

- Une baisse de qualité d'un produit déjà acheté auprès d'un fournisseur avec lequel l'entreprise travaille déjà
- Une hausse des exigences en qualité du produit acheté à laquelle le fournisseur déjà qualifié ne peut répondre
- Un changement de spécifications du produit nécessitant une adaptation de ses composants ou une modification de leur qualité
- Un changement de méthode de fabrication, de conditionnement, de contrôle
- La production de nouveaux produits qui nécessite donc de nouveaux matériaux et articles de conditionnement

Les industries pharmaceutiques vont également régulièrement chercher à diversifier leurs fournisseurs. En ajoutant un ou plusieurs fournisseurs alternatifs à son portefeuille, une industrie se protégera plus facilement et plus efficacement face à des risques de rupture d'approvisionnement des produits achetés.

La recherche d'entreprises capables de fournir le produit nécessaire est gérée par le service des achats. Le personnel de ces services doit alors prospecter les potentiels fournisseurs afin de déterminer s'ils seraient capables de fournir des produits en quantités suffisantes et en qualité adéquate tout en respectant des délais de livraison raisonnables. Les potentiels nouveaux fournisseurs sont pré-évalués lors de l'appel d'offre avant de débiter un processus d'agrément. Il est demandé une description succincte à l'entreprise démarchée : sa structure, ses moyens et méthodes de travail.

Des réponses satisfaisantes à cette évaluation permettent au processus de sélection d'un nouveau fournisseur de continuer à se dérouler. Des évaluations techniques et qualité sont alors réalisées :

- Une évaluation de la documentation du fournisseur : la description de l'entreprise, ses certifications ISO et / ou BPF

- Des essais techniques sur les matières : tests techniques sur ligne de fabrication ou de conditionnement et analyses en laboratoire de contrôle qualité
- Un audit qualité du fournisseur
- La rédaction et la signature d'un *Quality and Technical Agreement* (QTA) entre le fournisseur et l'entreprise

Par exemple, des nouveaux articles de conditionnement seront testés sur ligne de conditionnement afin de vérifier qu'ils n'interfèrent pas avec le bon fonctionnement des équipements : on parle de tests de machinabilité. Pour un changement de fournisseur de matière première, des lots d'essais seront réalisés afin d'assurer un maintien de la qualité du produit malgré le changement de source de la matière.

Une évaluation réglementaire est également menée, afin de mesurer l'impact du changement sur les Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du ou des produits impactés par le changement ou l'intégration d'un fournisseur. Si les fournisseurs des composants d'un produit sont enregistrés à l'AMM, alors il est de la responsabilité du département des affaires réglementaires du laboratoire pharmaceutique de déposer une variation d'AMM.

Dans la figure 2 « Diagramme de flux simplifié de la gestion des fournisseurs », deux statuts sont décrits pour les fournisseurs. Ils correspondent aux deux niveaux de partenariat possible avec un fournisseur :

- Un fournisseur « Qualifié » est un fournisseur pour lequel l'ensemble des requis préliminaires à une collaboration entre celui-ci et l'entreprise ont été réalisés. Il est donc possible de se fournir en matières premières, articles de conditionnement, etc. en routine pour la production et le contrôle de lots commerciaux de médicaments. Il est possible de déléguer l'échantillonnage des matières à ces fournisseurs, sous réserve que cette activité ait été auditée et soit couverte par le QTA.
- Un fournisseur « Validé » est un fournisseur de matières premières, articles de conditionnement, etc. préalablement qualifié auquel est accordé un niveau plus élevé de confiance. Les fournisseurs validés réalisent l'échantillonnage et le

contrôle qualité des matières qu'ils produisent : on parle de délégation de contrôle.
Cette activité doit avoir été auditée et être couverte par le QTA.

1.3.1. Audit

Selon les BPF, l'audit d'un fournisseur permet de s'assurer de la maîtrise des processus qualité internes à l'entreprise. Il permet aussi de vérifier la validité des contrôles des matières aux différentes étapes de leur fabrication.

Ainsi, l'entièreté des processus relatifs à la production et à la maîtrise de la qualité au sein de l'entreprise est examinée et évaluée.

1.3.1.1. Déroulement et rapport d'audit

Un audit suit un programme détaillé tel que l'exemple ci-dessous. Ce type d'audit vise à analyser et évaluer la capacité de l'entreprise dans sa globalité à produire des matières ou matériaux de qualité et à maîtriser les processus internes avec une maîtrise de la qualité suffisante. Ici, l'exemple de l'audit complet et sur site d'un imprimeur d'étiquettes :

Créneau	Activité des auditeurs
09h00 – 10h00	Accueil Présentation rapide de l'entreprise auditrice / pour le compte de laquelle est réalisé l'audit Présentation des objectifs de l'audit Présentation de la société auditée
10h00 – 12h30	Viste du site : - Réception des matières, stockage, livraison aux ateliers, enlèvement des produits finis - Stockage des encres - Production : impression, découpe, finition multiface
12h30 – 13h30	Pause repas

Créneau	Activité des auditeurs
13h30 – 16h30	Revue des activités de préparation des BAT, production assistée par ordinateur (PAO) et pré-presse Audit du système qualité : - Plan de maintenance, qualification et métrologie - Systèmes informatisés, sauvegardes du système, gestion des accès - Formation du personnel et fiches de poste - Gestion des déviations qualité et des réclamations des clients - Plan d’audit interne - Gestion des fournisseurs (cahiers des charges, audit...) - Gestion des Change-Control
16h30 -16h45	Préparation de la clôture de l’audit (auditeurs seulement)
16h45 – 17h00	Clôture de l’audit

Tableau 1 : Exemple de programme d'audit

A la suite de l’audit, un rapport d’audit est rédigé et adressé à l’entreprise auditée. Celui-ci se doit d’être un compte-rendu objectif et complet. Il reprend les points audités lors de la visite et dresse une liste exhaustive des points forts et des points faibles relevés. Ces derniers sont rédigés sous la forme de non-conformités qui sont classifiées en fonction de leur importance :

- Mineures : les non-conformités mineures ne remettent pas en cause la qualité du processus concerné ou des produits.
- Majeures : les non-conformités majeures remettent en cause la qualité du produit. Elles appellent à la mise en place d’actions correctives rapides.
- Critiques : les non-conformités critiques sont rédhibitoires pour l’établissement d’un contrat entre un fournisseur et une entreprise pharmaceutique. En effet, la qualité du produit et / ou du processus n’est absolument pas assurée. La mise en place d’un plan d’action est nécessaire préalablement à la poursuite du processus de qualification du fournisseur.

Dans le cas où de nombreuses non-conformités sont relevées lors de l’audit, il est possible de regrouper plusieurs non-conformités en une seule de classe supérieure. Ainsi, plusieurs non-

conformités mineures peuvent former une majeure, et plusieurs majeures peuvent former une critique.

Il est également à noter que lors d'un audit, même si aucune remarque critique n'est adressée au fournisseur, un nombre élevé de non-conformités majeures sera bloquant pour l'établissement d'un contrat. Le rapport d'audit doit également donner un avis préalable positif ou négatif à l'agrément du fournisseur. Le cas échéant, la possibilité de délégation de prélèvement ou de délégation de contrôle doit être précisée.

Une fois le rapport d'audit envoyé à l'entreprise, celle-ci doit répondre par un plan d'action reprenant une à une les non-conformités relevées lors de l'audit. Ces non-conformités sont étudiées par l'entreprise auditée qui doit y répondre en faisant des propositions de CAPA. L'entreprise auditée peut également faire le choix de ne pas mettre en place d'action correctrice ou préventive. Cette décision doit être justifiée, par exemple par une analyse de risque prouvant que le système en place tel qu'il est permet de maîtriser / limiter le risque lié à la non-conformité. Les réponses de l'entreprise auditée sont ensuite examinées et évaluées. Si elles sont satisfaisantes, alors un avis positif à l'agrément du fournisseur est émis à la suite de l'audit.

1.3.1.2. Autres types d'audit

Il existe d'autres types d'audits qui sont réalisés à différents moments du partenariat entre une entreprise pharmaceutique et le fournisseur concerné :

- Audit de suivi : les audits de suivi sont réalisés pour vérifier si les mesures correctrices approuvées à la suite d'un précédent audit ont été mises en place et corrigent efficacement les non-conformités identifiées lors du premier audit. Il permet ainsi de vérifier que la qualité du fournisseur ne se dégrade pas dans le temps. C'est l'un des principaux moyens du suivi périodique des fournisseurs.
- Audit documentaire : les audits documentaires consistent en un examen des documents, des enregistrements et des informations pertinentes du fournisseur afin de juger de sa conformité aux normes et aux procédures établies. Ils peuvent être réalisés à distance et / ou en remplacement d'un audit de suivi sur site, en fonction du risque que représente le produit vendu par le fournisseur et des possibilités d'audit sur site.

- Audit pour cause : les audits pour cause ne sont pas prévus à l'avance comme peuvent l'être les autres types. Ils sont déclenchés à la suite d'une non-conformité ou d'une dérive de la qualité détectée sur un des produits ou services du fournisseur. Ce sont des audits d'investigation et de recherche de cause.

1.3.2. Cahier des Charges / Quality and Technical Agreement

En parallèle de l'audit d'agrément, un cahier des charges (en anglais : Quality and Technical Agreement) est rédigé entre le fournisseur et l'entreprise pharmaceutique. Un QTA est un contrat entre deux ou plusieurs parties qui décrit les exigences qualitatives et techniques des biens ou services à échanger. Il s'agit d'un document décrivant les attentes des deux parties concernant la qualité, les spécifications techniques et la livraison des biens ou des services.

Le QTA peut comprendre les objectifs et le contenu suivants :

- Identification des parties impliquées : les parties qui s'engagent dans la transaction doivent être clairement identifiées et leurs rôles et responsabilités doivent être précisés.
- Description des biens et services : les biens et services à échanger doivent être décrits précisément. Une exigence ou spécification particulière doit évidemment être spécifiée.
- Normes de qualité : le QTA doit préciser les normes de qualité qui doivent être respectées pour les biens et services acquis. Cela peut inclure une description des procédures d'essai et d'inspection qui doivent être effectuées avant et après la livraison.
- Exigences de livraison : l'accord doit préciser les exigences de livraison des biens et des services, y compris les délais et les échéances à respecter. Plutôt que dans le QTA, cette partie peut être décrite dans le contrat commercial entre l'entreprise et le fournisseur.
- Chaîne d'approvisionnement : le QTA doit décrire le réseau de toutes les personnes, entreprises, ressources, activités et technologies impliquées dans la production des articles, matières et produits fournis. Cette description est surtout applicable aux principes actifs ou Active Pharmaceutical Ingredient (API) plus qu'aux articles de conditionnement.

- Spécifications techniques : les spécifications techniques des biens et services, telles que les exigences en matière de matériel ou de matériau, doivent être incluses s'il y en a.
- Signatures : le QTA doit être signé et daté par toutes les parties à l'accord. Ce sont généralement les responsables des services utilisateurs (production, contrôle qualité...), achats et assurance qualité du côté du client et un responsable technique ou assurance qualité du côté du fournisseur.

Le QTA est une partie importante du cadre réglementaire pour les fournisseurs de l'industrie pharmaceutique. Il garantit que les deux parties se conforment aux normes qualité et aux normes techniques requises pour les biens et services échangés, et que tout différend est résolu de manière constructive et efficace.

A la suite des tests techniques, de l'audit et de la signature du cahier des charges, le nouveau fournisseur peut être considéré comme agréé : il est alors possible de travailler avec lui et de lui passer commande des produits qu'il fournit (principes actifs, excipients, articles de conditionnement, consommables...) en maîtrisant la qualité des matières entrantes.

1.4. Après l'agrément

Après l'agrément, un suivi régulier du fournisseur doit être mis en place. Le suivi du fournisseur se traduit par :

- Une évaluation annuelle des produits fournis, des lots reçus, des déviations ayant pour cause le fournisseur, des réclamations
- Des audits de suivi réguliers afin d'évaluer le maintien d'un niveau de qualité suffisant et la mise en place des CAPAs faisant suite aux remarques des précédents audits
- Si besoin, une revue du QTA

Sur la base de l'expérience qu'elle a avec le fournisseur, l'entreprise peut développer une bonne connaissance des compétences, des performances et de la capacité du fournisseur à répondre à ses exigences et à ses besoins. Si l'expérience passée avec le fournisseur a été satisfaisante et que l'entreprise est convaincue de la qualité de ses produits, il est possible d'accorder au fournisseur plus de confiance et de commencer à dérouler un processus de validation pour celui-ci.

La confiance accordée à un fournisseur validé est bien plus grande que celle donnée à un fournisseur agréé. Celle-ci se traduit par une délégation de tout ou partie du contrôle libératoire au fournisseur : une partie des analyses libératoires voire le contrôle complet du produit n'est plus réalisé par le service de contrôle qualité du laboratoire pharmaceutique mais par le fournisseur. La personne en charge de l'autorisation d'utilisation des matières ou articles dans l'entreprise (au Contrôle qualité ou à l'Assurance Qualité) se base donc sur les analyses réalisées par le fabricant et sur l'identification à réception des produits. Celle-ci reste obligatoire malgré une délégation de contrôle complète.

Cependant, au-delà de la qualité des produits fournis, d'autres critères doivent être pris en compte pour la validation d'un fournisseur, tels que la conformité aux normes et réglementations, la fiabilité des délais de livraison, la réactivité du fournisseur en cas de problème, etc. Ces critères ne sont pas analysés lors du processus de validation du fournisseur mais peuvent grandement influencer sur la décision de débiter le processus ou non. En effet, un fournisseur produisant des articles ou matières de bonne qualité mais n'étant pas réactif en cas de problème ou ayant des difficultés à respecter les délais de livraison prévus n'inspirera pas confiance.

La validation d'un fournisseur est sous la responsabilité de l'assurance qualité et du laboratoire de contrôle qualité qui doivent produire un rapport de validation reprenant :

- Les produits finis concernés par les articles ou matières du fournisseur
- Les articles ou matières concernées par la validation
- Une revue du QTA
- Une revue du dernier audit en date auprès du fournisseur (audit qui doit impérativement comporter une évaluation des processus de prélèvements et de contrôles du fournisseur)
- Une revue des déviations et réclamations ayant pour cause le fournisseur
- Une évaluation objective de la qualité des matières ou articles fournis par comparaison statistique des résultats analytiques internes et du fournisseur
- Le résultat de l'évaluation

- Les conditions de renouvellement, de suspension et de révocation de la validation du fournisseur

2. Deuxième partie : les cadres réglementaires

Le médicament, du fait de son statut particulier, est soumis à des réglementations strictes aux niveaux mondial, européen et national. Ces réglementations s'appuient sur des référentiels qui définissent les pratiques à respecter lors de la vie du médicament : fabrication, conditionnement, distribution... Ces réglementations et référentiels ont été créés pour des raisons de sécurité sanitaire et de sûreté d'utilisation par les patients.

Les réglementations européennes et nationales sont accordées avec ce que dicte l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'OMS rédige des lignes directrices qui portent sur les principaux sujets de l'industrie pharmaceutique : (6)

- Le développement du médicament
- La production (bonnes pratiques de fabrication (BPF) des principes actifs et des excipients)
- La distribution (BPD)
- Les inspections par les autorités de santé compétentes
- Le Contrôle Qualité (BPLCQ)
- Les standards réglementaires

Les lignes directrices ainsi rédigées sont relativement vagues et laissent place à interprétation. Elles sont reprises plus en détail par le CIH (Conseil International d'Harmonisation des exigences pour l'enregistrement des médicaments à usage humain), en anglais ICH (*International council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for Human use*). Le CIH est une organisation internationale rassemblant les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique des Etats-Unis d'Amérique, du Japon et de l'Europe. Il participe à l'harmonisation des pratiques afin que les données et règlements applicables dans différentes parties du monde soient comparables et puissent assurer la sûreté, la qualité et l'efficacité des médicaments, quels que soient les pays l'ayant développé et / ou fabriqué. (7)

Au-delà des objectifs précédemment énoncés, le CIH vise aussi à faire persister les méthodes efficaces et à créer des standards. Ainsi, plus de soixante lignes directrices ont été rédigées par le CIH. Elles sont réparties en quatre catégories :

- Qualité : on retrouve notamment dans les lignes directrices concernant la qualité les sujets suivants :
 - ICH Q7 : Bonnes Pratiques de Fabrication
 - ICH Q9 : Gestion des risques qualité
 - ICH Q10 : Système Qualité Pharmaceutique
- Sécurité : on retrouve notamment dans les lignes directrices concernant la sécurité les sujets suivants :
 - S1-S1 : Etudes de carcinogénétique
 - S2 : Etudes sur la génotoxicité
 - S3-S3 : Toxicocinétique et pharmacocinétique
 - ...
- Efficacité : on retrouve notamment dans les lignes directrices concernant l'efficacité les sujets suivants :
 - ...
- Multidisciplinaires : ces lignes directrices sont applicables à plusieurs des domaines cités ci-dessus. On y retrouve :
 - M2 : Standards électroniques
 - M3 : Etudes de sécurité non clinique
 - M4 : Le CTD (*Common Technical Document*) utilisé pour les demandes d'AMM

Dans l'Union Européenne, c'est l'EMA (*European Medicines Agency*) qui est en charge des réglementations pharmaceutiques : elle intervient dans la plupart des délivrances d'AMM qui sont alors valables dans l'UE entière. De plus, l'EMA rédige les bonnes pratiques de fabrications européennes (*GMP – Good Manufacturing Practices*) dont les BPF françaises publiées par l'ANSM sont la traduction directe.

