



**RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE**

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

**UNIVERSITÉ DE TOULOUSE**  
Faculté de santé

## DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2025

THESE 2025 TOU3 2020

# THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

KIESGEN HUGO

**GESTION DU FOURNISSEUR DANS LA FABRICATION D'UN PRODUIT FINI CLINIQUE  
INJECTABLE SUR UN SITE DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT**

Date de soutenance

Directeur de thèse : CAZALBOU Sophie

### **JURY**

Président : CAZALBOU Sophie  
1er assesseur : ARELLANO Cécile  
2ème assesseur : LOUNNAS Sofiane

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé**  
**au 04/11/2024**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

**Professeurs des Universités**

<b>Hospitalo-Universitaires</b>		<b>Universitaires</b>	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme BOUTET E.	Toxicologie – Sémiologie
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	Mme COSTE A.	Parasitologie
M. FAVRE G.	Biochimie	Mme COUDERC B.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie – Virologie	Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique	Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. VALENTIN A.	Parasitologie	M. GUIARD B.	Pharmacologie
		M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
		Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
		M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
		Mme SIXOU S.	Biochimie
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

## Maitres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie	M. ANTRAYGUES Kevin	Chimie Thérapeutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L(*)	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F(*)	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme COMPAGNE Nina	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		M. FARGE Thomas	Physiologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.(*)	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		Mme ROYO J.	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique	Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie	Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique	Mme MONIER M.	Microbiologie
Mme GERAUD M.	Biochimie	M. SAOUDI M.	Pharmacie Galénique
M. GRACIA M.	Pharmacologie		
Mme PETIT A-E.	Pharmacie Clinique		
Mme PEREZ P.	Hématologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique		

## REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier le département des sciences pharmaceutiques de la faculté de santé de Toulouse qui m'a permis d'obtenir mon diplôme de formation approfondie en sciences pharmaceutiques et qui a répondu favorablement à ma demande de soutenance de thèse d'exercice au métier de docteur en pharmacie.

Je remercie le Maître de Conférence Sophie CAZALBOU, ma directrice de thèse et présidente du jury pour son accompagnement. Un grand merci également au Maître de conférences des Cécile Arellano, et ainsi que le Pharmacien Sofiane LOUNNAS, merci de votre présence, de votre dévouement et de vos conseils.

Ma reconnaissance se tourne également vers mes différents responsables depuis mes premiers pas dans l'industrie pharmaceutique à savoir Madame Mélanie LELEU, responsable de l'Assurance Qualité Compliance, Madame Aurélie DUSSIDOUR, responsable Assurance Qualité Fournisseur, Madame Najette HAMMAD et Monsieur Sofiane LOUNNAS, Pharmaciens Responsables. Je vous remercie de m'avoir fait confiance, de m'avoir intégré au sein de la qualité mais aussi pour votre disponibilité, votre dévouement et pour vos précieux conseils qui m'ont beaucoup apporté et conforté dans le choix de ma future carrière en tant que pharmacien.

Je remercie aussi l'ensemble des équipes et collègues aussi bien internes, prestataires, stagiaires, qu'alternants qui m'ont accompagné du début à la fin, ont toujours été présents lorsque j'avais des questions sur n'importe quel sujet, sans oublier leur gentillesse, leur bonne humeur et les agréables moments passés ensemble durant ces quelques années en industrie pharmaceutique.

Je souhaite remercier l'équipe responsable du Master 2 « Management de la Qualité » dont Madame le Pharmacien et Professeur Najet YAGOUBI, et l'Université de Paris Saclay de m'avoir formé au domaine de la qualité dans le secteur de l'industrie pharmaceutique. Je n'oublie de remercier également tous les élèves de la promotion 2022/2023 de Paris Saclay pour tous ces bons moments passés avec eux au cours de cette dernière année d'étude.

Une pensée se tourne vers l'ensemble des élèves de la faculté de pharmacie à Toulouse et amis de la promotion 2018/2023 de pharmacie, futurs confrères, pour l'entraide considérable que nous avons eu au fil des années.

J'en profite pour adresser de sincères remerciements à l'ensemble de ma famille et à mes amis proches, notamment Eugénie, Iheb, Manon, Nassim, Cyrille, Mandy, Wendy, Zohra et Martin (mon colocataire) pour m'avoir supporté depuis mon arrivée à Paris. Enfin j'adresse à mes parents, Françoise et Pierre, toute mon affection et une profonde gratitude pour m'avoir soutenu tout au long de mon enfance, de mes études et sans qui je n'en serai pas là, aujourd'hui.

# TABLE DES MATIERES

<b>Table des figures</b>	<b>9</b>
<b>Table des Tableaux</b>	<b>9</b>
<b>Table des Abréviations :</b>	<b>10</b>
<b>Introduction</b>	<b>13</b>
<b>Partie I : LES REFERENTIELS APPLICABLES A LA GESTION DES FOURNISSEURS</b>	<b>15</b>
<b>1. Contexte Réglementaire</b>	<b>15</b>
1.1. La Normalisation	15
1.2. La Réglementation	17
1.3. Les Lignes Directrices internationales	19
1.4. La pharmacopée	20
1.5. Les acteurs principaux dans la réglementation	21
<b>2. L'organisation d'un site de recherche et développement dans le cadre de la gestion des fournisseurs</b>	<b>23</b>
2.1. Les activités sur un site de Recherche et Développement	23
2.2. Le système Qualité Pharmaceutique applicable au site de recherche et développement	28
2.3. Les secteurs en charge de la gestion des fournisseurs	29
<b>3. Conclusion :</b>	<b>35</b>
<b>Partie II La gestion des fournisseurs</b>	<b>36</b>
<b>1. Les matières impliquées dans la production d'un médicament</b>	<b>36</b>
1.1. Matières Premières :	36
1.2. Les Articles de Conditionnement	37
1.3. Les consommables :	38
<b>2. Sélection de fournisseurs</b>	<b>39</b>
<b>3. Approbation du couple fournisseur/matière</b>	<b>40</b>
3.1. Questionnaire d'évaluation préliminaire	41
3.2. Dossier Qualité Matière	42
3.3. Documentation Qualité fournisseur	43
3.4. Documentation qualité Matière	46
3.5. Audit du fournisseur ou fabricant	62
3.6. Rédaction et mise en place d'un Cahier des Charges	69
3.7. Finalisation de l'approbation du couple Fournisseur/Matière	71

<b>4. Le suivi du couple fournisseur/matière -----</b>	<b>72</b>
4.1. Notification de changement -----	72
4.2. Les Réclamations -----	77
4.3. L'évaluation annuelle des fournisseurs -----	81
4.4. Conclusion sur le suivi du couple fournisseur/matière -----	84
<b>5. Conclusion -----</b>	<b>85</b>
<b>Partie III – Application de la gestion des fournisseurs dans le cadre de la production d'un produit clinique fini injectable sur un Site de Recherche et Développement -86</b>	
<b>1. Les composants nécessaires à la fabrication d'un Produit Clinique Fini Injectable sur le site de R&amp;D-----</b>	<b>86</b>
1.1. Procédé de fabrication d'un Produits Clinique Fini Injectable-----	87
1.2. Les composants utilisés dans le procédé de fabrication d'un produit fini clinique injectable 89	
<b>2. Systèmes informatisés utilisés par le site de R&amp;D -----</b>	<b>90</b>
2.1. Enterprise Resource Planning (ERP)-----	90
2.2. Système de Gestion de Contenu (CMS) -----	91
<b>3. Approbation et suivi des fournisseurs et de leurs matières sur le site de R&amp;D -----</b>	<b>96</b>
3.1. Sélection des fournisseurs-----	96
3.2. Evaluation de la criticité des articles sélectionnés par le site de R&D -----	98
3.3. Requis documentaires à l'approbation :-----	106
3.4. Gestion des audits sur le site de R&D -----	108
3.5. Gestion des Cahier des Charges-----	112
3.6. Gestion des Notifications de Changement-----	114
3.7. Outils et supports pour l'enregistrement et le maintien de l'approbation du couple fournisseurs / matière sur le site de R&D -----	116
<b>4. Conclusion sur la gestion des fournisseurs dans le cadre de la production d'un produit clinique fini injectable sur un Site de Recherche et Développement-----</b>	<b>119</b>
<b>Conclusion-----</b>	<b>121</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE-----</b>	<b>123</b>
<b>Annexe 1 : Gestion du couple Fournisseur / Matière -----</b>	<b>128</b>
<b>ANNEXE 2 : Exemple de Certificat d'Analyse (CoA) (41)-----</b>	<b>129</b>