2.1. A propos des fournisseurs

La gestion des fournisseurs, des matières entrantes et de l'échantillonnage est décrite dans différents référentiels applicables à la qualité dans les industries pharmaceutiques. Ceux-ci donnent un cadre et des exigences à respecter par les entreprises du domaine ainsi qu'à leurs fournisseurs et prestataires.

Les BPF décrivent l'importance et les exigences de la gestion des fournisseurs à travers plusieurs paragraphes :

- Partie I - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain – Chapitre 5 : Production – Paragraphes 27 à 39 – Matières premières. Ces paragraphes sont applicables aux industries pharmaceutiques.
- Partie II - Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments Paragraphe 7 : Gestion des matières. Ces paragraphes sont applicables aux fabricants d'API et non aux laboratoires utilisateurs d'API.

La gestion des fournisseurs d'excipients est régie par les lignes directrices du 19 mars 2015, publiées au journal officiel de l'Union Européenne le 21 mars de cette même année. (10)

Dans le paragraphe suivant, nous allons donc nous intéresser à une partie des paragraphes de la partie I, chapitre 5 des PBF et nous attarder sur l'impact « en pratique » qu'ont les exigences réglementaires sur les industries pharmaceutiques.

2.1.1. Partie I, Chapitre 5 – Production, paragraphes 27 à 39 – Matières premières (9)

❖ Paragraphe 5.27

« La sélection, la qualification, l'approbation et le maintien des fournisseurs de matières premières, de même que l'achat et l'acceptation de ces dernières, doivent être documentés en tant que partie intégrante du système de qualité pharmaceutique. » Cette première partie du paragraphe pointe l'importance de la maîtrise des fournisseurs : celle-ci doit être intégrée dans le système qualité pharmaceutique de l'entreprise au même titre que les processus de production et de libération des produits, par exemple.

« Le niveau de surveillance doit être proportionnel aux risques posés par chacune des matières, en fonction de leur origine, du procédé de fabrication, de la complexité de la chaîne d'approvisionnement et de l'utilisation finale de la matière dans le médicament. » Ce qui est décrit ici est l'importance de la connaissance du risque associé à chaque matière. Ainsi, le niveau de surveillance, représenté par la fréquence de l'audit au fournisseur, est différent en fonction du type de matière : la fréquence d'audit sera différente en fonction du type de composant. Par exemple, un fournisseur d'API sera audité tous les deux ans, un fournisseur d'excipients tous les cinq ans et pour les fournisseurs d'articles de conditionnement : tous les trois ans pour les primaires et tous les quatre ans pour les secondaires. La surveillance d'un fournisseur peut aussi se traduire par des revues régulières des résultats de contrôle, des évaluations de tendances, des déviations et des réclamations associées au fournisseur, etc.

« La preuve documentée de chaque accord fournisseur/matière, doit être conservée. Le personnel prenant part à ces activités doit connaître les fournisseurs, la chaîne d'approvisionnement, ainsi que les risques associés existants. Dans la mesure du possible, les matières premières doivent être achetées directement auprès du fabricant de la matière première. » Ce qui est expliqué ici est l'obligation de mise en place et de conservation des QTA que ce soit en version papier pour les plus anciens et /ou en version dématérialisée dans un module de gestion électronique des documents. Il faut également que les analyses de risques à propos des fournisseurs soient conservées : analyse de la maîtrise de la qualité pour tous les fournisseurs d'excipients et d'API : analyse Q3D (présence d'impuretés élémentaires) et Q3C (présence d'impuretés et de résidus liés aux solvants utilisés lors du processus de fabrication). De plus, s'il y a lieu, il faut obtenir du fabricant son certificat GMP prouvant son aptitude et l'autorisation qu'il a reçue de la part des autorités sanitaires à produire pour l'industrie pharmaceutique et les certificats relatifs à l'encéphalopathie spongiforme transmissible et à l'encéphalopathie spongiforme bovine (TSE/BSE), nitrosamines, Q3C et Q3D, etc. Enfin, il est recommandé d'acheter les matières directement au fournisseur et non pas à un intermédiaire, afin de limiter les risques de non-respect des conditions de stockage, de contamination croisée, d'erreurs d'étiquetage, etc.

❖ Paragraphe 5.28

Ce paragraphe décrit la nécessité d'établir un cahier des charges entre le laboratoire pharmaceutique et le fournisseur pour les paramètres généraux de la collaboration entre le fournisseur et le laboratoire : « *Les aspects pertinents de la production, des contrôles, y compris la manipulation, l'étiquetage, les exigences de conditionnement et de distribution, les réclamations, les procédures de rappel et de refus doivent être documentés dans un cahier des charges ou une spécification formel(le).* ». Les exigences de qualité vis-à-vis des produits et articles achetés doivent être définis dans des fiches de spécifications.

❖ Paragraphe 5.29

Pour les fournisseurs de substances actives : « *La traçabilité de la chaîne d'approvisionnement doit être établie et les risques associés, des matières premières de départ des substances actives au produit fini, doivent être formellement évalués et régulièrement contrôlés. Des mesures appropriées doivent être mises en place afin de réduire les risques liés à la qualité de la substance active.* ». Un fournisseur de substances actives doit donc être en mesure de détailler l'intégralité des provenances de ses précurseurs, réactifs et matières premières. La maîtrise de la traçabilité des matières utilisées par le fournisseur est contrôlée par des audits réalisés auprès de celui-ci.

Les audits ont pour but de contrôler le respect des BPF et de BPD par le fournisseur et sont sous la responsabilité du laboratoire client, titulaire de l'AMM du produit fini fabriqué à partir de l'API acheté au fournisseur : « *Des audits doivent être conduits chez les fabricants et les distributeurs de substances actives, afin de confirmer leur conformité aux exigences des bonnes pratiques de fabrication et des bonnes pratiques de distribution. L'établissement titulaire de l'autorisation de fabrication sera tenu de vérifier ladite conformité, soit par ses propres moyens, soit en faisant appel à une entité agissant pour son compte en vertu d'un contrat* ». Il est possible de déléguer la réalisation de l'audit à un sous-traitant.

Les médicaments vétérinaires, les API destinés à la fabrication de médicaments vétérinaires et les producteurs d'excipients sont audités et contrôlés en fonction du risque qu'ils représentent. Celui-ci doit être évalué par une analyse de risques.

❖ Paragraphe 5.30

« *A chaque livraison de matières premières, l'intégrité des emballages ou des récipients doit être contrôlée, ainsi que toute fermeture inviolable, le cas échéant* » : les API et matières premières doivent être livrées dans le respect de ce qui a été défini dans le cahier des charges. La fermeture inviolable d'un contenant, par exemple avec un plomb numéroté est contrôlée avec l'intégrité du contenant en lui-même.

« *La correspondance entre le bon de livraison, le bon de commande, les étiquettes du fournisseur et les informations approuvées du fabricant et du fournisseur conservées par le fabricant du médicament.* » A réception, la documentation du fournisseur est contrôlée et opposée à la commande réalisée : la concordance entre les matières ou articles commandés et reçus, les numéros de lot, le cas échéant la conformité du ou des plombs numérotés pour les contenants scellés.

« *Les vérifications de réception de chaque livraison doivent être documentées.* » : toutes les réceptions de matières premières, articles de conditionnement ou produits semi-finis doivent être documentées. La documentation des réceptions des matières entrantes forme la première étape du processus de traçabilité lors de la production des médicaments.

❖ Paragraphe 5.31

« *Lorsqu'une livraison de matières premières est constituée de différents lots, ceux-ci doivent être considérés séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et l'acceptation.* » : peu importe le nombre de lots de la même matière reçus, ils doivent tous être échantillonnés par le fournisseur et contrôlés de la même façon.

❖ Paragraphe 5.35

« *Les fabricants de produits finis sont responsables des contrôles des matières premières, tels que définis dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. Ils peuvent utiliser tout ou partie des résultats de contrôle du fabricant autorisé de matières premières mais doivent, au minimum, procéder à un test d'identification de chaque lot* » : le laboratoire fabricant le produit fini est responsable du contrôle de l'ensemble des composants du médicament : API, excipients

et articles de conditionnement. Il a la possibilité de déléguer le contrôle des matières et articles au fabricant mais doit systématiquement réaliser *a minima* une identification des matières et articles conformément à la méthode d'identification de la matière qui est déposée dans le dossier d'AMM.

❖ Paragraphe 5.36

« *Le rationnel ayant donné lieu à la sous-traitance de ces contrôles doit être justifié et documenté* » : la sous-traitance des contrôles que nous appelons délégation de contrôle doit être justifiée. La justification est apportée par le respect de plusieurs exigences :

- La distribution (transport, stockage...) ne doit pas affecter les caractéristiques de la matière
- Le fournisseur doit être audité à intervalle régulier afin de vérifier que l'échantillonnage et les méthodes de contrôle sont conformes aux BPF ainsi qu'aux méthodes et spécification décrites dans le dossier d'AMM
- Le certificat d'analyses de la matière doit être signé par une personne qualifiée, généralement un responsable contrôle qualité ou assurance qualité. Cette signature est la garantie que le lot a été contrôlé conformément aux spécifications de l'AMM
- Il doit y avoir une expérience suffisamment longue ou conséquente avec le fournisseur : il doit y avoir un historique favorable des lots reçus avant la délégation de contrôle
- Tout changement aux méthodes de production et de contrôle du fournisseur doit être étudié par le laboratoire
- Les lots de matières ou articles doivent être complètement contrôlés par le laboratoire client et les résultats obtenus doivent être comparés avec ceux du fournisseur. Un contrôle non conforme doit donner lieu à des investigations, et en cas de non-conformité avérée, des mesures doivent être prises. La première d'entre elles est de ne plus accepter les certificats d'analyse du fournisseur

2.2. A propos de la digitalisation des données et des systèmes informatisés

Nous entendrons par digitalisation l'action qui transforme des données analogiques (ici le dossier papier) en données numériques (dossier informatique). Le dossier papier de gestion

des fournisseurs et tout son contenu deviennent alors un Système Informatisé qui comprend « la saisie de données, le traitement électronique, et la sortie d'informations destinées à des fins, soit de rapport, soit de contrôle automatique. »(9)

2.2.1. Le *Code of Federal Regulations* (CFR) de la *Food and Drug Administration* (FDA)

Les premières réglementations sur les systèmes informatisés ont été produites par les autorités américaines. Les exigences en matière de bonnes pratiques de fabrication sont regroupées dans la partie 211 du 21 CFR. Le paragraphe 68 – *automatic, mechanical and electronic equipment* – présente les principes et exigences relatives à l'utilisation des systèmes informatisés pour la production des médicaments.

La FDA a également publié les réglementations applicables aux enregistrements et aux signatures électroniques. Ces réglementations sont regroupées dans la partie 11 du 21 CFR qui liste les critères à respecter pour que les données et signatures au format électronique aient une fiabilité équivalente aux données au format papier. Elle regroupe les systèmes de contrôle (validation, sécurité du système, autorisation d'accès...), les contrôles liés aux signatures électroniques (identification du signataire, temporalité, responsabilité...), et l'identification des utilisateurs (couple nom d'utilisateur et mot de passe, biométrie, badgeage...). (10)

Enfin, la partie 280 du 21 CFR, relative aux réglementations du système qualité, définit les exigences applicables aux systèmes informatisés utilisés dans les différents processus de fabrication : c'est un guide pour la validation des logiciels – *General Principles of Software Validation*. (11)

2.2.2. Les BPF françaises et européennes

Selon le chapitre 4 des BPF « *la documentation peut exister sous des formes variées, incluant les supports papier, électroniques ou photographique* ». De plus, « *De nombreux documents (instructions et/ou enregistrements) peuvent exister sous des formes hybrides, c'est-à-dire avec certains éléments sous forme électronique et d'autres sous forme papier* » (12). Ainsi, selon ce texte, la réglementation des données au format papier est à appliquer aux données au format électronique.

L'annexe 11 des BPF précise les prérequis au déploiement et à l'utilisation des systèmes informatisés : les systèmes doivent disposer de contrôles intégrés garantissant la sécurité et l'exactitude des données et de leur traitement. De plus, les différents types de profils des utilisateurs doivent être définis avant le déploiement du système. Ces types de profils sont définis via des URS (Users Requirements Specifications) qui précisent les champs d'action dans le système, telles que l'entrée de données, leur modification, leur suppression, ainsi que la possibilité ou non d'agir sur des données entrées dans le système par d'autres utilisateurs (12)

2.2.3. Les guides de l'OMS

L'OMS a émis un guide sur la validation dont la cinquième annexe porte sur l'implémentation des Systèmes Informatisés qui reprend les principes de la validation de ces systèmes. (13)

3. Troisième partie : Cas pratiques

3.1. Les Laboratoires Chiesi

En 1935, Giacomo Chiesi, pharmacien italien, achète un laboratoire pharmaceutique à Parme jetant ainsi les bases de CHIESI FARMACEUTICI.

Le groupe s'est engagé dans un fort développement à l'international en diversifiant l'implantation de ses sites qui sont désormais répartis comme ceci :

- La maison mère à Parme (Italie)
- 3 sites de production : Parme (Italie), Santana de Parnaiba (Brésil) et La Chaussée-SaintVictor (41 - France)
- 7 sites de recherche et développement : Canada, Chine, Etats-Unis, France, Italie, Royaume-Uni, Suède
- 31 filiales réparties dans le monde

Le groupe CHIESI emploie aujourd'hui plus de 6 500 personnes à travers le monde et distribue ses produits dans plus de 100 pays.

CHIESI s'installe en France en 1992 avec le rachat de la société Promedica puis s'agrandit en 1999 avec le rachat des laboratoires Logeais et Roques. L'ensemble forme la base de ce qui est aujourd'hui CHIESI SAS, la filiale française de CHIESI.

La division française est organisée en deux sites :

- Le siège situé à Bois-Colombes (Hauts de Seine – 92), où sont gérés les affaires réglementaires et le marketing : c'est l'établissement exploitant
- L'usine située à La Chaussée Saint Victor (Loir et Cher – 41) : c'est l'établissement fabricant, importateur et distributeur

Environ 480 personnes travaillent chez CHIESI SAS, réparties entre le siège, l'usine et le réseau de visite médicale sur le terrain.

L'usine est spécialisée dans la fabrication de médicaments à administration par voie inhalée. Ceux-ci se présentent sous forme de poudre pour inhalation et de préparations sous pression pour inhalation. Depuis 2015, le site de La Chaussée-Saint-Victor est devenu le principal site de production du groupe pour la fabrication et le conditionnement de poudres pour inhalation. Cette position de principal site producteur a été obtenue grâce à l'implantation en 2014 d'une ligne automatique de remplissage et de conditionnement des dispositifs d'inhalation NEXThaler.

Chiesi a développé au cours des années un portefeuille de médicaments dans les domaines de la transplantation, de la néonatalogie, des maladies rares et de la pneumologie. Cette dernière forme le cœur de l'expertise du site de la Chaussée-Saint-Victor. Deux gammes de médicaments sont produites sur le site :

- La gamme « NEXThaler DPI » : le médicament se présente sous forme de poudre sèche. L'inhalation se fait par la seule aspiration du patient. Le couple de principes actifs Dipropionate de Béclométasone / Fumarate de Formotérol est fixé sur du lactose micronisé lors du mélange.
- La gamme « Spray pMDI » : le médicament se présente sous forme de flacon pressurisé. Le médicament est administré grâce à un gaz propulseur. Trois principes actifs seuls ou en association sont présentés sous cette forme :
 - Dipropionate de Béclométasone (Glucocorticoïde, c'est un anti-inflammatoire stéroïdien)
 - Dipropionate de Béclométasone / Fumarate de Formotérol (Agoniste sélectif des récepteurs β -2, action de longue durée. C'est un bronchodilatateur)
 - Dipropionate de Béclométasone / Fumarate de Formotérol / Bromure de Glycopyrronium (Antagoniste muscarinique. C'est un bronchodilatateur)

Les indications des différentes présentations sont :

- Le dipropionate de béclometasone (BDP) sous forme de spray pMDI est utilisé dans le traitement continu de l'asthme persistant chez l'adulte. (14)

- L'association BDP/ fumarate de formotérol (FF) sous forme de poudre à inhaler (DPI) et de spray pMDI est utilisée dans le traitement continu de l'asthme persistant de l'adulte. Cette association est indiquée dans le cas où l'asthme n'est pas suffisamment contrôlé par une corticothérapie inhalée et des agonistes β -2 de courte durée d'action. L'association est également dans le cadre du traitement symptomatique des patients présentant une BPCO sévère (16).
- La trithérapie BDP/FF/ bromure de glycopyrronium (GB) sous forme de spray pMDI est indiquée pour le traitement continu des patients dont l'asthme n'est pas suffisamment contrôlé par une corticothérapie inhalée et des agonistes β -2 de durée d'action longue. Elle est également prescrite dans le traitement continu de la BPCO modérée à sévère (17).

Ces deux gammes de médicaments (sprays pMDI et poudres à inhaler DPI) sont des présentations multidoses : chaque produit contient 60, 120, 180 ou 200 doses selon le médicament et sa présentation. Le patient peut suivre ses prises grâce à un compteur de doses intégré à l'inhalateur.

En mars 2023 a commencé la production de lots commerciaux sous la forme « Sprays pMDI », ce début de production fait suite à un projet d'extension débuté en 2019 :

- Construction d'une extension au bâtiment déjà existant sur la réserve foncière de l'entreprise
- Transferts des processus de fabrication et de contrôle des produits depuis l'usine de Parme
- Qualification des locaux et utilités (eau purifiée, air comprimé, zones classées...)
- Installation des nouveaux équipements en production (cuves de mélange, remplisseuse (solution), sertisseuse, remplisseuse (gaz), testeuse d'étanchéité...) et au laboratoire de contrôle qualité
- Qualification complète des équipements (FAT, SAT, QC, QI, QO, QP)
- Rédaction des procédures associées à la nouvelle ligne de production et au contrôle des produits (modes opératoires, procédures d'utilisation des équipements, etc.)

- Production de lots d'ingénierie pour réaliser la validation de la ligne : ce sont des lots produits dans le seul but de faire fonctionner la ligne et « d'entraîner » le personnel à l'utilisation des équipements. Ainsi, lors de cette étape, ont été produits des lots dits « placébos », c'est-à-dire sans principe actif et des lots contenant toutes les matières premières, y compris les principes actifs. Ces lots n'ont pas été destinés à la vente
- Début de la production commerciale en mars 2023 et programme d'augmentation de cadence de la ligne

3.2. Déploiement d'un nouveau système de gestion des fournisseurs

Récemment, le groupe Chiesi s'est doté d'un nouveau système de gestion de ses fournisseurs et de ses prestataires, passant ainsi à une gestion « tout-informatisée ». La gestion informatisée des fournisseurs permet des échanges de données plus rapides, une meilleure traçabilité des échanges et actions réalisées et elle garantit plus efficacement contre la perte de données.

Les fournisseurs et prestataires peuvent suivre différents modes de gestion en fonction de leurs spécificités :

- Le fournisseur est-il utilisé sur un site ou sur plusieurs sites du groupe ? Si le fournisseur est utilisé dans plusieurs sites, alors le fournisseur est géré par le service Assurance Qualité fournisseur Corporate et nous parlerons de « fournisseur Corporate ». Si le fournisseur est utilisé sur un seul site, il sera géré par le service Assurance Qualité local et nous parlerons de fournisseur « local ».
- Le fournisseur fournit-il des matières premières ? des articles de conditionnement ?
- Le fournisseur est-il le principal pour le type de produit qu'il fournit ? est-il un fournisseur alternatif ?

3.2.1. Situation *a priori*

L'ancien système de gestion des fournisseurs reposait sur une gestion « site par site » où chaque site avait son propre processus de gestion des fournisseurs. De plus, sur le site de La Chaussée Saint-Victor, les fournisseurs Corporate (utilisés par plusieurs sites du groupe) et les

fournisseurs locaux (spécifiques à l'usine française) étaient gérés de la même manière : en suivant les processus d'agrément des fournisseurs locaux. Et cela même dans le cas où un fournisseur posséderait déjà un agrément valable dans un autre site du groupe et d'une utilisation des produits ou services qu'il propose.

Le système de gestion *a priori* est un système de gestion « tout papier » et un changement d'implémentation du fournisseur.

3.2.1.1. Gestion des fournisseurs par un changement

L'implémentation d'un nouveau fournisseur est suivie et contrôlée par un change-control. Ce type de processus permet de contrôler l'impact du nouveau fournisseur sur les produits et les processus. De plus, le processus de maîtrise du changement permet d'encadrer l'implémentation notamment avec l'approbation par les différents services concernés. Le processus est résumé dans les paragraphes et figures (3 à 7) suivants.

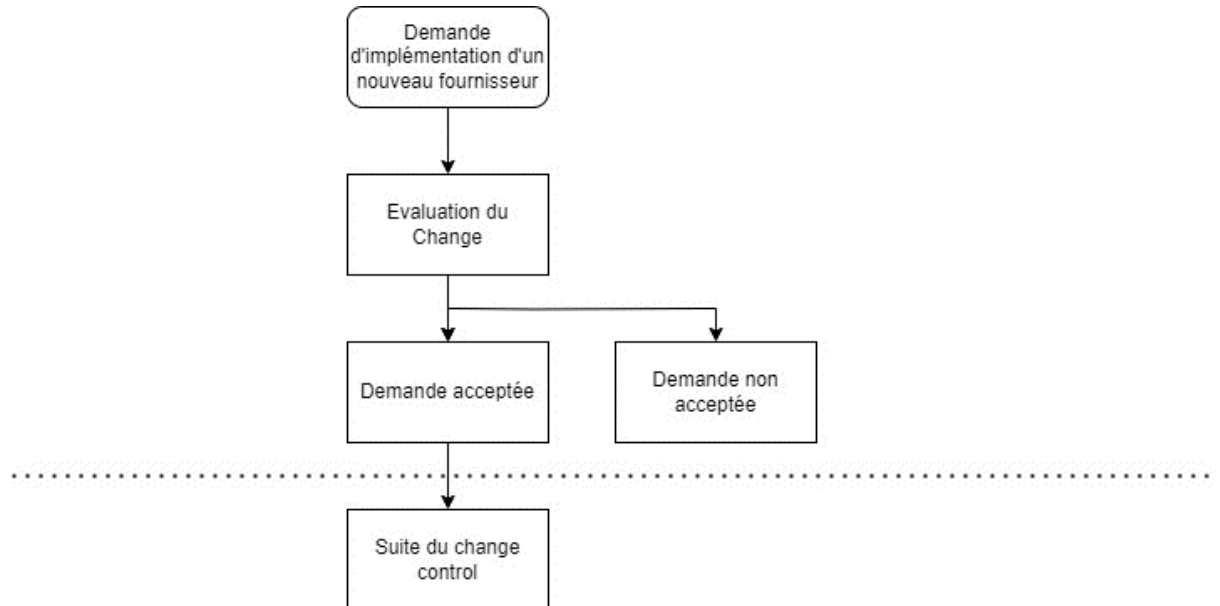


Figure 3 : Diagramme de flux de maîtrise de changement : Statut « Demande de changement »

La demande d'implémentation d'un nouveau fournisseur est généralement réalisée par le service des achats. Celle-ci est réalisée dans le module Change Control du système Trackwise. Elle doit être dûment complétée et expliquer le besoin du changement (ici l'implémentation d'un nouveau fournisseur) ainsi que le contexte dans lequel il s'inscrit : le nouveau fournisseur est-il le seul à fournir les produits qu'il vend ? Si non, sera-t-il en position de fournisseur

alternatif ? Sera-t-il un fournisseur principal ? Quel est le rationnel du changement et pourquoi un nouveau fournisseur est-il nécessaire : pour un nouveau produit ? pour remplacer temporairement ou définitivement un autre fournisseur défaillant ? pour sécuriser l'approvisionnement en étant une source supplémentaire du produit ?

L'évaluation du changement est sous la responsabilité de l'AQ et consiste à s'interroger sur la pertinence du changement : le besoin est-il réellement présent ? Si oui, quelle est, *a priori*, la balance bénéfices / risques ?

Par exemple, un changement pour l'ajout d'un fournisseur de notices ne sera pas bloqué, car il présente peu de risques (ce sont des articles de conditionnement secondaires) et les autres fournisseurs sont conservés. A l'inverse, un changement pour remplacer complètement un fournisseur d'API par un autre pour des raisons financières seulement risque d'être refusé : le précédent fournisseur ne serait pas conservé, le risque réglementaire n'est pas négligeable, le fournisseur devrait être audité et la production des médicaments avec cette nouvelle source d'API suivie par un long protocole de validation.

A la suite de l'évaluation, si la demande de changement est acceptée, alors le change-control passe dans sa phase d'évaluation globale.

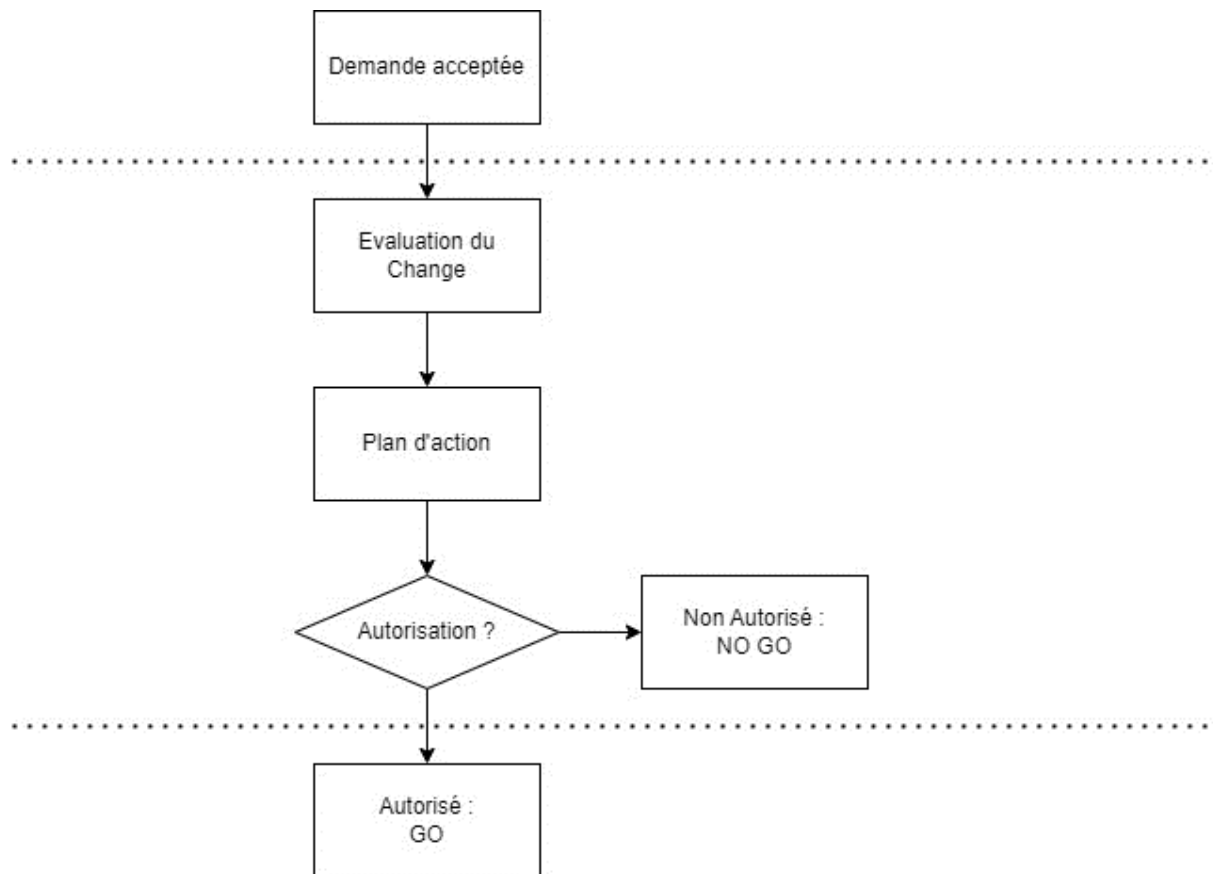


Figure 4 : Diagramme de flux de maîtrise de changement : Statut « Sous-Evaluation »

Une fois la demande de changement acceptée, le changement est évalué lors d'un « comité Change-Control ». Cette évaluation permet d'aborder les points suivants :

- La ou les raisons de l'implémentation du nouveau fournisseur
- Les impacts potentiels de l'implémentation du nouveau fournisseur sur les processus existants, les délais de production ou de contrôle des produits. L'impact est mesuré en production par des tests de machinabilité, de contrôle pour le CQ. Les modalités de réception et de stockage sont évaluées par le magasin et le département logistique, l'impact sur l'AMM par le service des affaires réglementaires
- L'évaluation du risque associé à l'implémentation du nouveau fournisseur
- L'impact réglementaire de l'implémentation du fournisseur, par exemple sur l'AMM du ou des médicaments concernés par le nouveau fournisseur
- Le plan d'actions à réaliser pour implémenter le nouveau fournisseur

Le plan d'actions est rédigé par le coordinateur AQ du changement, ici l'AQ « fournisseur ». Le plan d'action d'implémentation d'un nouveau fournisseur est composé d'actions pré-implémentation et post-implémentation :

- Actions pré-implémentation :
 - Rédaction du QTA
 - Audit du fournisseur
 - Tests de machinabilité en production
 - Tests au laboratoire de contrôle
 - Préparation du stockage au magasin de stockage
 - Préparation de l'échantillonnage en cabine de prélèvement
 - Signature du QTA par les parties concernées : Chiesi (responsable AQ, responsable logistique, responsable de service concerné) et le fournisseur qui est la plupart du temps représenté par son responsable qualité et son responsable production
 - Rédaction et signature des fiches de spécification (FS) par Chiesi et le fournisseur
- Actions post-implémentation :
 - Mises à jour documentaires
 - Intégration du fournisseur dans le système de suivi périodique des fournisseurs

Les actions pré et post-implémentation sont liées au Changement dans le logiciel Trackwise selon un modèle « Parent-Enfant » présenté dans la figure 5 :

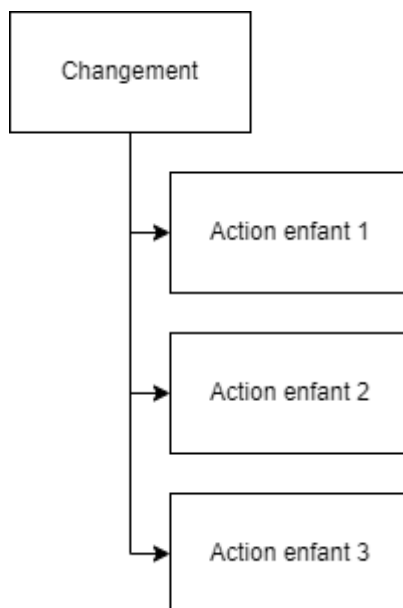


Figure 5 : Liaison des actions "enfants" à un changement "parent"

La décision d'autorisation, et donc de validation des pré-requis, est prise collégialement au cours d'un « Comité Change Control » qui regroupe le responsable des opérations qualité, le responsable AQ, le directeur industriel, le responsable des opérations industrielles ainsi que les responsables des services concernés. Si le changement a un impact réglementaire, l'approbation du pharmacien responsable (PR) est nécessaire. Si le changement a un impact global (le changement impacte plusieurs sites du groupe), il doit être approuvé par l'AQ corporate.