**ANNEXE 3 : Extrait de l'annexe 2 sur les expositions journalières autorisées pour les impuretés élémentaires (59)----- 130**

**ANNEXE 4 : Evaluation de la criticité d'un excipient à usage parentéral ----- 131**

## Table des figures

Figure 1 : Cycle de vie du médicament (20) .....	24
Figure 2 : Les secteurs en charge de la gestion des fournisseurs.....	29
Figure 3 : Chaîne d'approvisionnement d'une matière .....	47
Figure 4 : Processus des réclamations.....	81
Figure 5 : Procédé de fabrication d'un produit stérile .....	88
Figure 6 : Diagramme d'Ishikawa des impacts sur la qualité de la matière .....	100
Figure 7 : Echelle de criticité pour les matières premières, excipient .....	
Figure 8 : Echelle de criticité pour les consommables et ADC .....	103

## Table des Tableaux

Tableau 1 : Réglementation et Normes applicables en fonction du type de fournisseur .....	63
Tableau 2 : Classement des observations selon leurs criticités.....	68
Tableau 3 : Echelle de la récurrence (l'échelonnage peut différer en fonction de la perception et des perspectives des entreprises sur l'activité de réclamation) .....	79
Tableau 4 : Critères d'évaluation de la composante utilisation et contrôle effectué à réception par le site de R&D et leur cotation .....	101
Tableau 5 : Critères d'évaluation de la composante propriété ou spécifications intrinsèques de la matière et leur cotation .....	102
Tableau 6 : Requis d'approbation et de maintien d'un couple matière-fournisseur	105
Tableau 7 : Requis documentaires minima en fonction du type de matière .....	106
Tableau 8 : Résultats attendus suivant les requis microbiologiques.....	107

## Table des Abréviations :

5M : Main d'œuvre / Méthode / Matière / Milieu / Matériel

21 CFR : Code of Federal Regulations Title 21

ADC : Article de Conditionnement

ADC I<sup>R</sup> : Article de Conditionnement Primaire

ADC II<sup>R</sup> : Article de Conditionnement Secondaire

ADC III<sup>R</sup> : Article de Conditionnement Tertiaire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de la sécurité du Médicament et des Produits de Santé

AFNOR : Association Française de Normalisation

API : Active Pharmaceutical Ingredient (Substance Active)

AQ : Assurance Qualité

AQF : Assurance Qualité Fournisseur

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BSE : Bovine Spongiform Encephalopathy (Encéphalopathie Spongiforme Bovine)

CAS : Chemical Abstracts Service

CC : Change Control

CEP : Certificat de Conformité à la Pharmacopée Européenne

cGMP : current Good Manufacturing Practice

CLP : Classification, Labelling and Packaging (classification, étiquetage, emballage des substances et mélanges)

CMR : Carcinogènes, Mutagènes ou Toxiques

CMS : Content Management System (un Système de Gestion de Contenu)

CoA : Certificat d'Analyse

CoC : Certificat de Conformité

COFRAC : Comité Français d'Accréditation

CQ : Contrôle Qualité

CSP : Code de la Santé Publique

CTD : Common Technical Document

DO : Donneur d'Ordre

EDQM : European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (Direction Européenne de la Qualité du Médicament & soins de santé)

EMA : European Medicines Agency (Agence européenne du médicament)

EPI : Equipements de Protection Individuel

ERP : Entreprise Resource Planning

FDA : Food and Drug Administration

FDS : Fiche de Données de Sécurité

GMP : Good Manufacturing Practices (Bonnes Pratiques de Fabrication)

HSE : Hygiène, Sécurité, Environnement

ICH : International council for harmonisation (Conférence internationale sur l'harmonisation)

IPC : In Process Control (Contrôle en Cours de Production)

IPEC : International Pharmaceutical Excipients Council

ISO : International Organization for Standardization (Organisation internationale de normalisation)

JP : Japanese Pharmacopoeia (Pharmacopée Japonaise)

MP : Matière Première

MPUP : Matière Première à Usage Pharmaceutique

OGM : Organisme Génétiquement Modifié

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OOS : Out of Specifications (Résultats hors spécifications)

PDG :

PF : Produit Fini

Ph.Eur. : Pharmacopée Européenne

QAA : Quality Agreement (Cahier des Charges)

QQOQC : Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ?

R&D : Recherche et Développement

REACH : Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals  
(enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques)

SAP : System Analysis Program Development

SMART : Spécifique, Mesurable, Accepté, Réaliste, Temporellement défini

SMQ : Système de Management de Qualité

SMF : Site Master File

TSE : Transmissible Spongiform Encephalopathy (Encéphalopathie Spongiforme Transmissible)

UE : Union Européenne

USP : United States Pharmacopeia

## Introduction

En industrie pharmaceutique, la phase de recherche et développement d'un médicament est contrainte par une réglementation stricte autant au niveau national qu'international avant qu'il soit autorisé sur le marché. Afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, le site pharmaceutique se doit de respecter des réglementations mais également des normalisations. Au cours de la phase de développement d'un médicament dans le cadre des essais cliniques, le site doit s'assurer que les fournisseurs de matières qui le composeront répondent également à ses référentiels mais aussi aux besoins spécifiés pour le produit fini. La gestion des fournisseurs implique la coordination de plusieurs acteurs, et plus particulièrement l'Assurance Qualité Fournisseur qui aura pour responsabilité leur agrément ainsi que celui de leurs matières.

Les fournisseurs, nombreux et soumis à des référentiels variés, distribuent des matières répondant à des spécifications diverses et rigoureuses et ne sont pas seuls ; derrière-eux se trouve toute une chaîne d'approvisionnement. De ce fait, les fournisseurs ont une part de responsabilité dans la production du médicament en veillant à la qualité de leurs matières en informant le site pharmaceutique de tout changement dans la chaîne d'approvisionnement et en contribuant à l'identification des causes en cas d'écart pouvant porter préjudice à la santé du patient.

La gestion des fournisseurs et de ses matières est ainsi un domaine de la qualité. Dès lors, une question clé peut se poser : « Comment gérer l'agrément du couple matière-fournisseur lorsque l'activité de ce dernier échappe au contrôle direct de l'entreprise ? »

Pour répondre à cette question, une première partie sera consacrée aux référentiels applicables à la gestion des fournisseurs sur un site de recherche et développement pharmaceutique. Cette section introduira les différents référentiels et définira l'organisation de ce type d'établissement aussi bien en termes d'activité, de management de la qualité que de ressources mobilisées. Une seconde partie détaillera la gestion des fournisseurs en se concentrant sur les responsabilités du secteur qualité dédié. Elle introduira les différents types de matière soumis à approbation avant de décrire en détail le processus d'approbation d'un couple fournisseur/matière puis son suivi pour assurer le maintien de cette approbation. Pour

finir, une dernière partie portera sur l'application de la gestion des fournisseurs dans le cadre de la production d'un produit clinique fini injectable sur un Site de Recherche et Développement. Cette section développera en premier lieu les composants nécessitant une approbation pour fabriquer un lot clinique de produit fini injectable. Elle exposera ensuite les différents systèmes de gestion informatisés, utilisés par le site de R&D et essentiels à la maîtrise des fournisseurs, avant de conclure sur le système spécifique de gestion des fournisseurs mis en place par le site de R&D et grandement aidé par les systèmes informatisés pour garantir le maintien de l'approbation des matières et des fournisseurs utilisés par le site de R&D.

Cette thèse est le fruit d'une réflexion née de l'expérience pratique au sein de l'industrie pharmaceutique, confrontant théorie et réalité de la gestion qualité des fournisseurs. La complexité des interactions avec ces derniers, les exigences des réglementations strictes, et le rôle crucial du système de management de la qualité ont motivé une exploration approfondie des enjeux de cette activité. Cette démarche s'appuie sur des connaissances personnelles enrichies par une recherche documentaire approfondie dans l'objectif de les consolider et de synthétiser ces enjeux dans cette thèse.