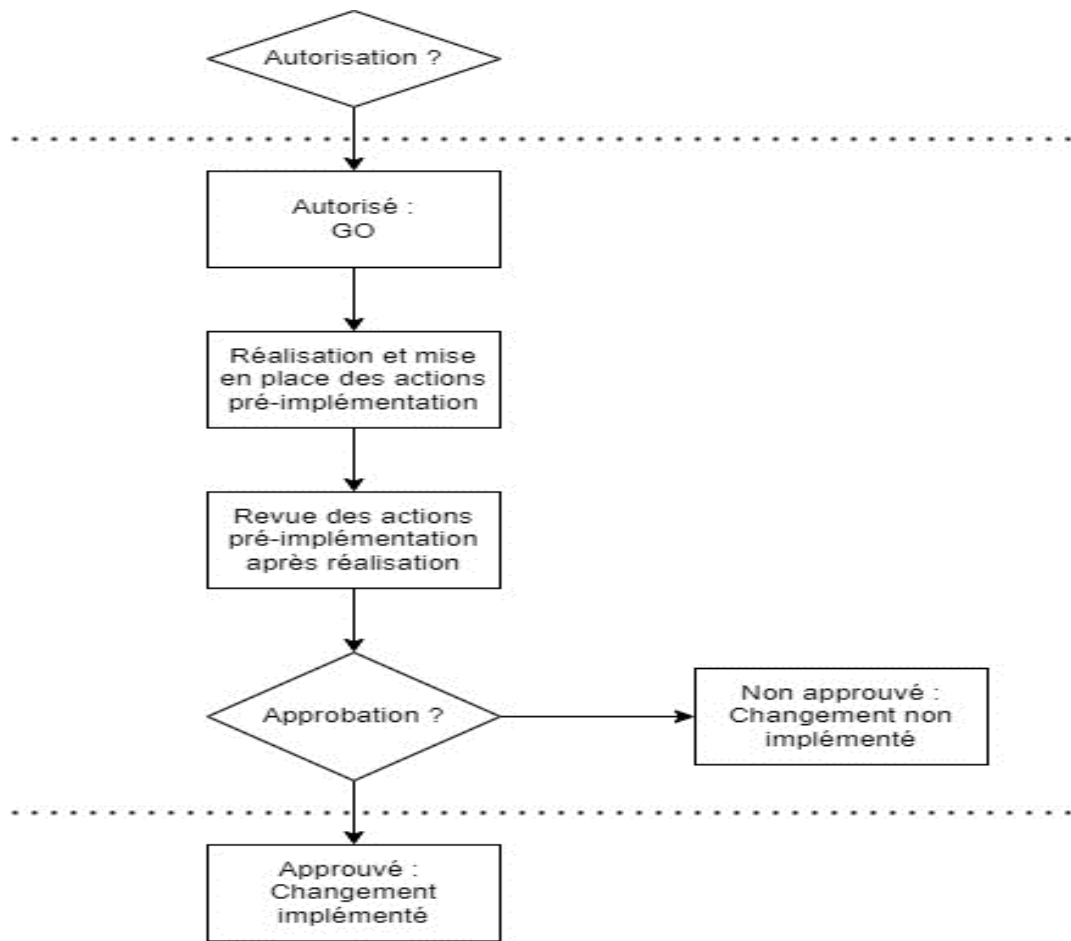


Figure 6 : Diagramme de flux de maîtrise de changement : Statut « Autorisé – En préparation »

Après autorisation du changement, les actions pré-implémentation du changement doivent être réalisées et mises en place. Pour rappel, les actions à réaliser avant l'implémentation du changement sont :

- Rédaction et signature du QTA
- Audit du fournisseur
- Tests de machinabilité en production
- Tests au laboratoire de contrôle
- Préparation du stockage et de l'échantillonnage au magasin de stockage
- Rédaction et signature des FS

L'audit du fournisseur doit être suivi par la rédaction du rapport d'audit permettant de statuer sur la maîtrise de la qualité chez le fournisseur. Ce rapport doit être argumenté par rapport aux processus audités et aux non-conformités relevées. Dans le cas d'un audit non

concluant, l'implémentation du nouveau fournisseur ne sera pas approuvée puisqu'il ne sera pas considéré comme étant apte à respecter les standards de qualité requis par Chiesi et / ou les BPF.

De plus, si les tests en production et / ou au laboratoire de contrôle se révèlent non concluants ou si le stockage et / ou le prélèvement au magasin n'est pas réalisable, alors l'implémentation du fournisseur n'aura pas lieu non plus.

Le changement « Implémentation du nouveau fournisseur » est approuvé par le responsable AQ. L'approbation du changement est garante de la bonne réalisation des actions pré-implémentations, de résultats positifs aux tests en production et au laboratoire de contrôle. De plus, le QTA doit être rédigé et approuvé dans le module de gestion électronique des documents (GED) puis signé par l'ensemble des parties prenantes. Enfin, le fournisseur doit avoir été audité et avoir obtenu un résultat positif à la suite de l'audit pour qu'une collaboration avec lui soit possible.

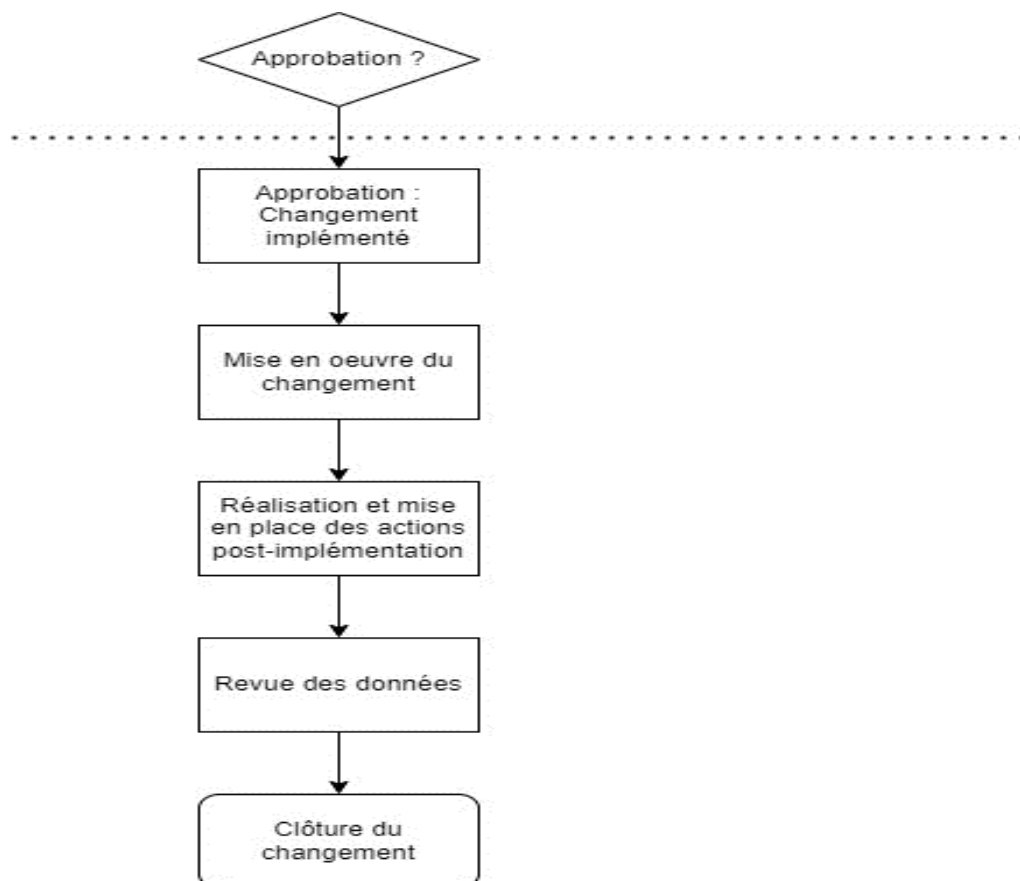


Figure 7 : Diagramme de flux de maîtrise de changement : Statut « Approuvé – Implémenté »

Après l'approbation, le changement est mis en œuvre : dans notre cas d'implémentation d'un nouveau fournisseur, cette étape correspond à l'approbation du fournisseur. Le fournisseur est donc « approuvé » et il est possible de se fournir en matière / articles de conditionnement / consommables auprès de lui.

Les actions post-implémentation sont à réaliser après l'approbation du changement, donc du fournisseur :

- Mises à jour documentaires dans les documents relatifs aux fournisseurs ou au produit qu'il fournit. Ces documents peuvent être des méthodes de contrôle au laboratoire, des instructions de fabrication ou de conditionnement en production.
- L'intégration du fournisseur dans le système de suivi périodique des fournisseurs.

Avant de clôturer le changement d'implémentation du fournisseur, il est nécessaire de réaliser une traçabilité exhaustive des événements du premier lot réceptionné, contrôlé et du ou des premiers lots de produits finis utilisant les produits ou articles du fournisseur. La clôture du changement est justifiée grâce à une revue complète des données liées à l'implémentation du fournisseur.

3.2.1.2. Gestion des fournisseurs via des dossiers « tout papier »

Avant le déploiement du nouveau système de gestion à l'usine de La Chaussée-Saint-Victor, la gestion des fournisseurs passait par des dossiers « tout-papier ».

Ces dossiers comprennent :

- Un questionnaire qualité envoyé par Chiesi et rempli par le fournisseur. Celui-ci permet de faire une première évaluation du fournisseur et d'avoir un aperçu du site producteur des marchandises achetées. Il aborde les thèmes suivants :
 - Une description détaillée de la société : son organisation ; sa localisation ; le nombre de sites ; le pourcentage de son activité dédié à l'industrie pharmaceutique ; les effectifs et leur répartition dans les différents domaines d'activité ; le plan de formation et l'évaluation de son efficacité ; la langue utilisée pour les procédures.

- La production : les matières premières utilisées pour la fabrication des produits ensuite achetés par Chiesi ; l'utilisation de sous-traitance pour tout ou partie du procédé ; la conformité des équipements au BPF et leur qualification ; la gestion des lots des produits ; la gestion de locaux (y'a-t-il des locaux dédiés par client ?) ; la validation des méthodes de nettoyage ; l'existence et la gestion de paramètres critiques dans le procédé.
- Le stockage des matières : la gestion des conditions environnementales (température et humidité), du pest-control, des contaminations externes ; la gestion des processus d'échantillonnage des matières entrantes et sortantes (comment, où et par qui est-il réalisé ?) ; le stockage des échantillons ; les contrôles à réception ; la gestion des matières refusées à réception et des produits manufacturés refusés (Sont-ils stockés à part ? comment sont-ils détruits ou renvoyés ?) ; la maîtrise des conditions de livraison.
- L'Assurance Qualité (AQ) : la politique qualité de l'entreprise ; la gestion de la mise à disposition des matières premières et de la libération des produits (comment et par qui les produits sont-ils libérés ?) ; la validation des spécifications ; la gestion des stabilités des produits / MP ainsi que la gestion des péremptions et des dates de re-contrôle ; les audits internes ; la gestion des déviations, OOS, change-controls, réclamations, non conformités d'audits et CAPAs.
- La politique santé, sécurité, environnement, énergie (SSEE) de l'entreprise ; la prévention des risques environnementaux ; la prévention des employés envers les matières dangereuses
- Les équipements : la présence d'un inventaire complet et à jour de l'ensemble des équipements du site ainsi que leurs plans détaillés ; l'existence d'un plan de maintenance préventive
- Les systèmes informatisés : la validation des systèmes informatisés ; la conservation des historiques de version des logiciels et des systèmes informatisés.

- La récolte de ces informations permet de prendre une première décision à propos d'une collaboration avec le fournisseur mais également de prévoir le déroulement de l'audit préalable à l'agrément du fournisseur.
- Des documents demandés au fournisseur :
 - Certification ISO 9001
 - Attestations TSE/BSE
 - Attestation nitrosamines
 - Attestation ICH Q3D
- Le QTA signé par le fournisseur et par les filiales de Chiesi concernées. Le QTA (Quality and Technical Agreement – Cahier des charges) définit les éléments suivants :
 - La qualité demandée des articles pour satisfaire aux critères de machinabilité et de sécurité pharmaceutique
 - Les modalités de contrôle permettant d'assurer la mise à disposition des articles

Ces données ne sont pas perdues lors du transfert vers le système digitalisé et restent disponibles, consultables et maîtrisées.

Pour rappel, les fournisseurs peuvent avoir deux statuts permettant une collaboration entre Chiesi et eux :

- Un fournisseur « Qualifié » est un fournisseur pour lequel l'ensemble des requis préliminaire à une collaboration entre celui-ci et l'entreprise ont été réalisés. Il est donc possible de se fournir en matières premières, articles de conditionnement, réactifs de laboratoire, etc. en routine pour la production et le contrôle de lots commerciaux de médicaments. Il est possible de déléguer l'échantillonnage des matières à ces fournisseurs.
- Un fournisseur « Validé » est un fournisseur de matières premières, articles de conditionnement, réactifs de laboratoire, etc. préalablement qualifié auquel est accordé un niveau plus élevé de confiance. Les fournisseurs validés réalisent l'échantillonnage et le contrôle qualité des matières qu'ils produisent : on parle de délégation de contrôle.

3.2.1.3. Cas des fournisseurs Corporate

Dans ce mode de gestion, les fournisseurs locaux et les fournisseurs Corporate étaient gérés de la même façon : un fournisseur Corporate déjà sous contrat avec un autre site Chiesi devait suivre le processus d'agrément complet au niveau de l'usine de La Chaussée Saint-Victor.

Dans le cas des fournisseurs Corporate, le changement d'implémentation du fournisseur était géré par l'AQ fournisseur Corporate. Dans les actions pré-implémentation du changement, l'impact de l'arrivée du nouveau devait être évalué par chacun des sites industriels concernés. De plus, la documentation nécessaire à l'agrément devait être éditée en plusieurs exemplaires ou dupliquée *a posteriori* afin d'être conservée au format papier dans chacun des sites.

3.2.2. Rationnel du changement

Le déploiement d'un nouveau système de gestion a été motivé par plusieurs facteurs :

- La difficulté de transmission des informations à propos des fournisseurs entre les différents sites du groupe Chiesi
- Bien que comparables, les pratiques de gestion des fournisseurs avaient besoin d'être uniformisées et d'utiliser un système commun afin d'améliorer la traçabilité de la relation entre le groupe Chiesi et ses fournisseurs
- L'intégration de l'aspect « Responsabilité Sociétale des Entreprises » (RSE) dans le choix des fournisseurs : au-delà des pratiques qualité (maîtrise des processus), de la qualité des produits et de leur conformité aux spécifications du QTA et de l'AMM, et des considérations économiques, le groupe Chiesi a fait le choix de développer l'aspect RSE dans le choix de ses fournisseurs. Lors de la sélection de nouveaux fournisseurs, les engagements des fournisseurs pour des chaînes d'approvisionnement plus vertueuses (gestion des déchets, utilisation d'énergies vertes...) sont évalués. De plus, un fournisseur géographiquement proche du site Chiesi avec lequel il pourrait travailler sera favorisé

Il a donc été décidé par le groupe de développer et déployer un logiciel de gestion commun aux trois aspects considérés pour le choix et la gestion des fournisseurs : Assurance

Qualité, Achats et Responsabilité Socio-Environnementale. Ce logiciel est nommé « Bravosolution ».

3.2.3. Situation *a posteriori*

Une fois le besoin de changement du mode de gestion des fournisseurs acté, celui-ci doit être déployé. La gestion de nouveau fournisseur se déroule donc de la façon suivante :

1. Suivi de l'intégration d'un nouveau fournisseur grâce à un changement dans le module CC de Trackwise. Cette partie de la gestion reste inchangée entre l'ancien et le nouveau mode de gestion
2. Intégration d'une évaluation Achats via Bravosolution
3. Intégration d'une évaluation RSE via Bravosolution
4. Intégration d'une évaluation Qualité via Bravosolution
5. Qualification et validation des fournisseurs dans TW supplier

3.2.3.1. Déploiement de Bravosolution

Bravosolution est un logiciel de gestion des fournisseurs utilisé par le service des achats. Celui-ci permet de réaliser la sélection initiale des fournisseurs. C'est un logiciel commun aux trois sites industriels du groupe (Parme (Italie), Santana de Parnaíba (Brésil) et La Chaussée Saint-Victor (France)).

Sa mise en place a été le fruit du travail d'un groupe de travail comprenant des membres des équipes achats, (SSEE) et AQ de chacun des trois sites. Le groupe de travail a ainsi pu définir les informations à collecter pour chacun des fournisseurs mais aussi définir un processus commun au choix des fournisseurs. Ainsi, les items du questionnaire, le flux des informations et les rôles et responsabilités des intervenants ont été définis.

Le fournisseur, une fois contacté par le service achats, se voit envoyer un questionnaire regroupant une présentation de l'entreprise ainsi que des questions relatives à sa politique RSE, sa situation économique, ses pratiques SSEE et ses pratiques qualité. Ce questionnaire est envoyé directement au format électronique au fournisseur sur la plateforme Bravosolution.

C'est un avantage par rapport à l'ancien système papier car cela évite la perte de données, accélère la transmission des informations, permet d'extraire des synthèses des réponses. Les informations demandées dans le questionnaire Bravosolution sont équivalentes aux informations qui étaient demandées dans les dossiers « tout papier » du précédent modèle de gestion des fournisseurs.

Ainsi, on lui demandera de décrire l'entreprise (nombre d'employés, chiffre d'affaires annuel, clients dans le domaine de l'industrie pharmaceutique...), de fournir certains certificats (iso 9001 ; 14 001 ; 50 001, TSE / BSE, nitrosamines...) et d'indiquer si elle suit et contrôle ses propres fournisseurs. Ces informations sont évaluées dans des enregistrements appelés « scorecards ».

Si les réponses apportées par un fournisseur ont reçu une évaluation satisfaisante et si celui-ci a la capacité de fournir un produit de qualité suffisante en quantités adaptées, alors le fournisseur sera pré-sélectionné par le service achat via Bravosolution.

Du fait de la diversité des réponses et des fournisseurs, le logiciel Bravosolution n'a pas un « comportement » prédictible, ce qui empêche le déroulement d'un protocole de validation informatique.

Cette étape de sélection des fournisseurs dans Bravosolution n'est pas utilisée dans la qualification par les services Qualité mais seulement en pré-sélection par les achats et en outil de récupération de données et de documents.

3.2.3.2. Déploiement de Trackwise supplier

Le logiciel Trackwise est habituellement utilisé pour la gestion des processus qualité tels que les déviations, réclamations, change-control, audits chacun dans un module particulier. Un module supplémentaire pour la gestion des fournisseurs a donc été déployé.

Le module de gestion des fournisseurs est validable puisque déployé dans un logiciel développé pour la bonne gestion de la qualité. De plus, le logiciel Trackwise a été validé pour

les autres modules (déviations, réclamations, etc.), ce qui est un historique favorable par rapport au logiciel et aux modules qui lui sont attachés.

L'utilisation de ce logiciel et de son module fournisseur présente d'autres avantages :

- Puisqu'il est utilisé par les autres sites du groupe, le module de gestion des fournisseurs est une base commune entre les sites de production du groupe
- Des liens pouvant être créés entre les modules, la création d'un nouveau fournisseur dans la base peut être directement liée à un change-control

L'utilisation de ce module de gestion des fournisseurs ne modifie pas le processus global d'agrément d'un nouveau fournisseur : le processus doit toujours commencer par la création d'un change control.

Le module « fournisseurs » de Trackwise a d'abord été développé puis déployé pour la filiale italienne de Chiesi. Le déploiement en France a eu lieu un an et demi plus tard ce qui a permis d'accélérer le processus de déploiement, notamment pour les raisons suivantes :

- Le module « fournisseurs » de Trackwise étant déjà validé pour utilisation en Italie et réutilisé sans modification pour l'usine de La Chaussée Saint-Victor, il n'a pas été nécessaire de dérouler un protocole de validation informatique du logiciel. Seuls des tests de fonctionnement ont été réalisés afin d'évaluer la nécessité ou non de demander des développements de fonctionnalités supplémentaires. Ce qui n'a pas été le cas.
- Certains fournisseurs sont utilisés sur plusieurs sites. Ils ont donc déjà été créés dans le logiciel pour le site italien. Il est donc seulement nécessaire d'inclure le site français dans la liste des sites du groupe concernés par les fournisseurs concernés. Ce sont des fournisseurs gérés par le Corporate.
- Le module « Fournisseurs » étant déjà utilisé en Italie et par le Corporate, il est aisé d'obtenir des réponses aux questions qui peuvent se poser auprès de personnes utilisant le module au quotidien.
- Un manuel d'utilisation existe déjà dans le logiciel de GED, il n'est donc pas nécessaire d'en créer un.

Deux étapes restent à réaliser pour le déploiement du module « Fournisseurs » de Trackwise :

- Identifier les personnes concernées par la gestion de fournisseurs au sens large (AQ, CQ, Achats, Master DATA, Magasin, Direction Industrielle, Pharmacien Responsable et Pharmaciens Responsables Intérimaires) et déterminer quels sont les rôles à leur attribuer parmi :
 - View Only : uniquement pour consulter les données à propos des fournisseurs. Pas de création de fournisseur ou de produit acheté possible. Ce type de profil a été attribué aux personnes pouvant avoir besoin d'informations à propos des fournisseurs et des produits qu'ils fournissent : les équipes d'encadrement du laboratoire de contrôle, de la production, du magasin, les techniciens master data, le service planification-ordonnancement, les membres du service AQ ne travaillant pas à la gestion des fournisseurs, le responsable logistique, le directeur industriel.
 - Data Entry : création possible de nouveaux fournisseurs et des produits qui leur sont associés. Ce type de profil a été attribué aux acheteurs industriels afin qu'ils puissent créer les nouveaux fournisseurs et les nouveaux produits dans le logiciel.
 - AQ : création possible de nouveaux fournisseurs et des produits qui leur sont associés ainsi que leur évaluation qualité. Ce type de profil a été attribué aux personnes du service AQ travaillant à la gestion des fournisseurs.
 - Responsable AQ : Possibilité de suspendre les fournisseurs dans le module, ce qui, en cas de commande via l'ERP, provoque des alertes signalant que le fournisseur n'est pas dans un statut assurant la qualité des produits qui lui seront achetés. Ce profil a été attribué au responsable AQ, au responsable des Opérations Qualité ainsi qu'au PR et aux pharmaciens responsables intérimaires (PRI).
- Former les utilisateurs au module de gestion des fournisseurs dans Trackwise. Les formations ont été dispensées en deux vagues :

- La première : deux personnes du service AQ ont été formées lors des tests de fonctionnement par les utilisateurs italiens du module « fournisseurs »
- La seconde : les autres utilisateurs ont également été formés par les premières personnes formées lors des tests de fonctionnement. Les personnes ayant reçu un profil « Data Entry », « AQ » ou « Responsable AQ » ont reçu une formation en salle avec support de formation et utilisation du module en environnement test. Les personnes ayant un profil « View Only » ont reçu un courriel expliquant les manipulations à réaliser dans le logiciel afin de consulter les informations relatives au fournisseur

Avec l'intégration du module de gestion des fournisseurs à Trackwise, l'implémentation d'un nouveau fournisseur reste toujours gérée par un changement. Cependant, on ajoute aux actions pré-implémentation la création du fournisseur dans le module « fournisseurs ». De plus, lors de l'approbation du changement, donc de son implémentation, le fournisseur doit être changé de statut dans le module « Fournisseurs » de « Sous-évaluation » à « Approuvé ».

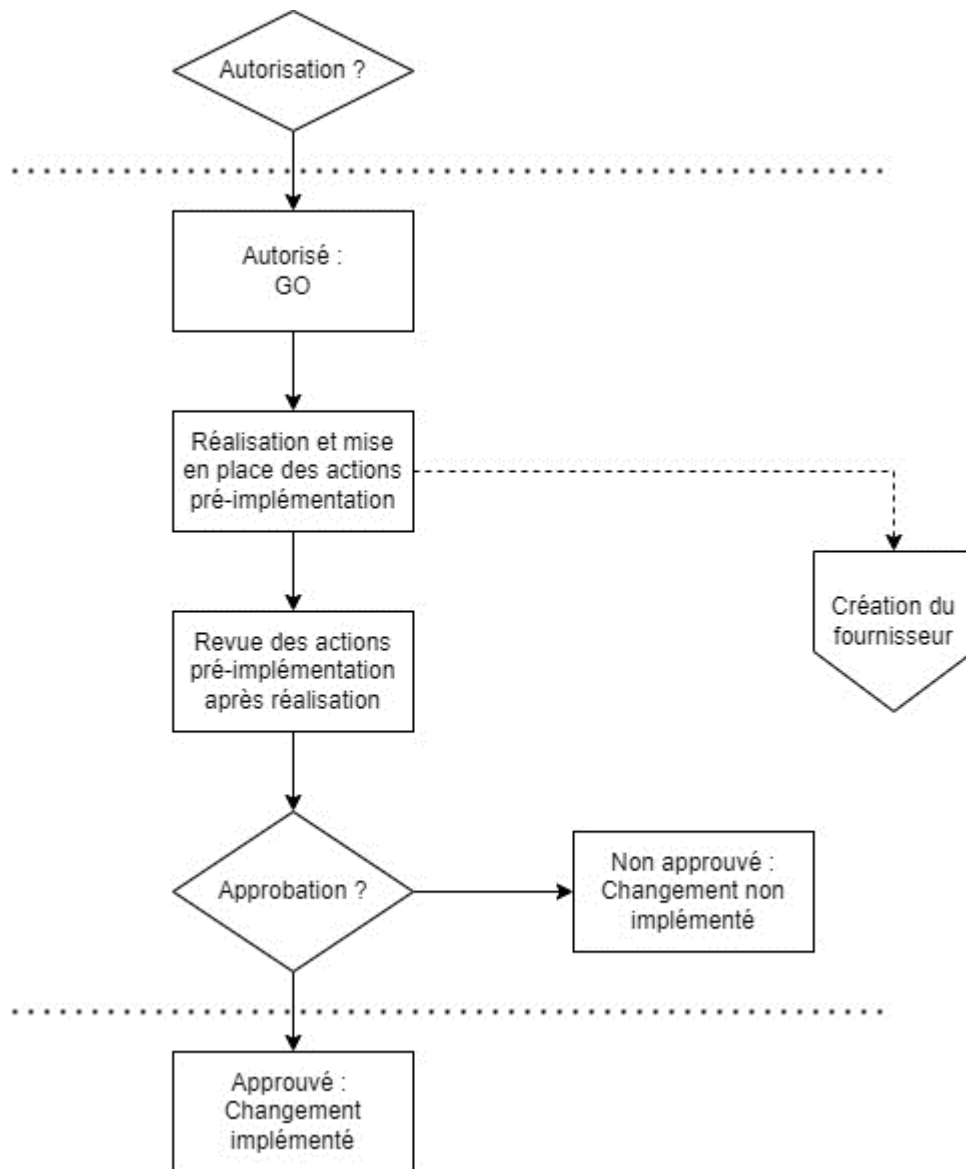


Figure 8 : Diagramme de flux de maîtrise de changement : Statut « Autorisé – En préparation ». Avec intégration du module Trackwise fournisseur

Une fois les fournisseurs créés dans Trackwise, les matières, produits ou services qu’il propose sont créés sous la forme d’items en suivant la logique de création « parent – enfant » utilisée pour les changements et présentée en figure 5. Ils peuvent être créés quel que soit le statut du fournisseur.

Le passage du fournisseur du statut « Ouvert » au statut « Approuvé » est automatique lorsque l’un des items « enfant » est approuvé. De même, le passage du statut « Approuvé » au statut « Suspendu » est automatique et se produit lorsque tous les items « enfants » sont suspendus.

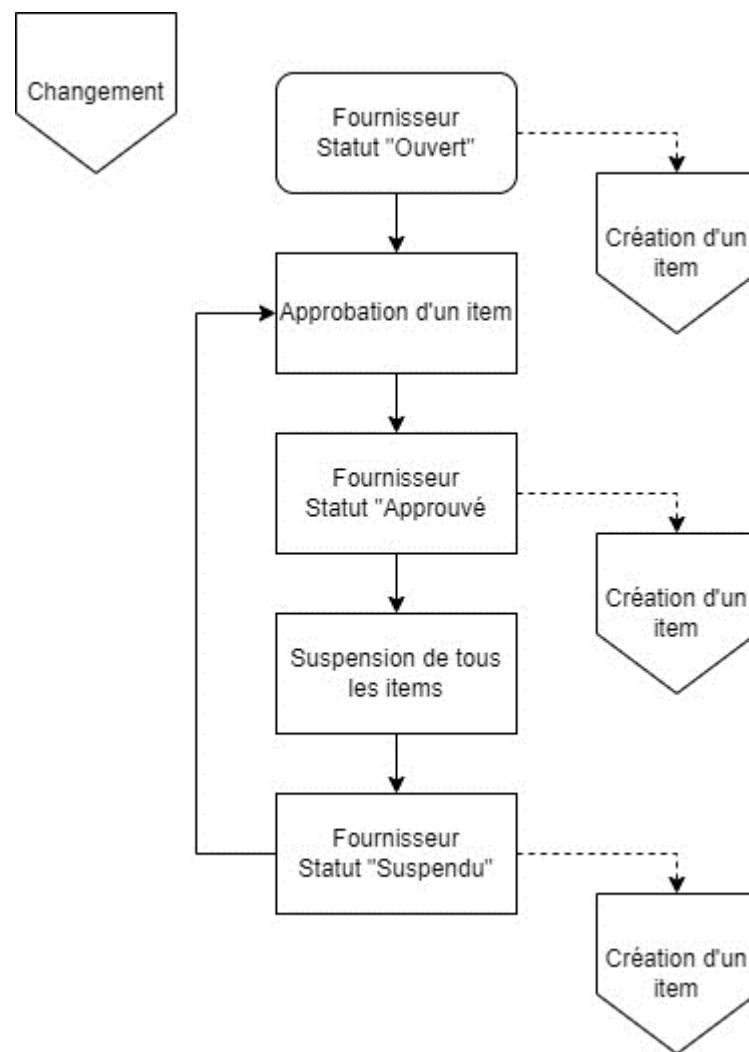


Figure 9 : Diagramme de flux du cycle de vie des fournisseurs dans Trackwise Supplier

Les items enfants du fournisseur sont gérés indépendamment les uns des autres, ce qui permet de suspendre uniquement certains produits tandis que d'autres seront encore approuvés ou validés.

La gestion d'un item dans le système Trackwise est décrite dans le diagramme de flux suivant :

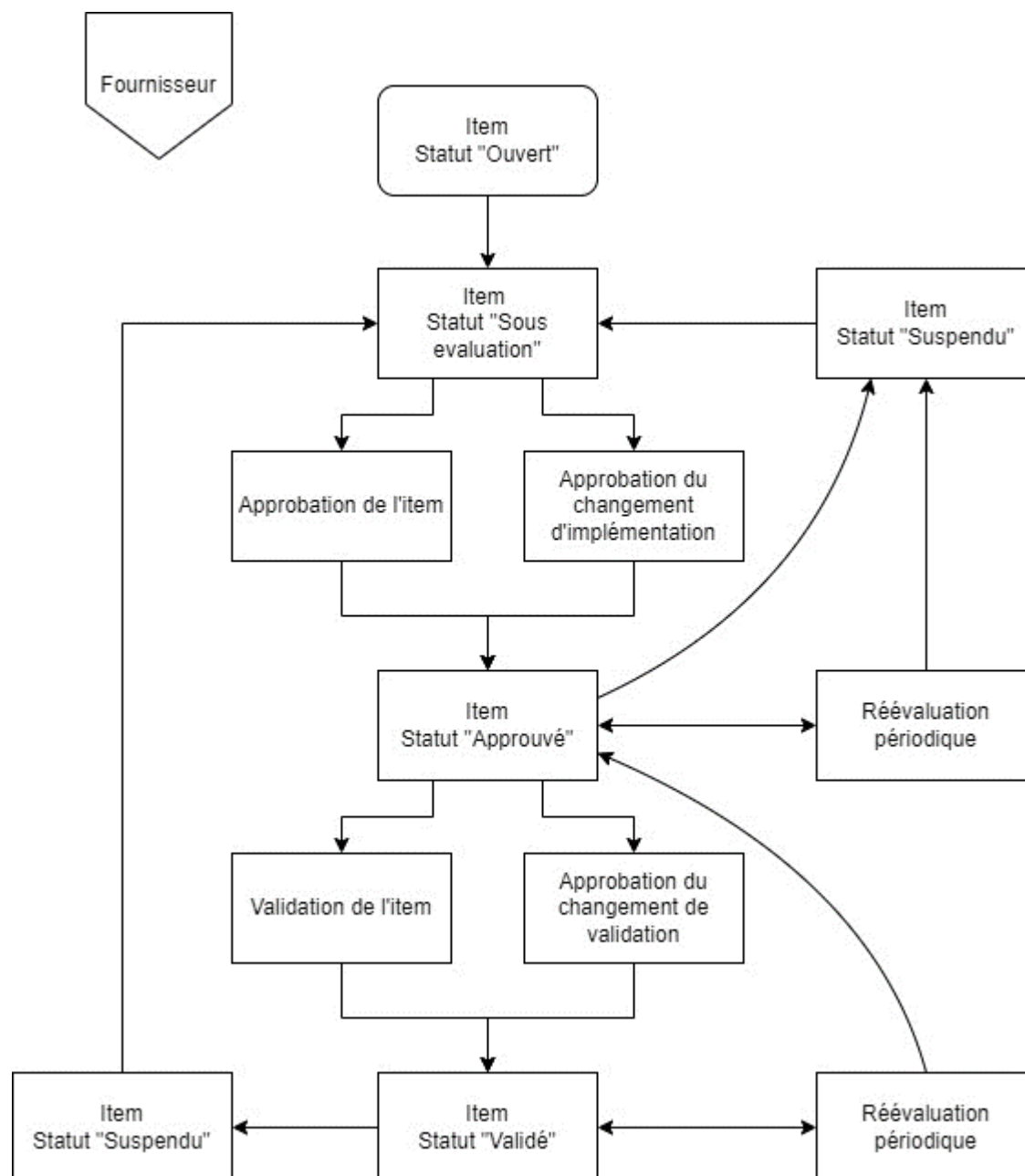


Figure 10 : Diagramme de flux du cycle de vie des items dans Trackwise Supplier

Le passage d'un item depuis le statut « ouvert » jusqu'au statut « sous évaluation » est sous la responsabilité de la personne qui l'a créé : une fois la création de l'item réalisée, il peut être passé au stade « sous évaluation » par la personne qui l'a créé. En théorie, cette personne possède un profil Data Entry.

L'item passe ensuite au statut « Approuvé » lorsqu'il est approuvé et que le changement « implémentation du fournisseur » est approuvé. A ce stade, la commande du produit par le service achats est autorisée.

Le passage du statut « Approuvé » au statut « Validé » se fait à la suite d'un changement « Passage en délégation de contrôle ». Celui-ci doit être approuvé et l'item doit être évalué et validé dans le système.

Quel que soit le statut de l'item, il est réévalué à intervalle régulier, en général tous les trois ans. En fonction du résultat de sa réévaluation, son statut est ajusté : si le résultat est satisfaisant, alors l'item retrouvera son statut approuvé ou validé ; si le résultat n'est pas satisfaisant, alors l'item peut être suspendu s'il était approuvé ou passer du statut validé au statut approuvé.

Quel que soit le statut de l'item, il est possible de le suspendre. La suspension de l'item peut faire suite à un événement qualité critique (non-conformités critiques sur plusieurs lots, par exemple). Si l'item est suspendu, alors son utilisation n'est pas autorisée et sa commande impossible.