# Partie I : LES REFERENTIELS APPLICABLES A LA GESTION DES FOURNISSEURS

La Normalisation et la Réglementation ont un rôle primordial dans l'harmonisation des pratiques mais également dans la définition d'un cadre commun à l'ensemble des acteurs de l'industrie pharmaceutique.

Le suivi de ces référentiels par les sites de recherche et développement est particulièrement essentiel car ils encadrent non seulement les activités internes, mais aussi les relations avec les fournisseurs. Effectivement, concernant la maîtrise des fournisseurs, la connaissance et l'application de ces normes sont fondamentales. Elles posent les bases pour toutes les étapes clés : de la sélection à l'approbation, jusqu'au suivi continu des fournisseurs, veillant ainsi à la conformité, la qualité et la gestion des risques tout au long du processus.

## 1. Contexte Réglementaire

### 1.1. La Normalisation

La Norme a un caractère volontaire. C'est un document, reconnu et approuvé par des organismes de référence accrédités. Elle est conçue par un comité d'experts reconnus à l'échelon international pour leur compétence, en matière de règles, de lignes directrices ou de caractéristiques, qui encadrent des activités ou leurs résultats, garantissant un niveau d'ordre optimal dans un contexte donné. Une entreprise qui s'y conforme témoigne de son engagement à satisfaire un niveau de qualité et de sécurité renforçant ainsi la confiance des consommateurs. Reposant sur les acquis conjugués de la science, de la technique et de l'expérience elle joue un rôle dans l'harmonisation des pratiques. La normalisation touche tous les types de secteurs et peut être mise en œuvre dans diverses organisations telles que les associations, les entreprises ou les collectivités (1).

L'organisation internationale de normalisation (ISO) réunit les organisations leaders de chaque pays membre pour définir les bonnes pratiques à suivre sur tous les aspects des technologies, du management et de la production, en plus d'optimiser la communication et la coopération internationales entre les pays, les entreprises et les institutions. L'organisme représentant la France est donc l'Association Française de Normalisation (AFNOR). L'ISO édicte des normes sur la santé et la sécurité sur le lieu de travail, sur l'énergie, sur le management environnemental et également sur le management de la qualité, soit l'ISO 9001 (2).

Sans être obligatoire, la Norme ISO 9001 est actuellement la norme la plus utilisée à travers le monde comme outil de management de la qualité au service de la compétitivité et de la performance des organisations pour répondre aux attentes de leurs clients. Cette norme repose ainsi sur 7 principes de la qualité suivants (3) :

- 1 : Orientation du client
- 2 : Leadership
- 3 : Implication du personnel
- 4 : Approche processus
- 5 : Amélioration
- 6 : Prise de décision fondée sur des preuves
- 7 : Gestion des relations avec les parties intéressées

D'autres normes ISO sont applicables et pertinentes pour répondre aux enjeux du secteur pharmaceutique tels que (4) :

- L'ISO 14000 relative au Management Environnemental
- L'ISO 31000 relative au Management du Risque
- L'ISO 15378 qui spécifie les exigences particulières pour l'application de l'ISO 9001 : 2015 en considérant les Bonnes Pratiques de Fabrications (BPF) pour les Articles de Conditionnements Primaires

Généralement, les entreprises du secteur pharmaceutique adoptent les normes ISO pour optimiser leur organisation interne. Mais elles doivent également maîtriser ces différentes normes pour garantir une gestion rigoureuse et efficace des fournisseurs car, pour la majorité, ils ne seront soumis qu'à celles-ci.

Les normes ne sont pas obligatoires et afin de garantir la sécurité de l'utilisateur final, à savoir le patient, il devient nécessaire de faire évoluer les entreprises du secteur pharmaceutique dans un cadre fortement réglementé.

## **1.2. La Réglementation**

Une réglementation pharmaceutique stricte et développée a été mise en place pour assurer la sécurité sanitaire, à la suite des affaires Stalinon, du Thalidomide et du Distilbène. Cette réglementation de l'industrie pharmaceutique concerne toutes les étapes du cycle de vie des médicaments et autres produits pharmaceutiques (1).

Un Règlement contient des exigences techniques auxquelles doit obligatoirement se conformer chaque intervenant agissant au cours du cycle de vie du médicament. Si le référentiel réglementaire est respecté, un agrément peut être délivré par les autorités sanitaires attestant de la conformité aux bonnes pratiques, de la qualité et l'efficacité du médicament ainsi que la sécurité du patient (1).

### **1.2.1. Les Bonnes pratiques de fabrications (BPF)**

Le guide européen des bonnes pratiques de fabrications, « Good Manufacturing Practice », (GMP) est paru en 1989. En 1992, une adaptation française, « Bonnes Pratiques de Fabrications » (BPF) a, de ce fait, été mise en place pour répondre aux besoins et aux spécifications de la France. Ces deux guides sont régulièrement mis à jour pour intégrer de nouvelles exigences réglementaires, scientifiques et techniques (5). La version actuelle en vigueur des Bonnes Pratiques de Fabrications est celle parue en mai 2024 au Bulletin Officiel (6).

Le Guide des BPF est organisé en quatre parties, accompagnées de 20 lignes directrices ou annexes (6) :

- Partie I : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain ;
- Partie II : Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments ;

- Partie III : documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication ;
- Partie IV : guide des bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante.

La partie I traite ainsi des « exigences fondamentales » en neuf chapitres soit : du système qualité pharmaceutique, du personnel, des locaux, du matériel, de la documentation, de la production, du contrôle de la qualité, des activités externalisées, des réclamations, des défauts qualité, des rappels de médicaments et des auto-inspections (6).

Tout établissement pharmaceutique fabricant des médicaments destinés au marché de l'Union Européenne (UE), même s'il est implanté dans une autre région du monde, doit se conformer aux GMP, car il s'agit d'une obligation réglementaire dont l'objectif est d'assurer la sécurité des produits. D'autre part, si les autorités relèvent au cours d'une inspection des non-conformités révélant un non-respect des BPF, des décisions plus ou moins sévères peuvent être prises et cela peut aller de mesures administratives d'avertissement jusqu'à des sanctions (7).

### 1.2.2. Code of Federal Regulations

Pour commercialiser des produits pharmaceutiques aux États-Unis, il faut se conformer au "Code of Federal Regulations Title 21" (21 CFR), géré par la Food and Drug Administration (FDA). Cette réglementation couvre divers aspects de la fabrication, de la distribution et de la sécurité des médicaments. Plus précisément, depuis 1997, la norme 21CFR Part 11 (8) concerne l'utilisation des documents et des signatures électroniques pour la fabrication des produits pharmaceutiques. De plus, les sections 21 CFR Part 210 « current Good Manufacturing Practice (cGMP) In Manufacturing, Processing, Packing, Or Holding Of Drugs; General » et 21 CFR Part 211 « cGMP For Finished Pharmaceuticals » détaillent les bonnes pratiques de fabrication (cGMP) pour les médicaments respectivement en cours de fabrication et les médicaments finis.

Les sites pharmaceutiques de R&D doivent se conformer aux exigences réglementaires. Ce n'est pas le cas pour leurs fournisseurs, particulièrement ceux qui ne produisent pas de matières à visée uniquement pharmaceutique. Dans le cadre de la gestion des fournisseurs, les sites de R&D doivent garantir que l'utilisation d'un fournisseur non certifié par un référentiel réglementaire n'impacte en rien leur propre conformité au référentiel en question.

Cependant, la réglementation établie pour le secteur pharmaceutique, ne suffit pas pour standardiser les pratiques et faciliter la mise sur le marché des médicaments à l'échelle internationale.