La gestion des fournisseurs dans les différents logiciels et modules peut donc être illustrée comme suit :

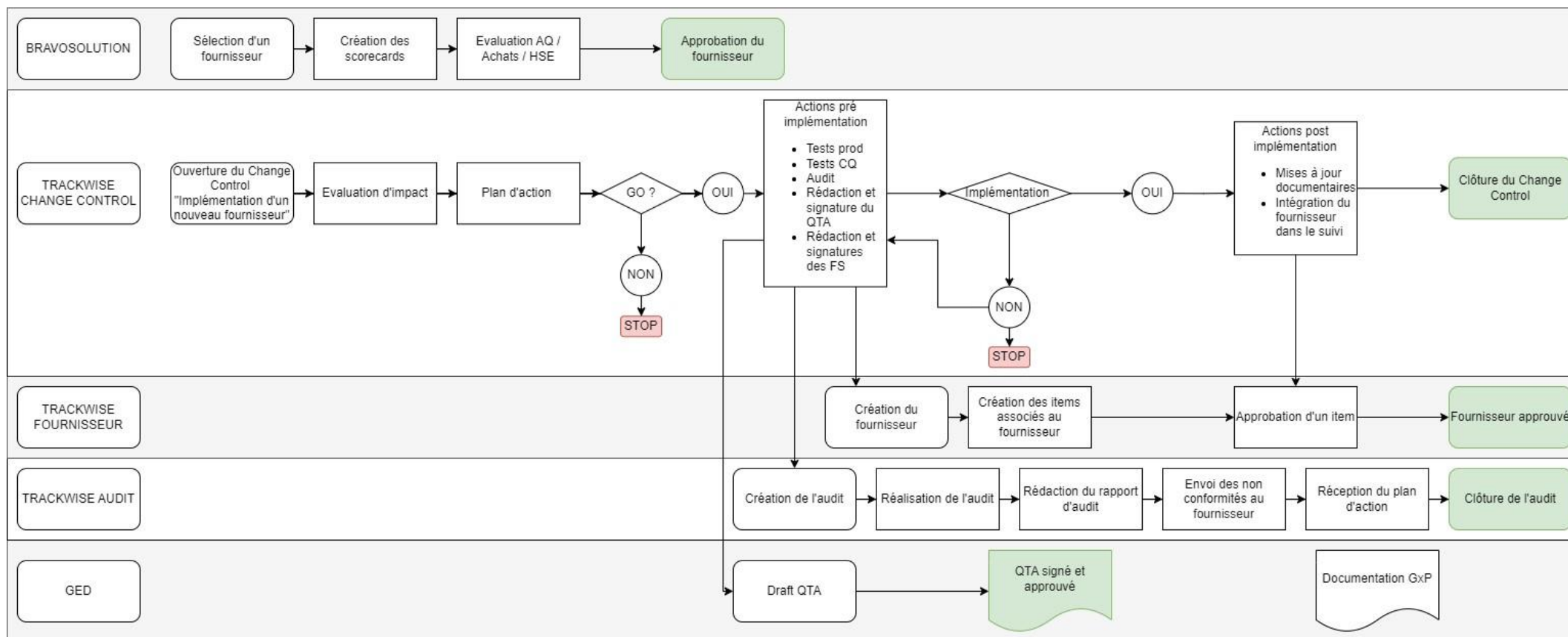


Figure 11 : Diagramme de flux de gestion de l'approbation des fournisseurs dans les logiciels utilisés par Chiesi

3.3. Programme de suivi

A la suite de l'agrément du fournisseur, celui-ci est soumis à un programme de suivi. Du côté « achats », le suivi porte sur les commandes : sont-elles honorées à temps ? Sont-elles complètes ? Le prix de la marchandise est-il stable ou ses variations explicables et expliquées ? Du côté AQ, le suivi porte sur la qualité du produit fourni : des déviations qualité classées comme ayant une cause racine « fournisseur » ont-elles été détectées ? Quelles ont été leur incidence et leur sévérité ? Un défaut sur le produit fourni a-t-il provoqué des réclamations issues des patients ou des grossistes qui distribuent le médicament en aval de la fabrication ou des filiales ? Le défaut a-t-il eu un impact sur la santé du patient ? Sur la qualité du produit ?

Le suivi des fournisseurs est réalisé à l'aide d'une analyse de risque suivant une méthodologie type Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets Critiques (AMDEC). Ici, les critères de Gravité, Probabilité et Détectabilité utilisés habituellement sont remplacés par des critères concernant :

- Les achats : un fournisseur sera plus à risque s'il fournit des matières premières ou s'il est le seul fournisseur d'une matière pour Chiesi, que s'il est fournisseur alternatif d'un article de conditionnement secondaire
- Le Réglementaire : un fournisseur sera plus à risque s'il n'est pas en mesure de fournir une certification BPF/GMP ou iso 9001, la façon dont il gère les changements ainsi que la compliance aux référentiels en place
- L'Assurance Qualité : un fournisseur sera plus à risque si le nombre de réclamations qui lui sont adressées est supérieur à 10 réclamations par million d'unités, si des déviations qualité sont constatées sur plus de 10% des lots et si les actions correctrices faisant suite à un audit ne sont pas réalisées

Trois exemples de fournisseurs et de leurs cotations sont présentés dans le tableau suivant :

Nom du fournisseur ou prestataire	Adresse	Pays	Fourniture	Spécialités concernées	Catégorie De Fournisseur Ou Prestataire	NOTE	Catégorie de fournisseur ou prestataire	Position sur le marché	Type d'approvisionnement	NOTE ACH	Référentiel réglementaire	Compliance	Maîtrise des changements	NOTE REG	Suivi des réclamations client	Suivi des déviations qualité	Suivi des audits (actions)	NOTE AQ
M	City – Country	XX	Lactose	FOSTER DPI	MP	16	2	2	2	8	1	1	2	2	1	1	1	1
G	City – Country	XX	DPI device	FOSTER DPI	AC1	32	2	2	2	8	1	1	2	2	1	2	1	2
C	City – Country	XX	Etiquettes	Tous	AC2	6	1	2	3	6	1	1	1	1	1	1	1	1

Tableau 2 : Suivi des fournisseurs par analyse de risque

Des audits périodiques sont prévus afin de vérifier à intervalles réguliers le respect du QTA et des référentiels applicables (ISO, BPF...) par le fournisseur ainsi que la continuité de la maîtrise de la qualité et des procédés. Ceux-ci sont prévus à l'avance et doivent être réalisés dans les temps afin de maintenir l'agrément du fournisseur concerné. La fréquence des audits de suivi est définie lors du premier agrément et elle diffère en fonction du type de produit fourni : il faut compter en moyenne un audit tous les deux ans pour un fournisseur de principe actif, tandis qu'un fournisseur d'articles de conditionnement secondaire sera audité tous les cinq ans.

En cas de dérive observée sur la qualité des produits fournis, que ce soit par des lots refusés à réception, des déviations ou des réclamations, l'intervalle entre deux audits peut être réduit.

Lors d'un audit de suivi, l'un des principaux points à examiner est la réponse apportée par le fournisseur aux remarques et observations du dernier audit. Les plans d'actions sont examinés et leur réalisation vérifiée puis évaluée. Si aucune action n'a été mise en place à la suite d'une observation, alors la justification est elle aussi évaluée. Sont également examinées les déviations qualité et les réclamations des patients ayant pour cause racine le fournisseur. Celles-ci devant faire l'objet de réclamations de Chiesi au fournisseur, les investigations et leurs résultats sont étudiés. Les modifications apportées aux produits ou processus depuis l'audit précédent sont également évaluées.

3.4. Agrément d'un nouveau fournisseur

Le premier exemple de processus de gestion de fournisseur que nous allons étudier est celui de l'agrément d'un nouveau fournisseur. Ici, le fournisseur agréé est un imprimeur d'étiquettes qui sont des articles de conditionnement secondaire.

3.4.1. Contexte du choix

Suite à des difficultés rencontrées pour l'approvisionnement en étiquettes par les fournisseurs locaux et corporate déjà en place, le besoin d'un nouveau fournisseur d'étiquettes a émergé. En agrandissant son portefeuille de fournisseurs d'étiquettes, Chiesi réduit le risque de rupture de l'approvisionnement en étiquettes sur son site de La Chaussée Saint-Victor.

Dans les paragraphes suivants, pour des raisons de confidentialité, le fournisseur présélectionné par le service des achats sera appelé « fournisseur C ».

Le fournisseur C a été choisi par le service des achats du site industriel français pour une collaboration entre le fournisseur et le site français uniquement, ce qui en fait un fournisseur local.

Au-delà de la capacité du fournisseur C à fournir à Chiesi les étiquettes dans la qualité et les quantités voulues, le choix a également été motivé par des considérations RSE. En effet, le fournisseur C est une PME (petite ou moyenne entreprise) localisée dans la même ville que Chiesi. Ainsi plusieurs critères RSE ont été remplis :

- Passer des commandes auprès d'un fournisseur implanté dans la même ville favorise l'économie locale et le développement d'une PME
- Travailler avec un fournisseur local permet également de diminuer la distance et le temps de transport, ce qui permet de réduire les coûts liés au transport et la pollution qui en découle
- La proximité avec le fournisseur C permet une communication aisée, notamment au travers de visite du site industriel de Chiesi par le fournisseur C

3.4.2. Agrément du fournisseur C

L'agrément du fournisseur C a suivi le schéma « *a priori* » de gestion des fournisseurs : en effet, au moment de la recherche d'un nouveau fournisseur puis de son agrément, le module fournisseur de Trackwise n'était pas déployé en France.

Cependant, l'implémentation du fournisseur C a suivi un processus de maîtrise du changement où ont été expliquées les raisons de la volonté de diversification des fournisseurs d'étiquettes et pourquoi celui-ci était choisi.

L'évaluation de l'impact du changement de l'implémentation du fournisseur a fait modifier plusieurs étapes du processus d'agrément du fournisseur. En effet, en tenant compte de :

- La nature des articles : ce sont des articles de conditionnement secondaire dont l'impact qualité est moindre par rapport à des matières premières ou des articles de conditionnement primaire ;
- Les difficultés d'approvisionnement en étiquettes qui pouvaient mener à des arrêts du conditionnement des produits ;

Il a été décidé que les étapes habituellement pré-implémentation d'audit et de rédaction du QTA pouvaient être réalisées après implémentation du changement (donc après agrément du fournisseur). Cependant les conditions suivantes devaient être respectées :

- La documentation qualité du fournisseur devait être évaluée positivement par l'AQ Chiesi
- Les fiches de spécification et les bons à tirer (BAT) devaient être signés par le fournisseur C

Les actions pré-implémentation ont donc été réduites à :

- La commande d'étiquettes d'essai auprès du fournisseur et à leurs essais de machinabilité en production
- L'évaluation de la documentation qualité du fournisseur
- La signature des BATs et des fiches de spécification

Les actions post-implémentation ont regroupé :

- L'audit du fournisseur
- La rédaction du QTA et sa signature
- La mise à jour des procédures du laboratoire CQ relatives au contrôle des étiquettes

Cette dérogation aux pratiques standard a été approuvée dans le change-control relatif à l'implémentation du nouveau fournisseur à la vue des faibles risques qualité et risques industriels.

3.4.3. Audit du fournisseur C

L'audit sur site du fournisseur C s'est déroulé sur une journée. Les objectifs de cette visite sur site étaient : de visiter le site du fournisseur C afin d'évaluer sa capacité à fournir des étiquettes de qualité en quantités suffisantes, d'évaluer la maîtrise de ses systèmes qualité et de présenter avec plus de détails les besoins de Chiesi et le contexte de ce partenariat commercial.

Le résultat de cette journée est consigné dans un rapport d'audit. Celui-ci présente un relevé exhaustif des activités présentées au cours de la journée, souligne les points positifs de l'organisation de l'entreprise, relève les points négatifs et statue sur la possibilité, à terme, de déléguer les prélèvements d'étiquettes achetés et de déléguer leur contrôle.

Le rapport d'audit souligne ainsi la bonne santé économique de l'entreprise qui se traduit par une croissance marquée et des investissements ; l'environnement propre et bien organisé ; la traçabilité des ordres de fabrication (OF) dans le logiciel de gestion intégré ou Enterprise Ressources Planning (ERP) : on y retrouve le détail des matières utilisées et des opérateurs ayant travaillé à la production de ce lot ; le processus de formation des nouveaux opérateurs ; l'architecture du système documentaire et la disponibilité des procédures. Cependant, douze non-conformités ont été relevées dont 2 majeures. En effet, le fournisseur C réalise les impressions par amalgame (différentes références d'étiquettes imprimées côte-à-côte sur la même laize de papier) ce qui est interdit pour les productions d'articles de conditionnement utilisés dans l'industrie pharmaceutique.(12). La seconde non-conformité majeure concerne les bobines d'étiquettes en attente de la seconde partie de leur traitement sont entreposées sur des palettes et identifiées uniquement avec leur numéro d'OF, sans numéro de lot ni de désignation. De plus, plusieurs références différentes peuvent être stockées sur la même palette, ce qui augmente d'autant plus le risque de mélange des produits.

Les autres observations relevées sont au nombre de cinq mineures et cinq recommandations. Les non-conformités mineures ont un impact limité sur la qualité finale du

produit. Les recommandations ne relèvent pas d'une infraction à un référentiel qualité comme les BPF ou la norme ISO 9001 mais sont plus à considérer comme des points pouvant amener à une non-conformité dans le futur.

A la suite de la rédaction, le rapport d'audit a été approuvé par le responsable Assurance Qualité puis diffusé via le système Trackwise au personnel concerné par l'agrément de ce nouveau fournisseur d'étiquettes : le service Assurance Qualité, le service Master DATA, le laboratoire de Contrôle Qualité.

Ce rapport a également été envoyé au fournisseur C qui doit y répondre par un plan d'actions correctives et préventives également appelé « plan CAPA » qui détaille les réponses et actions qui seront mises en place en réponse aux non-conformités majeures et mineures relevées lors de l'audit. Le fournisseur C peut également décider de ne pas agir vis-à-vis des observations mais doit apporter la preuve qu'il maîtrise le risque qualité induit. Ce plan CAPA doit ensuite être approuvé par Chiesi.

3.4.4. Rédaction d'un cahier des charges / QTA

A la suite de l'audit, un cahier des charges a été rédigé entre Chiesi et le fournisseur C. C'est un document signé par les deux parties qui a pour but de définir :

- La qualité des articles demandés pour satisfaire aux critères de machinabilité et de sécurité pharmaceutique demandés par Chiesi
- Les modalités de contrôle permettant d'assurer la mise à disposition des articles en question

Ainsi, le QTA contient :

- Les contraintes qualité : homogénéité des lots, identification des produits, résolution des déviations qualité, investigations sur les réclamations, conservation d'échantillons, interdiction de l'impression par amalgame...
- Le dossier technique comportant : les spécifications des étiquettes (taille, découpe, mandrin des rouleaux, sens d'enroulement...), les modalités de création

ou de modification des fiches de spécifications et des BAT, les modalités de commande et de livraison...

- Une définition des défauts et des niveaux de qualité acceptables (NQA) associés :
 - Rédhibitoire : 0%
 - Critique : 0,65%
 - Majeur : 1,5%
 - Mineur : 6.5%
- Une liste des défauts et de leur criticité associée

L'apparition des défauts sera contrôlée sur l'échantillonnage réalisé sur le lot d'étiquettes. L'effectif de l'échantillon est fonction de la taille du lot et le nombre de non conformités acceptables est défini en fonction de la taille de l'échantillon. Ces deux paramètres sont définis dans la norme ISO 2859.

Ci-dessous l'effectif de l'échantillon en fonction de la taille du lot et du niveau de contrôle. On attribue une lettre qui déterminera ensuite le nombre de défaut acceptés :

Lot size	Special inspection levels				General inspection levels		
	S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2 to 8	A	A	A	A	A	A	B
9 to 15	A	A	A	A	A	B	C
16 to 25	A	A	B	B	B	C	D
26 to 50	A	B	B	C	C	D	E
51 to 90	B	B	C	C	C	E	F
91 to 150	B	B	C	D	D	F	G
151 to 280	B	C	D	E	E	G	H
281 to 500	B	C	D	E	F	H	J
501 to 1 200	C	C	E	F	G	J	K
1 201 to 3 200	C	D	E	G	H	K	L
3 201 to 10 000	C	D	F	G	J	L	M
10 001 to 35 000	C	D	F	H	K	M	N
35 001 to 150 000	D	E	G	J	L	N	P
150 001 to 500 000	D	E	G	J	M	P	Q
500 001 and over	D	E	H	K	N	Q	R

Tableau 3 : Effectif d'échantillon en fonction de la taille du lot (18)

Sample size code letter	Sample size	Acceptance quality limit, AQL, in percent nonconforming items and nonconformities per 100 items (normal inspection)																											
		0,010	0,015	0,025	0,040	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0	6,5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1 000		
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re
A	2																												
B	3																												
C	5																												
D	8																												
E	13																												
F	20																												
G	32																												
H	50																												
J	80																												
K	125																												
L	200																												
M	315																												
N	500																												
P	800																												
Q	1 250																												
R	2 000																												

Tableau 4 : Limite d'acceptation en fonction de la taille d'échantillon et du NQA(18)

En prenant l'exemple d'un lot de 40 000 étiquettes, pour un niveau de contrôle II, donc un niveau de contrôle standard, l'échantillon doit être de taille N, donc 500 étiquettes. Sur ces 500 étiquettes, un maximum de

- Sept étiquettes peuvent comporter un défaut critique (NQA = 0,65%)
- Quatorze étiquettes peuvent comporter un défaut majeur (NQA = 1,5)
- Vingt et une étiquettes peuvent comporter un défaut mineur (NQA 6,5)

3.5. Validation d'un fournisseur

La validation est un niveau de confiance supérieur qui est accordé au fournisseur. Elle s'inscrit dans un contexte de fournisseur déjà qualifié, avec un historique favorable des résultats de contrôle au laboratoire de contrôle qualité et de satisfaction d'utilisation par le service de production et par les patients.