### **1.3. Les Lignes Directrices internationales**

La conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use, ICH), est un conseil international qui rassemble les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon, des États-Unis et aujourd'hui d'autres pays. Son objectif est de discuter des aspects scientifiques et techniques des produits de santé et d'harmoniser les dossiers d'enregistrement à l'échelle mondiale afin de garantir la sûreté, l'efficacité et la haute qualité des médicaments enregistrés et maintenus sur le marché de la manière la plus effective tout en respectant des normes élevées. L'ICH a établi une série de guides ou lignes directrices sur différents sujets (guidelines) répartie en 4 catégories (9) :

- Les directives Qualité : ICH Q1 à 14
- Les lignes directrices sur l'Efficacité : ICH E1 à E22
- Les consignes de Sécurité : ICH S1A à ICH S13
- Les lignes directrices Multidisciplinaires : ICH M1 à M15

Ces lignes directrices sont d'importance et sont reprises dans plusieurs documents réglementaires ou applicables à l'industrie pharmaceutique. On en retrouve ainsi plusieurs dans le Common Technical Document (CTD) accord, répondant à l'ICH M4, dont l'objectif est de rassembler toutes les informations sur la qualité, l'innocuité et

l'efficacité des médicaments pour une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Certaines ICH sont également à appliquer dans le cadre des BPF, c'est ainsi le cas de (9):

- L'ICH Q7 : Guides des bonnes pratiques de fabrication des ingrédients pharmaceutiques actifs (partie II des BPF)
- L'ICH Q9 : Gestion des risques liés à la qualité (partie III des BPF)
- L'ICH Q10 : Système Qualité Pharmaceutique (partie III des BPF)

Outre la normalisation, la réglementation et les lignes directrices ICH, il est essentiel de se concentrer spécifiquement sur les exigences relatives aux matières premières et aux produits pharmaceutiques finis, garantissant ainsi leur qualité et leur conformité.

#### **1.4. La pharmacopée**

La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire et scientifique adressé aux professionnels de santé. Ce document définit les critères de pureté des matières premières et des préparations utilisées dans la fabrication des médicaments, en plus des méthodes d'analyse essentielle à leur contrôle (10). La pharmacopée est un référentiel opposable constamment révisé, qui fournit des spécifications sous forme de monographie et faisant foi pour toute substance ou formule répertoriées. Elles satisfont ainsi les besoins des professionnels de santé, des fabricants de médicaments, des responsables de préparations pharmaceutiques, des laboratoires de contrôle qualité, et des autorités compétentes.

Il existe plusieurs pharmacopées dans le monde, dont les trois principales sont :

- La pharmacopée européenne (Ph.Eur), dont la 11ème édition est en vigueur, est établie et publiée par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament & soins de santé (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM). Elle se compose de textes réglementairement applicables à l'ensemble des 38 états membres de l'Union européenne signataires de la Convention relative à l'élaboration de la Ph.Eur. (11).

- The United States Pharmacopeia Convention (USP) soit la pharmacopée américaine
- La Pharmacopée Japonaise (Japanese Pharmacopoeia, JP)

On retrouve de plus petites pharmacopées publiées par différentes autorités dans le monde telle que la Pharmacopée Française (11ème édition actuellement en vigueur) qui complète la Ph.Eur. (12).

Dans un souci de prendre en considération les différences entre toutes ces pharmacopées pouvant nuire au commerce international des produits et considérant que les entreprises sont amenées à en appliquer l'une ou l'autre, l'ICH Q4A suggère une collaboration des différentes autorités des pharmacopées au sein du groupe de discussion sur les pharmacopées (PDG). Ce groupe a pour mission d'harmoniser les pharmacopées en évaluant et recommandant, selon l'ICH Q4B, des textes issus de ces pharmacopées pour qu'ils soient reconnus par chaque autorité réglementaire et utilisés dans les pays liés à l'ICH (9).

## **1.5. Les acteurs principaux dans la réglementation**

Aussi bien au niveau international, européen que national, des réglementations sont mises en place pour assurer la qualité et l'efficacité des produits administrés aux patients et la sécurité de ces derniers. Des acteurs à différentes échelles s'assurent donc de la conformité des différents intervenants aux réglementations applicables.

### **1.5.1. Organisation Mondiale de la Santé**

Au niveau international, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a pour rôle d'élaborer des normes et des standards internationaux, mais également de permettre et d'assurer leur exécution par les États. De ce fait, elle donne aux états membres des recommandations pour renforcer leur système de réglementations des produits médicaux (13) (14).

### 1.5.2. Agence Européenne du médicament

Au niveau européen, « l'Agence européenne du médicament (EMA) est une agence décentralisée de l'Union européenne (UE), responsable de l'évaluation scientifique, de la supervision et du suivi de la sécurité des médicaments » (15) qui a la charge des questions relatives à la réglementation pharmaceutique par l'élaboration de lignes directrices imposées à tout développeur de médicaments souhaitant soumettre une demande d'AMM (16).

### 1.5.3. Les Autorités Sanitaires

Au niveau national, les autorités sanitaires se doivent d'appliquer la réglementation recommandée par l'OMS et si elles appartiennent à un état membre de l'EMA, sont chargées de mettre en œuvre les réglementations européennes en plus de veiller à l'application des réglementations nationales (17).

Les autorités nationales sont chargées de s'assurer que les différents protagonistes dans la santé et dans le milieu pharmaceutique, qui participent à la mise sur le marché de médicament, respectent les différentes réglementations. Les autorités nationales ont également pour tâche, dans le but d'assurer la protection des patients, le suivi des médicaments et des produits pharmaceutiques sur le marché (17).

Pour les sites pharmaceutiques localisés en France, l'autorité sanitaire compétente est l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Mais très souvent des inspecteurs de la FDA, autorité de santé américaine, peuvent se rendre sur site pour vérifier la conformité des activités du site pharmaceutique avec le 21 CFR.

## **2. L'organisation d'un site de recherche et développement dans le cadre de la gestion des fournisseurs**

Pour répondre aux différentes normes de qualité et réglementations un site de Recherche et Développement (R&D) doit mettre en place une organisation optimale pour assurer la maîtrise des fournisseurs. Il est donc important de comprendre les activités spécifiques du site, le rôle du Système de Qualité Pharmaceutique que doit suivre un site de R&D et les secteurs impliqués dans la gestion des fournisseurs.

### **2.1. Les activités sur un site de Recherche et Développement**

Un site de Recherche et Développement (R&D) pharmaceutique est une infrastructure dédiée à la recherche, au développement et la mise sur le marché de nouveaux médicaments. Ces sites jouent un rôle primordial dans l'innovation médicale en alliant : science, technologie et expertise réglementaire (18).

#### **2.1.1. Rôles et objectifs principaux :**

Les sites pharmaceutiques de R&D ont donc pour objectif principal de développer des traitements innovants pour répondre à des besoins médicaux non satisfaits en créant des médicaments pour de nombreuses maladies mais aussi en améliorant les traitements déjà existants.

Pour garantir l'efficacité et la sécurité des molécules candidates à la mise sur le marché, les sites de R&D mènent différents tests tels que les essais précliniques qui sont effectués en laboratoire sur modèles animaux et les essais cliniques qui sont réalisés sur des sujets humains.

Ainsi les activités de recherches et développement de ces établissements pharmaceutiques favorisent les avancées scientifiques majeures visant à réduire, voire

éliminer l'impact de maladies graves, notamment le cancer, les maladies auto-immunes, le diabète ou les maladies cardiovasculaires (18).

### 2.1.2. Les étapes clés du processus R&D :

La recherche et le développement est une phase du cycle de vie du médicament qui implique plusieurs étapes clés pour vérifier son efficacité et prendre connaissance de ses effets secondaires éventuels avant d'obtenir son AMM. Au cours de cette phase de nombreux candidats médicaments sont écartés à la suite d'un rapport bénéfice/risque négatif (voir figure 1).