L'historique favorable d'utilisation par le service production est défini par une faible occurrence des incidents ayant pour cause directe le fournisseur, tels que des soucis de

machinabilité pouvant provoquer des arrêts des équipements sur ligne de production et nécessiter des nouveaux réglages ou un changement de référence de consommable. L'historique favorable par l'AQ et le CQ se traduit par un taux très faible de déviations et de réclamations patient.

La confiance accordée au fournisseur doit être démontrée de manière rationnelle et scientifique à l'aide d'un rapport de validation qui permet ensuite d'adopter un nouveau plan de contrôle interne des articles reçus du fournisseur. Par cette validation, nous cherchons à réduire la quantité de contrôles réalisés par le laboratoire de contrôle : tout ou partie du contrôle libératoire de l'article est réalisé par le fournisseur et les résultats fournis sont considérés comme acceptables. On parle de délégation de contrôle.

La délégation de contrôle permet des économies de temps, de main d'œuvre, de réactifs pour les matières premières devant être dosées puisque le contrôle de l'article livré, déjà réalisé par le fournisseur, n'est pas réalisé à nouveau au laboratoire de contrôle.

Dans notre cas, le fournisseur validé sera appelé GX et fournit des dispositifs d'inhalation pour la gamme NEXThaler DPI à plusieurs sites industriels du groupe, ce qui en fait un fournisseur « Corporate ». Ces dispositifs d'inhalation sont séparés en trois articles distincts à réception :

- Le corps du dispositif d'inhalation appelé « Sub-Assembly », il contient un réservoir pour la poudre à inhaler, un dessiccant, un compteur de doses
- Un bouchon qui est déposé sur le réservoir de poudre après son remplissage sur ligne de production
- Un embout buccal fermant l'accès aux mécanismes du dispositif et permettant au patient de voir sa dose délivrée correctement

Ces produits ont donc le statut d'articles de conditionnement primaire puisque directement au contact du produit et d'accessoires puisqu'ils permettent une prise uniforme du médicament par le patient à chaque dose.

Les produits achetés au fournisseur GX par le groupe Chiesi sont les suivants :

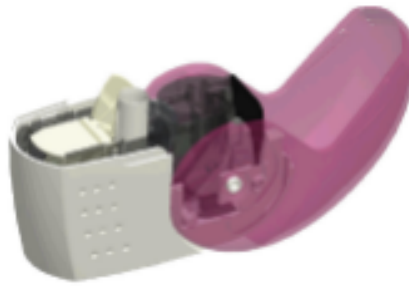


Figure 12 : Sub-Assembly



Figure 13 : Embout Buccal

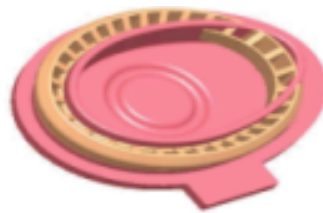


Figure 14 : Bouchon

Ici, le fournisseur sera validé pour l'ensemble des sites du groupe Chiesi qui utilisent ces produits : les sites concernés sont les usines françaises et italiennes.

3.5.1. Historique du fournisseur

GX est un fournisseur corporate dont l'agrément a été prononcé en 2020. C'est le second fournisseur de ces articles. La diversification des fournisseurs permet de diminuer le risque de rupture d'approvisionnement de ces articles face à éventuel défaut d'approvisionnement en matières premières et face à l'augmentation des besoins en articles qui fait suite à l'augmentation des volumes de ventes de la gamme NEXThaler.

En 2022, la décision a été prise de valider le fournisseur et de passer en délégation de contrôle pour les articles qu'il fournit. La validation d'un fournisseur doit suivre un processus

de maîtrise des changements. Le fournisseur étant corporate, le changement est global et géré par l'AQ corporate. Ainsi, le fournisseur sera validé pour l'ensemble du groupe.

3.5.2. Validation du fournisseur et rédaction du rapport

La validation du fournisseur est soumise à évaluation. Celle-ci prend la forme d'un rapport de validation qui reprend et examine toutes les données issues de la collaboration avec le fournisseur depuis son agrément et issues de l'utilisation des articles achetés au fournisseur.

La rédaction du rapport de validation est donc une action pré-implémentation, puisque la décision qualité à propos de la validation du fournisseur et son passage en délégation doit être prononcé avant l'implémentation du changement.

Les autres actions du changement ont lieu en post-implémentation et se résument à une modification de la nomenclature des articles dans le système de gestion de l'information du laboratoire (LIMS), la modification des protocoles de contrôle des articles concernés et la notification des services concernés par le changement : ici, les services AQ et CQ des sites de Chiesi Parme et La Chaussée Saint-Victor. Ces deux actions ont pour but que la délégation de contrôle soit prise en compte.

Ainsi, le rapport de validation reprend les éléments suivants :

- Les certifications du fournisseur ainsi que leur année d'obtention (ici, ISO 9001 et ISO 13485)
- Un exemple des certificats d'analyse du fournisseur
- Un relevé exhaustif des lots fournis avec leur code article
- Un rappel sur le cahier des charges signé par Chiesi et GX
- Un rappel sur l'audit réalisé par Chiesi chez GX
- Un relevé des déviations ayant pour cause avérée le fournisseur
- Un relevé des réclamations ayant pour cause avérée le fournisseur
- Une évaluation comparative des résultats d'analyse du laboratoire de contrôle du fournisseur et les résultats des laboratoires de contrôle de Chiesi La Chaussée Saint-Victor et Parme

- Les conditions de révocation, de suspension et de renouvellement de la validation
- Les conditions des suivis de contrôle des articles
- Conclusion du rapport

Les réclamations et les déviations ayant pour cause le fournisseur GX ont été évaluées : la cause racine de chacune d'entre elle détaillée, leur récurrence ainsi que les CAPA mises en place par le fournisseur évaluées. Toutes ces évaluations ont permis de considérer le niveau de maîtrise de la qualité par le fournisseur comme acceptable à la vue :

- Du faible nombre de déviations reliées au fournisseur et détectées en cours de production et de contrôle des articles entrants et des produits finis
- Du faible nombre de réclamations émises par les patients et reliées au fournisseur
- Des investigations réalisées et CAPA mises en place en réaction aux réclamations et déviations

3.5.3. Analyse comparative des données d'analyse

Les données à analyser ont été récoltées sur les lots des trois produits reçus entre la fin 2020, c'est-à-dire juste après l'agrément du fournisseur GX et la fin d'année 2021. Ce qui représente :

- Pour les bouchons : 96 lots reçus par le site français et 3 lots reçus par le site italien de Chiesi
- Pour les embouts buccaux : 96 lots reçus par le site français et 4 lots reçus par le site italien de Chiesi
- Pour les sub-assembly : 120 lots reçus par le site français et 3 lots reçus par le site italien de Chiesi

L'évaluation des données n'a été réalisée que sur les données des lots reçus par le site de La Chaussée Saint-Victor, le site de Parme ayant reçu trop peu de lots pour générer des données exploitables statistiquement : l'échantillon représenté par ces données est trop petit. De plus, les données générées par Parme ne sont pas considérées comme équivalentes à celles générées par Chiesi France.

Les contrôles réalisés en routine sur les sub-assembly sont les suivants :

- Identification des articles et de l'échantillonnage du fournisseur
- Dose délivrée moyenne et individuelle
- Conformité de l'aspect visuel des dispositifs
- Capacité d'absorption des dessiccants
- Mécanisme d'activation par la respiration
- Couleur des composants du dispositif
- Identification Infra-rouge (IR) de la composition des différents composants
- Fonctionnalité du compteur de doses

Les bouchons sont contrôlés sur les aspects suivants :

- Identification des articles et de l'échantillonnage du fournisseur
- Conformité de l'aspect visuel des bouchons
- Couleur des composants du bouchon
- Identification IR de la composition des différents composants

Les embouts buccaux sont contrôlés sur quatre aspects :

- Identification des articles et de l'échantillonnage du fournisseur
- Conformité de l'aspect visuel des embouts
- Couleur de l'embout
- Identification IR de la composition de la matière

3.5.3.1. Données concernant les sub-assembly

L'évaluation des données concernant les sub-assembly s'est révélée plus complexe : sur les six tests réalisés sur l'article devant être délégués au fournisseur, seuls cinq sont des tests qualitatifs :

- Le contrôle de l'apparence

- Le contrôle de la couleur
- L'identification IR des composants
- La vérification du mécanisme d'activation par la respiration
- La vérification de la fonctionnalité du compteur de doses

Pour ces tests, l'ensemble des lots ont été testés et certifiés conformes dans les deux laboratoires : les résultats sont concordants.

Le dernier test, quantitatif, est la mesure de la capacité absorbante des dessiccants. Cette analyse est divisée en deux parties : l'analyse de la capacité absorbante individuelle des dessiccants et l'analyse de la capacité absorbante moyenne des dessiccants.

Les données des capacités absorbantes de Chiesi et de GX ont été extraites du LIMS. Pour la capacité absorbante individuelle, le graphe suivant a été obtenu :

- En ordonnées, la mesure de l'absorbance des dessiccants, en mg. La valeur minimale pour que la capacité soit conforme est de 275 mg d'humidité absorbée
- En abscisses, les numéros de lots des sub-assembly reçus

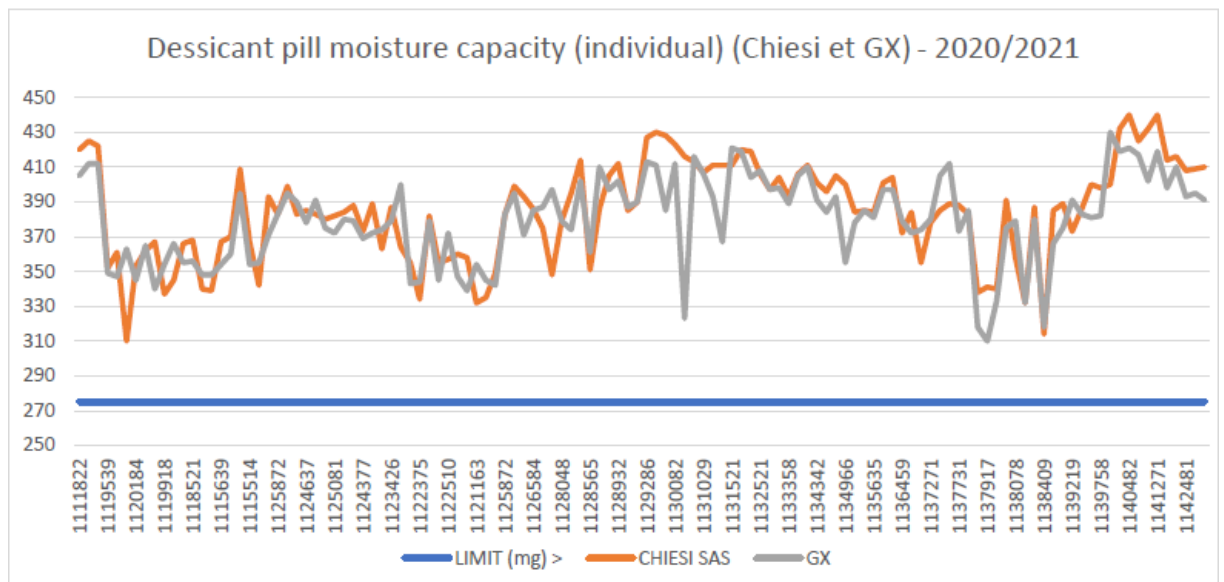


Figure 15 : Capacité absorbante individuelle des dessiccants Chiesi / GX

Les deux courbes de résultats ont une allure similaire.

Les valeurs de Chiesi et GX sont comparées grâce à un test de comparaison de moyenne sur des données appariées (*t-test*) au niveau de probabilité 95%. Le test, réalisé à l'aide du logiciel Minitab®, produit les résultats suivants :

Test T pour données appariées et IC : CHIESI ; GX : capacité absorbante individuelles des dessiccants (mg)

Statistiques descriptives

Echantillon	N	Moyenne	EcTyp	ErT moyenne
CHIESI	120	384,68	28,21	2,58
GX	120	379,64	25,37	2,32

Estimation de la différence pour données appariées

IC à 95% pour			
Moyenne	EcTyp	ErT moyenne	$\mu_{\text{différence}}$
5,03	17,81	1,63	(1,81; 8,25)

$\mu_{\text{différence}}$: moyenne de population de (CHIESI - GX)

Test

Hypothèse nulle $H_0 : \mu_{\text{différence}} = 0$

Hypothèse alternative $H_1 : \mu_{\text{différence}} \neq 0$

Valeur de T	Valeur de P
3,10	0,002

Avec une *p-value* de 0,002, nous pouvons affirmer que les données obtenues par les deux laboratoires diffèrent significativement. Ce résultat est expliqué par des données plus élevées pour le laboratoire de contrôle de Chiesi. Le *t-test* réalisé ne nous permet pas de considérer les données équivalentes.

Une autre approche est donc réalisée à partir des données suivantes :

	CHIESI	GX
Mean (mg)	384.7	379.7
Standard deviation (mg)	28.2	25.4
Mean -3 σ (mg)	300.0	303.5
Observations	120	120
Minimum (mg)	310	310
Maximum (mg)	440	430

Tableau 5 : Comparaison des données statistiques Chiesi / GX

On remarque ici que la valeur minimale obtenue pour les données de GX est supérieure à la borne « moyenne – trois écarts-types », elle-même largement supérieure à la limite d'acceptation. Grâce au recul obtenu sur les 120 lots reçus et testés conformes, il est donc possible de considérer que les données fournies par GX sont acceptables et qu'il est possible de déléguer ce test. Cependant, cette décision doit être confirmée par des résultats allant dans ce sens pour la comparaison des capacités absorbantes moyennes des dessiccants.

Les données de capacité absorbante moyenne des dessiccants par lot sont représentées sur la figure 16 :

- En ordonnées, la mesure de l'absorbance des dessiccants, en mg. La valeur minimale pour que la capacité soit conforme est de 275 mg d'humidité absorbée
- En abscisses, les numéros de lots des sub-assembly reçus

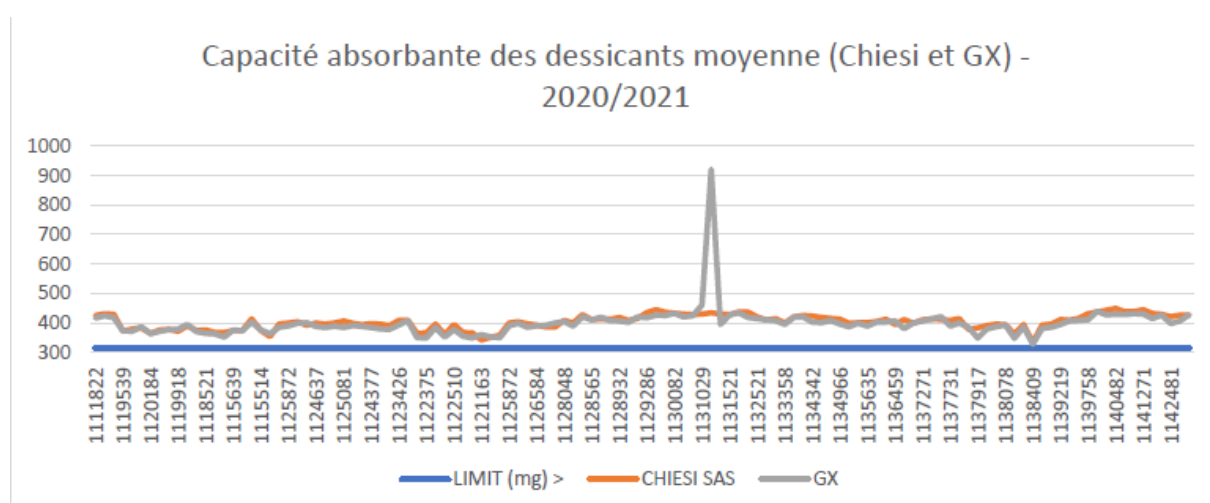


Figure 16 : Capacité absorbante moyenne des dessiccants Chiesi / GX

Les courbes ont une allure similaire à une exception : un lot a vu, chez le fournisseur, sa capacité absorbante moyenne évaluée à une valeur plus de deux fois supérieure à celle obtenue chez Chiesi. Cette variabilité peut être expliquée par des conditions environnementales de contrôle différentes ou par la variabilité inhérente à l'échantillonnage sur un lot.