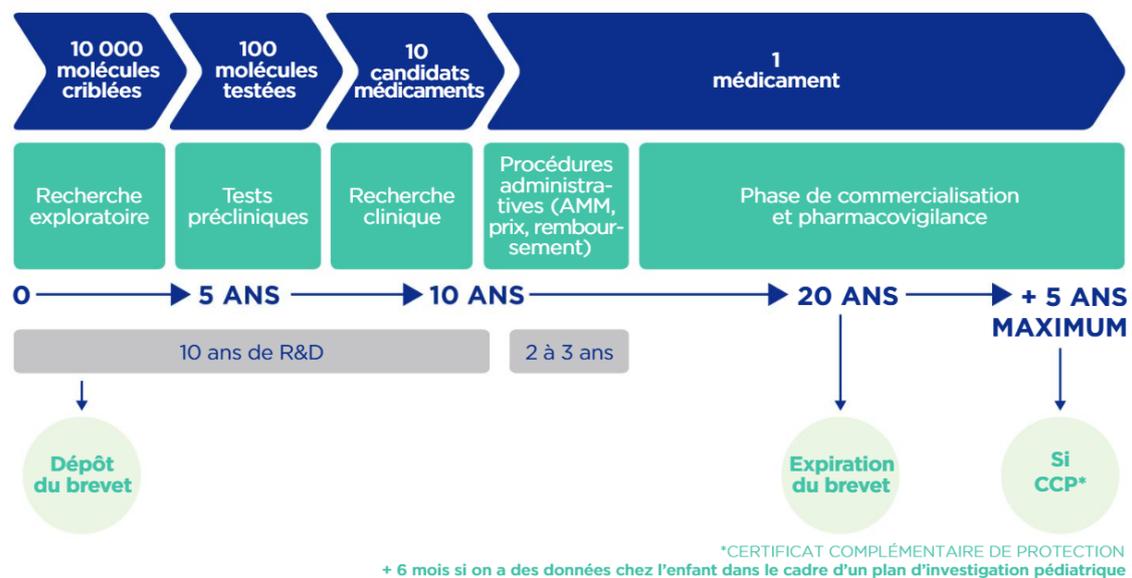


Figure 1 : Cycle de vie du médicament (20)

#### 2.1.2.1. Recherche exploratoire

La recherche exploratoire en pharmacie est la toute première étape. Elle a pour but d'étudier les mécanismes biologiques sous-jacents des maladies afin d'identifier des cibles thérapeutiques spécifiques. Une fois les cibles identifiées, elles sont validées *via* des modèles expérimentaux, cette recherche permet ainsi de proposer des thérapies plus ciblées et efficaces.

Après avoir identifié les cibles thérapeutiques spécifiques, un criblage des molécules qui pourraient devenir le nouveau médicament est effectué. Il consiste en un tri de molécules pour détecter celles dont la structure présente une activité intéressante sur la cible thérapeutique. Généralement sur 10 000 molécules criblés 100 molécules seront sélectionnées (19).

#### 2.1.2.2. *Études précliniques :*

Avant de passer aux essais sur des sujets humains, les candidats médicaments passent par avant tout par une série de tests précliniques. L'étude préclinique va ainsi comprendre (19) :

- Les tests pharmacologiques qui évaluent l'efficacité des candidats médicaments sur des systèmes biologiques tels que des systèmes moléculaires inertes, des cellules, des tissus et des animaux.
- Les tests toxicologiques qui évaluent le risque d'effets secondaires des candidats médicaments
- Les tests pharmacocinétiques qui analysent le comportement des candidats médicaments dans l'organisme soit leur absorption, leur métabolisme, leur distribution et leur élimination.

Sur 100 molécules testées en phases précliniques, seules une dizaine en moyenne entre dans le processus d'essais clinique (19).

#### 2.1.2.3. *Essais cliniques :*

Les études cliniques sont réalisées en hôpital par les investigateurs (médecins experts) mais en collaboration avec le site pharmaceutique ayant développé le candidat médicament. Ces études se déroulent en trois parties sur des hommes, tout en respectant les Bonnes Pratiques Cliniques (19) :

- Phase 1 : qui consiste en la détermination de la dose maximale tolérée sur des volontaires sains.

- Phase 2 : qui consiste en la détermination de la dose efficace sur un petit groupe de patients pour déterminer la dose optimale.
- Phase 3 : qui consiste à montrer l'efficacité du candidat médicament par rapport à des traitements déjà existants ou placebos sur un large échantillon de patients.

En général sur les 10 candidats médicaments arrivés à cette étape un seul est sélectionné et pourra entamer les procédures administratives (AMM, détermination du prix et du remboursement) en vue de sa commercialisation (19).

#### *2.1.2.4. Développement Pharmaceutique & Industriel*

En amont puis en parallèle des essais cliniques les sites de R&D débutent le développement pharmaceutique et industriel des médicaments. C'est à partir de cette étape que les sites pharmaceutiques ont l'obligation de se conformer aux BPF, à la norme ISO 9001, même si la partie II des BPF (ICH Q7), relatives aux substances actives, s'applique dès leur synthèse.

Durant cette phase clé, les sites développent les lots prévus pour les essais cliniques. Ces lots cliniques, habituellement en quantités limitées, doivent être produits dans des conditions strictement contrôlées pour garantir leur conformité aux exigences réglementaires et scientifiques. D'autre part, cette étape marque aussi le début de l'établissement des processus industriels, de la validation des méthodes analytiques, sans oublier, la documentation nécessaire pour assurer la traçabilité et la qualité des lots cliniques. C'est donc au cours du développement pharmaceutique et industriel que, conformément aux BPF, la gestion des fournisseurs et de leurs matières doit commencer pour se poursuivre tout au long du cycle de vie du médicament

#### 2.1.3. Approbation réglementaire

Au cours de cette étape les résultats de tous les essais sont présentés aux autorités réglementaires telle que la FDA, l'EMA ou l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) pour AMM (18).

#### 2.1.4. Défis et enjeux :

La R&D est un secteur de l'industrie pharmaceutiques qui se confronte à plusieurs défis (18) :

- Les coûts et les délais : en effet la recherche pharmaceutique est longue (plusieurs années) et coûteuse. En moyenne, sur 10 000 candidats, seul 1 médicament atteint le marché.
- Les normes éthiques : des principes éthiques sont à respecter tout au long des études précliniques et cliniques comme le consentement éclairé et la sécurité des patients.
- Des réglementations strictes : les établissements pharmaceutiques doivent se conformer aux exigences des autorités sanitaires. En effet, en matière d'essai clinique, les industriels doivent appliquer les Bonne Pratiques Cliniques, comme expliqué en partie I.3.1.2.4 les Bonne Pratiques de Fabrication.
- Une pression pour l'innovation : car l'intégration des technologies telles que l'intelligence artificielle et le big data permettent d'accélérer et d'optimiser le processus.

#### 2.1.5. Un Impact mondial :

En prenant en compte les points précédents, les sites de R&D pharmaceutiques ont un rôle essentiel et conduisent (18) :

- à des avancées médicales significatives pour améliorer la santé mondiale,
- à des réponses rapides aux crises sanitaires,
- à une croissance économique en stimulant l'innovation technologique.

Pour répondre aux défis et enjeux et assurer un impact favorable au niveau mondial les sites de R&D doivent mettre en place un système de management de la qualité pharmaceutique robuste.

## **2.2. Le système Qualité Pharmaceutique applicable au site de recherche et développement**

Afin de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament en amont de son AMM, les sites de R&D pharmaceutiques sont impliqués dans la Qualité. L'objectif principal est de sécuriser la prise en charge du patient.

La gestion de la qualité englobe, selon le Chapitre 1 en partie I des BPF, « tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit ». Cette démarche a pour objectif de réduire les erreurs et les dysfonctionnements, d'analyser les risques et d'améliorer de façon continue la qualité. Pour atteindre cet objectif, un système de management de qualité (SMQ) pharmaceutique est nécessaire à l'entreprise. Pour fonctionner correctement celui-ci doit :

- respecter les BPF, les 7 principes de la qualité définis dans la norme ISO 9001 et la gestion du risque qualité (ICH Q9),
- bénéficier d'une documentation complète,
- appliquer une surveillance de son efficacité,
- installer du personnel compétent et en nombre suffisant à chaque poste du système qualité pharmaceutique,
- posséder des locaux, matériels et installations adéquats et suffisants.

Pour ce faire, le SMQ suit toutes les réglementations et normalisations introduites dans les précédentes parties soit les BPF, les ICH, les normes ISO mais peut se baser également sur les Bonnes Pratiques de Laboratoires et Cliniques.

Le SMQ est sous la responsabilité finale de la direction qui doit assurer l'engagement du personnel ; en parallèle, la Production, le Contrôle Qualité et l'Assurance Qualité (les trois principaux secteurs) veillent également à son bon fonctionnement.

Dans le cadre de la gestion des fournisseurs le SMQ doit garantir que des dispositions sont en place :

- pour que la fabrication, l'approvisionnement, le stockage, le contrôle et l'utilisation de toutes matières soient conformes aux réglementations et normes,
- pour l'approbation et le suivi des fournisseurs.

Pour veiller à ce que le site de R&D assure une gestion des fournisseurs optimale en respectant son SMQ, plusieurs secteurs doivent s'impliquer, avec chacun leur expertise.

### 2.3. Les secteurs en charge de la gestion des fournisseurs

Dans le cadre de la gestion des fournisseurs, plusieurs secteurs, appartenant à des domaines d'activités différents, interviennent au cours des diverses étapes du développement d'un médicament (voir figure 2).

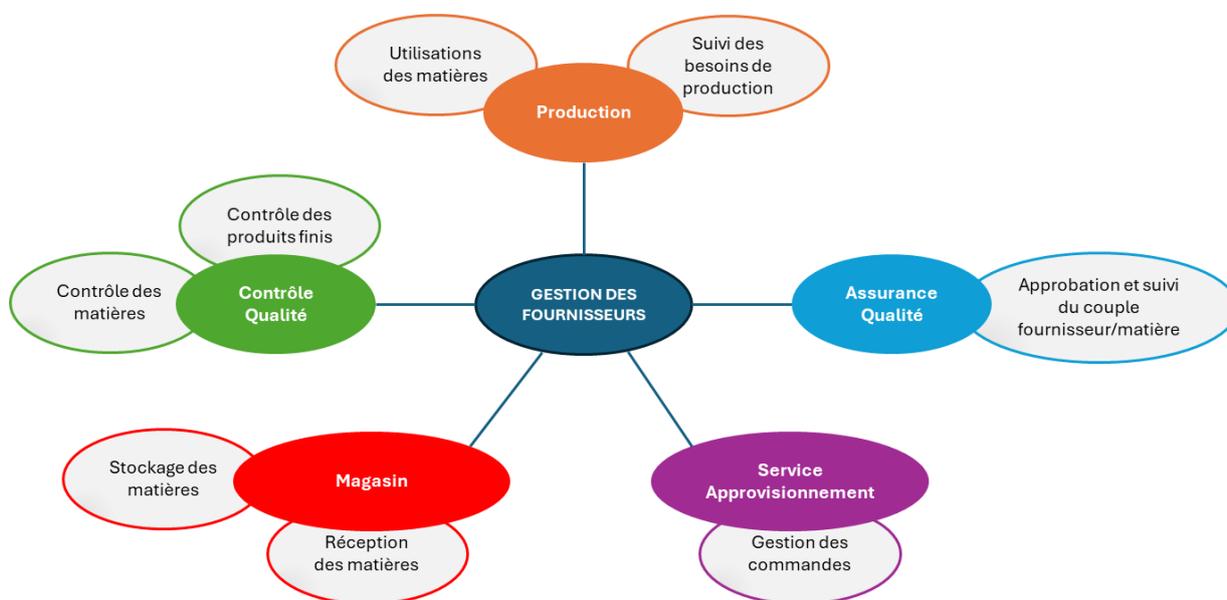


Figure 2 : Les secteurs en charge de la gestion des fournisseurs

#### 2.3.1. L'Assurance Qualité

L'Assurance Qualité (AQ) agit à plusieurs stades du développement pharmaceutique et industriel du produit de santé, comme au cours de la réception, des analyses, de la production, du conditionnement et de la libération.

L'AQ veille à la qualité des processus de développement des produits par le biais d'une identification et d'une correction proactive d'éventuels écarts grâce à un SMQ performant. De plus, l'AQ garantit, la conformité aux réglementations

pharmaceutiques, aux normes ISO, aux procédures internes, en plus de satisfaire les exigences clients.

Dans ce cadre, l'AQ vise à mettre en place des processus techniques et de gestion pour contrôler et améliorer la qualité des produits. Une fois ces processus déployés, l'AQ applique une démarche d'amélioration continue, axée sur le maintien et l'optimisation des standards de qualité, afin de renforcer la compétitivité et la rentabilité de l'organisation.

Le périmètre de l'AQ étant large, ce secteur peut être divisé en plusieurs services parmi lesquelles figure l'Assurance Qualité Fournisseur (AQF). L'AQF représente, au sein du département qualité, le service en charge de la gestion des fournisseurs. Son rôle est d'assurer la maîtrise des fournisseurs et des composants utilisés dans les procédés de fabrication, conformément aux BPF, en les approuvant et en garantissant un suivi rigoureux. De ce fait, pour répondre à cet objectif, l'AQF :

- supervise l'évaluation des fournisseurs et leurs matières,
- établit le programme d'audit annuel,
- coordonne la mise en place de cahier des charges avec les fournisseurs,
- approuve la documentation et les données présentes dans les systèmes informatisés liées à la gestion des fournisseurs et veille à leur mise à jour régulière,
- met à jour les listes des fournisseurs approuvés,
- supervise les événements qualité matières, les Change Control fournisseurs ou interne et les réclamations.

L'AQF n'est pas l'unique service en charge de la gestion des fournisseurs et des composants utilisées dans le processus de fabrication. En effet, il travaille en étroite collaboration avec d'autres services, exerçant des responsabilités spécifiques, pour veiller à la conformité des fournisseurs et des matières.

### 2.3.2. La Production

Le secteur de la production, en charge de la fabrication, doit suivre des procédures bien définies pour répondre au BPF et au SMQ et afin d'obtenir des produits de la qualité requise et conformes à leurs spécifications (6).

Pour répondre aux exigences des BPF, le secteur de la production participe à plusieurs activités clés que sont les opérations de fabrication, de conditionnement et étiquetage. Les missions principales du secteur de la production comprennent (6) :

- le maintien de la propreté afin de prévenir tout risque de contamination,
- la prévention des contaminations croisées pendant les différentes étapes de fabrication,
- la gestion des produits intermédiaires et en vrac en assurant un stockage conforme et une manipulation appropriée de ces produits au cours de la production,
- la validation des méthodes et procédés et modifications importantes (équipement ou produit) avant leur mise en œuvre,
- les contrôles en cours de fabrication et de l'environnement, pour s'assurer de la conformité des procédés et de l'environnement de production,
- la gestion des non-conformités en identifiant, documentant et traitant efficacement les écarts observés afin de réduire leur impact sur la qualité des produits,
- la mise à jour du dossier de lot pour garantir la traçabilité et le respect des exigences réglementaires.

Dans le cadre de la gestion des fournisseurs, la production est responsable de la recherche et de la sélection des nouveaux articles nécessaires à la fabrication. Avant toute utilisation de composants, la production doit également s'assurer que tous les achats sont réalisés auprès de fournisseurs agréés. Si l'article est déjà approuvé et utilisé sur le site de R&D, la production a pour responsabilité de communiquer ses besoins au service d'approvisionnement afin que celui-ci puisse initier une commande.

La production collabore étroitement avec l'AQF, en particulier lors de la sélection des fournisseurs, en lui communiquant les requis nécessaires à l'utilisation de la matière afin que celui-ci puisse commencer la démarche d'agrément de la matière voire du fournisseur. Cette coopération garantit ainsi que seules des matières conformes aux critères internes et aux normes qualité sont utilisées au cours de la fabrication. En cas de déviation détectée durant la production, si la cause de cette déviation est liée à l'un des composants, la production doit alors initier une réclamation.

### 2.3.3. Le Service d'Approvisionnement

Le service d'approvisionnement a une fonction cruciale dans le bon fonctionnement des activités de R&D en assurant la disponibilité des articles nécessaires à la fabrication. En fonction des besoins identifiés par la production, ce service peut opter pour des articles standard disponibles dans les catalogues des fournisseurs ou pour des articles sur mesure, spécialement conçus pour répondre aux exigences spécifiques du site de R&D. Pour les produits personnalisés, qui ne figurent pas dans les catalogues habituels, le service d'approvisionnement doit collaborer étroitement avec les fournisseurs pour établir des devis précis.

De ce fait, il doit faire preuve de vigilance et d'anticipation afin d'identifier et de prévoir les besoins liés aux matières dont le stock commence à s'épuiser, ainsi que les besoins propres à des projets spécifiques. Cette démarche repose notamment sur des échanges réguliers lors de réunions de coordination interservices.

Le service d'approvisionnement assure la gestion et le suivi des commandes par l'intermédiaire d'un système de gestion informatique dédié (détaillé plus tard, en partie III.2.1.) Il est donc responsable de l'enregistrement des nouveaux articles sélectionnés dans ce système de gestion, que l'AQF a la charge d'approuver par la suite. Ainsi, l'AQF et le service d'approvisionnement doivent coopérer pour garantir que les informations recueillies par chacun soient cohérentes et conformes aux besoins spécifiés ainsi qu'aux réglementations applicables aux articles.