Les valeurs de Chiesi et GX sont comparées grâce à un test de comparaison de moyenne sur des données appariées (*t-test*) au niveau de probabilité 95%. Le test produit les résultats suivants :

Test T pour données appariées et IC : Chiesi ; GX : capacité absorbante moyenne des dessiccants (mg)

Statistiques descriptives

Echantillon	N	Moyenne	EcTyp	ErT moyenne
Chiesi	120	403,62	24,41	2,23
GX	120	400,38	53,55	4,89

Estimation de la différence pour données appariées

Moyenne	EcTyp	ErT moyenne	IC à 95% pour $\mu_{\text{différence}}$
3,24	46,09	4,21	(-5,09 ; 11,57)

$\mu_{\text{différence}}$: moyenne de population de (Chiesi - GX)

Test

Hypothèse nulle $H_0 : \mu_{\text{différence}} = 0$

Hypothèse alternative $H_1 : \mu_{\text{différence}} \neq 0$

Valeur de T	Valeur de P
0,77	0,443

Avec une *p-value* de 0,443, il n'est pas possible de mettre en évidence une différence significative entre les résultats moyens des deux laboratoires. De plus, les données évoluent dans une tendance similaire. Les données peuvent donc être considérées comme équivalentes.

Ainsi, le résultat global de ce test est positif puisque les données moyennes ne peuvent pas être considérées comme différentes et les données individuelles sont acceptables. Il a donc été décidé qu'il était possible de déléguer ce test à GX.

Ces résultats ont été complétés par une analyse supplémentaire permettant de s'assurer de la qualité et du bon fonctionnement des dispositifs : la mesure de la dose délivrée n'est pas réalisée par le fournisseur, mais uniquement par Chiesi. Le test est réalisé sur un dispositif assemblé et avec du placebo pour chaque lot de sub-assembly reçu. Les résultats sont représentés dans la figure 17 :

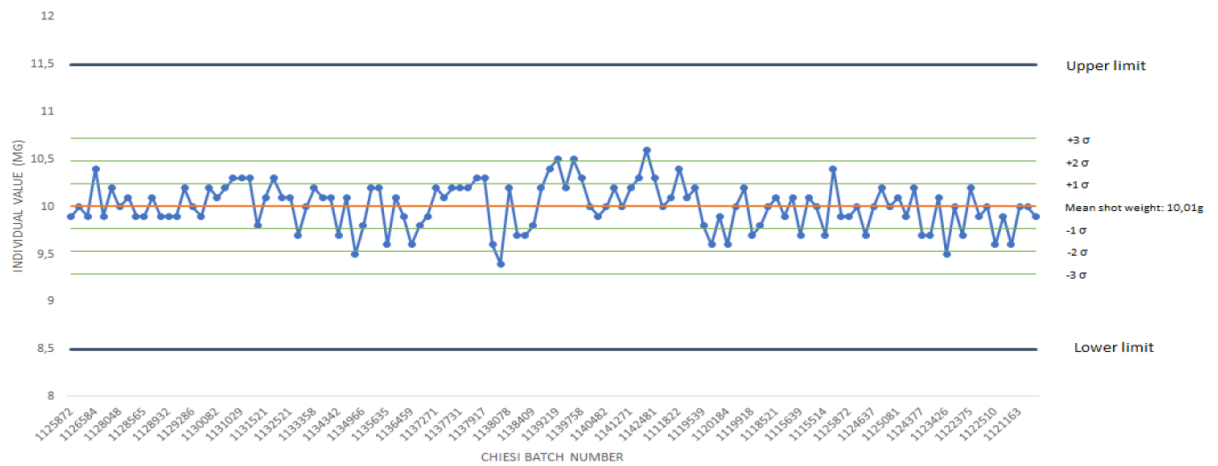


Figure 17 : Dose délivrée par chaque lot de sub-assembly

Tous les résultats sont conformes aux spécifications et se trouvent tous dans l'intervalle moyenne ± 3 écarts-types.

Ces résultats ont été complétés par une étude de capacité :

Rapport de capacité du procédé pour Shot weight

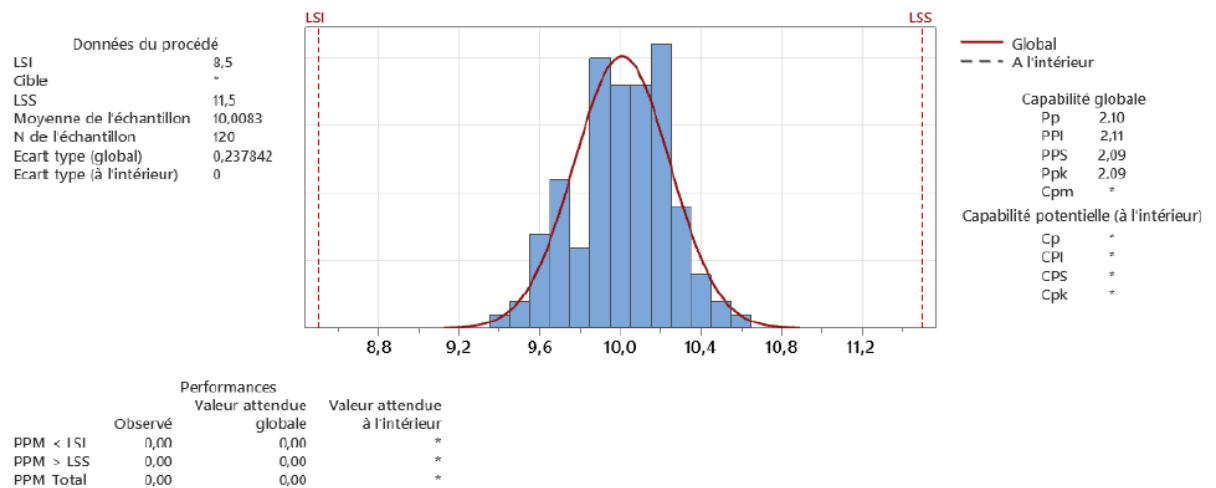


Figure 18 : Analyse de capacité pour la dose délivrée

Ici, on trouve une capacité globale (Pp) supérieure à 2, donc un nombre de valeurs attendues en dehors de l'intervalle des limites de spécifications inférieure et supérieure inférieur à 0,00 ppm, soit moins de 0,00 dispositifs défectueux tous les millions de dispositifs produit.

3.5.4. Conclusion sur la validation du fournisseur GX

L'analyse de l'ensemble des données a permis de prononcer la validation du fournisseur GX, ce qui permet de réaliser une délégation du contrôle libératoire sur les articles qu'il fournit.

Chacun de ces composants suit un protocole de contrôle complet à réception une fois tous les vingt lots reçus. Les résultats du protocole de contrôle suivi par le laboratoire de Contrôle Qualité de Chiesi doivent bien évidemment être en concordance avec les résultats des contrôles effectués par le fournisseur.

Une fois contrôlés et si les résultats obtenus sont conformes aux spécifications, les dispositifs d'inhalation, embouts buccaux et bouchons peuvent être libérés par le laboratoire de Contrôle Qualité. La libération est réalisée par un personnel qualifié et habilité à la libération des articles de conditionnement tel que le responsable du laboratoire ou l'un de ses adjoints.

Lors de la réception des dix-neuf autres lots, les contrôles réalisés par Chiesi sont allégés et les résultats de contrôle du fournisseur font foi pour leur libération par le laboratoire de Contrôle Qualité. Les produits ainsi libérés peuvent être utilisés sur lignes de production.

Les tableaux 6 et 7 résument, par article, la répartition entre les tests à réaliser à chaque réception et ceux qui seront délégués au fournisseur.

Sub-assembly		
Contrôle	A chaque lot reçu	Une fois tous les vingt lots reçus
Identification des articles et de l'échantillonnage du fournisseur	X	
Dose délivrée moyenne et individuelle	X	
Conformité de l'aspect visuel des dispositifs		X
Capacité d'absorption des dessiccants		X
Mécanisme d'activation par la respiration		X
Couleur des composants du dispositif		X
Identification IR de la composition des différents composants		X
Fonctionnalité du compteur de doses		X

Tableau 6 : Répartition des contrôles sur le sub-assembly

Bouchon		
Contrôle	A chaque lot reçu	Une fois tous les vingt lots reçus
Identification des articles et de l'échantillonnage du fournisseur	X	
Conformité de l'aspect visuel des bouchons		X
Couleur des composants du bouchon		X
Identification IR de la composition des différents composants		X

Tableau 7 : Répartition des contrôles sur le bouchon

Embouts buccaux		
Contrôle	A chaque lot reçu	Une fois tous les vingt lots reçus
Identification des articles et de l'échantillonnage du fournisseur	X	
Conformité de l'aspect visuel des embouts		X
Couleur de l'embout		X
Identification IR de la composition de la matière		X

Tableau 8 : Répartition des contrôles sur l'embout buccal

L'évaluation des embouts buccaux et des bouchons s'est faite sur les critères qualitatifs uniquement puisque les tests réalisés n'ont pas de résultats quantifiables. Pour ces deux articles, la concordance des résultats a été vérifiée et l'ensemble des vérifications de l'aspect, de la couleur et l'identification IR se sont avérées être conformes dans les deux laboratoires : celui du fournisseur GX et celui de Chiesi.

La délégation du contrôle des articles permet une économie de temps de main d'œuvre des techniciens et opérateurs du laboratoire de contrôle qualité et des économies de temps d'utilisation des équipements. Ces économies ont été chiffrées à 10 000€ annuels environ, et ce uniquement pour le site de La Chaussée Saint-Victor.

4. Conclusion

En conclusion, la maîtrise des fournisseurs dans l'industrie pharmaceutique revêt une importance cruciale pour garantir la qualité, la conformité réglementaire et la continuité de la chaîne d'approvisionnement. Cette thèse a démontré que cette maîtrise repose sur plusieurs piliers fondamentaux.

Tout d'abord, le cadre légal strict imposé par les bonnes pratiques de fabrication (BPF), les cGMP américaines et d'autres normes internationales servent de base solide pour la gestion des fournisseurs. Ces réglementations mettent l'accent sur la nécessité de contrôler et de surveiller les fournisseurs tout au long du processus de fabrication pharmaceutique, garantissant ainsi la qualité et la sécurité des médicaments.

De plus, la diversification des fournisseurs apparaît comme une stratégie incontournable pour minimiser le risque de rupture d'approvisionnement. En diversifiant les sources d'approvisionnement, les entreprises pharmaceutiques peuvent mieux faire face aux perturbations imprévues et s'assurent un approvisionnement continu, ce qui est essentiel pour la continuité de la production et, *in fine*, pour les patients qui utilisent ces médicaments quotidiennement.

Il est également essentiel que la maîtrise des fournisseurs ne se limite pas aux principes actifs, mais doit s'étendre à tous les produits et articles entrant dans la composition globale d'un médicament, y compris les articles de conditionnement secondaires. En négligeant ces composants, le risque est de compromettre la qualité globale du médicament. Ainsi, chaque élément du processus de fabrication pharmaceutique doit être maîtrisé afin de garantir la qualité du médicament.

Enfin, la délégation de contrôle et la validation des fournisseurs sont des avantages majeurs de la maîtrise des fournisseurs. En déléguant le contrôle de leurs produits aux fournisseurs validés, les entreprises pharmaceutiques peuvent réaliser des économies significatives en termes de temps de main-d'œuvre et d'argent. Cela permet de concentrer les ressources et les activités sur d'autres activités telles que le contrôle des produits finis, tout en maintenant un niveau élevé de qualité et de conformité.

En somme, la maîtrise des fournisseurs dans l'industrie pharmaceutique est un impératif incontournable pour garantir la sécurité des patients, la conformité réglementaire et la continuité de la production. La maîtrise des fournisseurs est également l'un des moyens de construire une politique d'excellence opérationnelle au sein d'un site de production pharmaceutique.

Bibliographie

1. définition de B-Corp (Label) [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.glossaire-international.com/pages/tous-les-termes/b-corp-label.html>
2. Norme iso 8402.
3. Les Echos [Internet]. 2022 [cité 28 janv 2023]. La pénurie de médicaments s'aggrave. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/la-penurie-de-medicaments-saggrave-1853102>
4. ANSM [Internet]. [cité 17 août 2024]. Nos missions - Assurer la disponibilité. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/assurer-la-disponibilite>
5. Pénurie de médicaments : quelles solutions ? [Internet]. [cité 28 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/penurie-de-medicaments-quelles-solutions-0>
6. Académie Nationale de Pharmacie. Communiqué de l'académie nationale de pharmacie - Alertes pénuries -Notre approvisionnement en médicaments et dispositifs médicaux exige d'urgence une coordination au niveau de l'État.
7. Larousse É. Définitions : fournisseur - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/fournisseur/34866>
8. Guidelines [Internet]. [cité 12 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards-for-pharmaceuticals/guidelines>
9. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 12 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
10. Lignes directrices du 19 mars 2015 relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain.
11. Romanet Robineau N. Classification des systèmes informatisés selon les besoins 21 CR part 11. 2012;

12. 21 CFR Part 11 -- Electronic Records; Electronic Signatures [Internet]. [cité 12 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/part-11>
13. 21 CFR Part 820 -- Quality System Regulation [Internet]. [cité 12 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-H/part-820?toc=1>
14. ANSM. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM [Internet]. 2023 [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
15. OMS. Annex 3 Good Manufacturing Practices: guidelines on validation.
16. VIDAL [Internet]. [cité 11 janv 2023]. BECLOJET 250 µg/dose sol p inhal en flacon pressurisé. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/beclojet-250-mcg-dose-sol-p-inhal-en-flacon-pressurise-1936.html>
17. VIDAL [Internet]. [cité 11 janv 2023]. INNOVAIR 100/6 µg/dose sol p inhal en flacon pressurisé. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/innovair-100-6-mcg-dose-sol-p-inhal-en-flacon-pressurise-82135.html>
18. VIDAL [Internet]. [cité 11 janv 2023]. INNOVAIR NEXTHALER 100 µg/6 µg/dose pdre p inhal. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/innovair-nexthaler-100-mcg-6-mcg-dose-pdre-p-inhal-130590.html>
19. VIDAL [Internet]. [cité 11 janv 2023]. TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg sol p inhal en flacon pressurisé. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/trimbow-87-mcg-5-mcg-9-mcg-sol-p-inhal-en-flacon-pressurise-182989.html>
20. QualityMedDev. ISO 2859 and AQL Sampling Methodology [Internet]. QualityMedDev. 2021 [cité 12 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.qualitymeddev.com/2021/04/28/iso-2859-aql/>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e)

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 : **2120401**

N° Thèse : **93**

Nom et Prénom : **VOLANT Benjamin**

Sujet : **GESTION DE FOURNISSEURS ET DIGITALISATION DE LEUR GESTION**
AU SEIN D'UN SITE INDUSTRIEL PHARMACEUTIQUE : LE CAS DE CHIESI

Tours, le : **5 mai 2025**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

L. Douzrech


Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



VOLANT BENJAMIN

N° 93

TITRE DE LA THESE

**GESTION DE FOURNISSEURS ET DIGITALISATION DE LEUR GESTION AU
SEIN D'UN SITE INDUSTRIEL PHARMACEUTIQUE : LE CAS DE CHIESI**

RESUME DE LA THESE

Dans un contexte mondial de difficulté d'approvisionnement en médicaments, un approvisionnement stable et durable en matières premières, principes actifs et articles de conditionnement est primordial afin d'assurer aux patients la continuité de leur accès aux médicaments.

Ce travail s'intéresse au cas des laboratoires CHIESI et à la façon dont y est assurée une gestion efficace des fournisseurs.

Il présente les principes de gestion des fournisseurs, de l'impact réglementaire de leur choix, via les changements (Change Control) et les cadres réglementaires associés, à la gestion et au suivi régulier dont ils font l'objet en passant par leur audit et l'établissement d'un cahier des charges.

Ce travail s'intéresse également au passage d'un système de gestion « tout papier » à un système digitalisé et une intégration dans un système de gestion « Corporate » commun entre plusieurs sites industriels du groupe CHIESI, ce changement permettant ainsi la mutualisation de données à propos des fournisseurs.

Enfin, les cas de deux fournisseurs sont présentés :

- Le choix d'un nouveau fournisseur d'articles de conditionnement secondaires, depuis les raisons de la nécessité d'un nouveau fournisseur, à la conclusion du processus de choix.
- La consolidation de la collaboration avec un second fournisseur, en présentant l'étude du dossier et les analyses réalisées afin de déterminer dans quelle mesure cette collaboration peut être approfondie ou non.

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

Fournisseurs, Système de gestion de la Qualité, Digitalisation

JURY

PRÉSIDENT :

Mme Véronique MAUPOIL-DAVID, Professeur d'Université, Faculté de Pharmacie de TOURS

MEMBRES :

Mme Laurence DOUZIECH-EYROLLES, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Tours

Mme. Valérie DE PIETRO, Pharmacien Assurance Qualité – Laboratoires Innothera, Chouzy-sur-Cisse (41)

M. Jimmy KNOCKAERT-HARLAY, Ingénieur Assurance Qualité - Laboratoires Chiesi, La Chaussée Saint-Victor (41)

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Université de Tours, UFR Pharmacie le 28/11/2024