### 2.3.4. Le contrôle Qualité

Le contrôle qualité (CQ) consiste à vérifier si un produit est en adéquation avec les exigences établies par l'entreprise ou aux référentiels applicables, en effectuant une série de tests. Les exigences contrôlées peuvent être aussi bien celles de la pharmacopée que les spécifications internes ou fournisseurs. Le CQ applique une série de procédures et de mesures systématiques grâce à des outils et des techniques permettant d'identifier et de corriger les défauts ou les divergences du processus de production ou de livraison (20).

Le contrôle qualité peut s'effectuer tout au long de la production, soit par (20) :

- le contrôle des matières premières et fournitures avant leur utilisation en production,
- des contrôles en cours de production (In process Control, IPC) à chaque étape de la fabrication,
- le contrôle final sur les Produits Finis (PF).

Le service de CQ a pour mission l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse. Cette analyse est réalisée grâce à des tests physiques, chimiques et microbiologiques au cours de la production, en plus de tests de stabilité, de pureté et sur le potentiel thérapeutique une fois le PF fabriqué. En dehors des activités de laboratoire, il participe ainsi à toutes les décisions impactant la qualité du produit. Une indépendance de ce secteur envers la production est donc fondamentale à son bon fonctionnement.

Dans le contexte de la gestion des fournisseurs, le CQ est ainsi responsable de l'analyse et de la libération des articles pour utilisation, tout en définissant la stratégie de contrôle de ces matières selon les normes locales et internationales applicables, en particulier : les monographies de la Ph.Eur. ou de l'USP.

Ce service fonctionne également en étroite collaboration avec l'AQF. Si la cause principale des résultats hors spécifications (Out of Specification, OOS) et résultats hors tendance (Out of Tendence, OOT) est liée aux composants fournis, le CQ doit ouvrir une réclamation qui sera ensuite traitées par l'AQF. De plus, ces deux services doivent assurer une veille réglementaire permanente pour déterminer, en cas de nouveaux requis analytiques (qu'ils soient imposés par des évolutions réglementaires ou des normes internationales), si le fournisseur est en mesure d'effectuer de nouveaux tests analytiques pour y répondre ou si ces tests doivent être mis en place sur le site.

#### 2.3.5. Magasin

Le Magasin a en charge la réception physique et informatique des marchandises et veille à leur stockage selon la réglementation, les normes requises et les procédures

du site. Cela inclut divers articles dont l'utilisation peut être soumise aux BPF (matières premières, excipients, articles de conditionnement, consommables), les articles d'entretiens ou simplement techniques (non spécifiques aux BPF tels que les équipements de protection individuel). Au cours de la réception, le magasin enregistre dans le système de gestion informatique dédié (détaillé en partie III.2.1.), les quantités réceptionnées par article, les dates de livraison. Puis il s'assure que les articles sont stockés dans les conditions préconisées par le fournisseur pour préserver leur qualité.

En plus de la réception, le magasin est en charge de l'inspection des marchandises :

- il s'assure que la liste et la quantité d'articles livrée concordent avec la commande initiale,
- il vérifie l'état général de la marchandise et l'intégrité du système de fermeture,
- il contrôle les documents accompagnant les marchandises à la réception et alerte les services concernés en cas de documents manquants.

Une véritable coordination est attendue entre le Magasin et l'AQF. En cas de marchandise livrée en mauvais état, le magasin informe l'AQF pour engager une réclamation auprès du fournisseur. D'autre part, à chaque livraison, le magasin doit vérifier si les conditionnements des articles reçus sont conformes aux spécifications approuvées par l'AQF.

Ce processus rigoureux garantit la conformité des marchandises réceptionnées, leur traçabilité et leur disponibilité pour les besoins de production.

### 2.3.1. Une collaboration multidisciplinaire :

Comme expliqué dans les différentes sous-parties de la partie I.3.3., la gestion des fournisseurs et des matières requiert une coopération entre les services concernés. Chaque service peut apporter son expertise quant à la gestion du fournisseur et ses matières. Pour garantir une coordination optimale, des réunions régulières et multiservices doivent être organisées. Ces échanges permettent d'assurer un suivi global des fournisseurs et des matières, aussi bien lors de leur sélection, que de leur approbation et lors de la définition des actions nécessaires à mettre en œuvre par chaque service pour leur utilisation. Ces points traitent également des notifications de

changement fournisseurs, des déviations détectées par chaque service et dont l'origine est la matière, de l'évaluation de la performance du fournisseur et de la veille réglementaire et documentaire. L'objectif est de faciliter la communication pour que chaque service puisse communiquer les impacts potentiels que la gestion des fournisseurs peut avoir sur leur activité.

Cette approche collaborative vise à maintenir un haut niveau de qualité et de conformité des différents composants utilisés au cours du procédé de fabrication.

### **3. Conclusion :**

En conclusion, la gestion des fournisseurs sur un site de R&D repose sur une maîtrise rigoureuse des référentiels, tels que les normes ISO, les BPF la pharmacopée et autres cadres réglementaires, qui encadrent les activités du site et le SMQ. Ce qui nécessite une collaboration étroite entre les différents secteurs concernés pour y répondre au mieux. Cette base solide est cruciale pour aborder, dans la partie suivante, la gestion des fournisseurs et de leurs matières par l'Assurance Qualité Fournisseur, service qui a un rôle important pour approuver l'utilisation, par un site pharmaceutique, des matières dans le processus de fabrication d'un produit fini.

## Partie II La gestion des fournisseurs

La gestion des fournisseurs est un processus clé de la qualité qui permet de garantir que les matières livrées par un fournisseur sont conformes aux exigences du site pharmaceutique. Comme détaillé dans la partie I.3.3.1, ce rôle revient en partie à l'Assurance qualité Fournisseur. Ce service comporte deux activités importantes dans la gestion des fournisseurs : l'approbation du fournisseur et de ses matières qui comporte plusieurs étapes, puis leur suivi tout au long de leur utilisation (voir annexe 1). Cette partie met en valeur ces deux activités dont les principes sont communs à tout type de site pharmaceutique. Toutefois, avant d'entrer dans les détails de ces missions, cette partie définit les différents types de matière nécessitant un suivi conforme aux BPF, par conséquent un suivi par l'AQF, mais aussi, l'étape de sélection, qui, même si elle n'est pas entièrement à la charge du CQ est une phase primordiale pour l'obtention et l'utilisation de nouvelles matières.

### **1. Les matières impliquées dans la production d'un médicament**

D'après les BPF, le produit fini est le « médicament qui a subi tous les stades de la fabrication, y compris le conditionnement ». Celui-ci est fabriqué à partir de matières, qui, selon les BPF est un « terme général utilisé pour désigner les matières premières (matières premières de départ, réactifs, solvants), les adjuvants de procédé, les intermédiaires, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage ». De cette manière, plusieurs types de matières sont à prendre en compte au cours de la fabrication d'un médicament et peuvent jouer un rôle jusqu'à leur élimination chez le patient. Ces différentes matières nécessitent donc une attention particulière car elles influent à la fois sur la qualité et l'efficacité du médicament et sur la sécurité du patient.

#### **1.1. Matières Premières :**

Selon l'annexe 2 des BPF, on entend par matière première (MP) « toute substance utilisée dans la fabrication d'un médicament, à l'exclusion des articles de conditionnement ». Parmi les matières premières nous retrouvons principalement les substances actives et les excipients (6).

### 1.1.1. Les substances Actives

La substance active (ou Active Pharmaceutical Ingredient, API, en anglais) est décrite dans l'annexe 2 des BPF comme « toute substance ou mélange de substances destinés à être utilisés pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'ils sont utilisés dans la production d'un médicament, deviennent un principe actif du médicament. De telles substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, le traitement, l'atténuation ou la prévention des maladies, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps » (6).

### 1.1.2. Les Excipients

Les Excipients sont définis par l'article L. 5138-2 2 « comme tout composant d'un médicament autre qu'une substance active et que les matériaux d'emballage ». A l'inverse de la substance active, l'excipient est une substance inactive constituant le médicament (21), mais qui a plusieurs rôles au sein du médicament tels que permettre la préparation du médicament, sa conservation (22), ou améliorer son apparence, son goût, véhiculer l'API dans l'organisme et ajuster sa biodisponibilité (21).

## 1.2. Les Articles de Conditionnement

Si on se réfère aux BPF, les articles de conditionnement (ADC) représentent « tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition ». Bien que parmi les ADC, plusieurs n'entrent pas directement en contact avec la substance active ni les excipients, les ADC

nécessitent un suivi par l'AQF. Effectivement, ils peuvent influencer les conditions de stockage et donc impacter la stabilité du produit fini. De plus, ils ont aussi une importance dans l'identification du produit fini évitant les risques de mésusage.

On distingue parmi eux :

- Les Articles de Conditionnements Primaires (ADC I<sup>R</sup>) : d'après le chapitre 3.35.1 de l'ISO 15378, ce sont des « articles d'emballage utilisés pour l'emballage pharmaceutique et enfermés de manière étanche, ou utilisés pour une administration de dose et destinés à avoir un contact direct avec le médicament ». Les ADC I<sup>R</sup> peuvent être par exemples des récipients, des ampoules, des seringues, des bouchons (23).
- Les Articles de Conditionnements Secondaires (ADC II<sup>R</sup>) : d'après le chapitre 3.35.1 de l'ISO 15378, ce sont les « autres articles d'emballage non en contact direct avec le médicament ». On retrouve parmi eux « les cartons imprimés ou non, les étiquettes ou notices (ou encarts extérieurs), les suremballages, les récipients de transit tels que des boîtes pliantes » (23).
- Les Articles de Conditionnements Tertiaires (ADC III<sup>R</sup>) : qui rassemblent plusieurs ADC II<sup>R</sup> pour constituer une unité de charge plus volumineuse. C'est le cas des palettes ou des conteneurs. Ce type conditionnement est primordial pour le transport et le stockage du PF (24).

### **1.3. Les consommables :**

On définit comme matières et fournitures consommables des objets ou des substances à usage unique ou de courte durée, et qui contribuent au traitement, à la fabrication ou à l'exploitation, sans se retrouver dans la composition finale des produits fabriqués (25).

Les consommables sont divers et variés certains sont spécifiques à une utilisation en laboratoire et d'autres en production. Ce type de matière comprend entre autres : les Equipements de Protection Individuels (gants, vêtements pour salle propre, surchausses, lunette de protection...), du matériel de nettoyage ou de validation de

nettoyage (balais, lingettes, écouvillons) (26), des filtres ou autre matériel de filtration, des plats, des sachets, des lames microscopiques.

Comme expliqué en partie II.1 toutes ces matières peuvent être utilisées dans le procédé de fabrication. Cependant, chaque matière comporte des spécificités adaptées à un ou plusieurs types de procédés de fabrication, d'administration, de libération ou de patient par exemple. De même, elles peuvent interagir avec d'autres composants du produit fini. Une sélection rigoureuse de la matière est donc nécessaire en fonction de leur utilisation et de leurs spécifications.

## **2. Sélection de fournisseurs**

Avant de commencer à choisir un fournisseur les besoins doivent être identifiés. Les exigences et les spécifications exactes du nouveau composant pour répondre à celles du produit fini vont devoir être définies. Au cours de cette étape une équipe pluridisciplinaire, souvent composé d'un responsable de production, de la qualité et de temps en temps du service achat, va prendre en compte plusieurs paramètres techniques qui peuvent varier en fonction du type de composant (ADC, MP...) et qui peuvent être :

- la conformité aux différentes pharmacopées en fonction du marché visé pour la vente du PF,
- les qualités spécifiques du produit afin d'établir les spécifications techniques auxquelles doit se conformer le produit : aussi bien au niveau microbiologique, que l'aspect,
- le type de conditionnement en fonction de la quantité voulue, et de la protection de la matière première attendue,
- le type d'emballage,
- les conditions de stockages et la durée limite de conservation.

Au cours de l'énoncé du besoin, les exigences économiques peuvent être également définies afin d'identifier un ordre de prix attendu en prenant en compte, en plus : le

coût du transport, les délais de livraisons et la quantité livrable. Une autre exigence importante à statuer est le type de réglementation suivi par les fournisseurs potentiels. En effet en fonction de la matière, de son utilisation et de sa criticité, le fournisseur doit être certifié par différentes normes ISO voire respecter les BPF.

Ensuite, va avoir lieu la recherche de fournisseur potentiel répondant aux différents critères vus dans le paragraphe précédent.

Aujourd'hui le nombre de fournisseurs sur le marché est en constante augmentation, la priorité est d'avoir un partenaire qui reste fidèle à ses engagements, valorise la qualité avant le profit, conscient des enjeux de sa contribution, expérimenté dans son secteur, saisissant parfaitement le besoin exprimé. Le Donneur d'Ordre (DO), c'est-à-dire le client (dans ce contexte le site pharmaceutique), va devoir identifier ainsi un fournisseur qui réponde aux normes de qualité, de coût et de délai requis.

Tout d'abord la sélection va se porter sur les fournisseurs déjà utilisés sur le site pour éviter les dépenses liées à la prospection sur le marché et l'approbation de nouveaux fournisseurs. Par ailleurs, leur performance a déjà été évaluée, le DO a déjà connaissance de leur mode de fonctionnement et un cahier des charges est déjà en place. Si aucun collaborateur existant ne répond aux spécifications établies, la prospection va s'étendre à de nouveaux fournisseurs en suivant les critères cités aux cours de l'énoncé des besoins (second paragraphe).

Une fois le fournisseur sélectionné, et par conséquent sa ou ses matières, l'AQF prend le relais dans le cadre de son approbation.

### **3. Approbation du couple fournisseur/matière**

Une fois le fournisseur sélectionné, l'étape suivante est sa qualification, autrement appelée l'approbation ou agrément du fournisseur. Selon les BPF, ce processus est « conçu pour garantir l'adéquation des fournisseurs ». Il consiste ainsi en une validation par l'AQF de la capacité des fournisseurs à livrer de manière répétée et fiable une matière conforme aux spécifications établies. L'approbation d'un fournisseur est obligatoire avant de pouvoir utiliser ses matières. D'autre part, en plus des

fournisseurs, toute matière doit être agréée avant d'être utilisée en routine. Un travail important est donc à mener par l'AQF pour récupérer ou mettre en place les éléments permettant d'agréer le fournisseur et les matières. Cette approbation va donc nécessiter en premier lieu la collecte de la documentation spécifique au fournisseur et à la matière, suivie d'un audit du fournisseur, pour finir par la mise en place d'un cahier charges.

### **3.1. Questionnaire d'évaluation préliminaire**

Lors de la sélection d'un nouveau fournisseur, un questionnaire d'évaluation préliminaire lui sera envoyé. Ce questionnaire est une première évaluation pour appréhender son système et ses pratiques qualité (voir annexe 1). C'est à cette étape que l'AQF commence à apporter son expertise.

Dans ce questionnaire, le fournisseur renseigne les coordonnées générales sur son entreprise telles que son adresse, les différents contacts, ses valeurs financières, juridiques ou humaines mais aussi le secteur d'activité de l'entreprise, les produits fabriqués et son organisation interne. Au niveau organisationnel le questionnaire se penche davantage sur le système Qualité, en se renseignant sur la politique qualité de l'entreprise, les différentes accréditations et certifications par des organismes extérieurs. Même si ces aspects ont été étudiés par le comité participant à la sélection du fournisseur, l'AQF aura un premier regard sur les différentes réglementations (GMP...) et/ou normes suivies par le fournisseur sélectionné mais aussi par l'organisation du département qualité, ses responsables, les types de contrôle qualité effectués par le fournisseur (IPC, Finaux) tout au long du process de fabrication. Cet audit postal permettra de mettre en évidence le système de gestion de la qualité, en amont d'un véritable audit ou de la mise en place d'un cahier des charges. Le fournisseur précisera comment il assure la traçabilité de ces produits, s'il dispose d'un système de maîtrise documentaire, de traitement des non-conformités, des

modifications (change control), des réclamations clients, de traitement des données hors spécifications. Par ce questionnaire, le fournisseur s'engagera à informer le donneur d'ordre dans le cadre de changements et à établir un cahier des charges avec celui-ci.

A la réception de ce questionnaire et après vérification, l'AQF donnera son accord pour l'approbation du fournisseur. Si les réponses ne lui paraissent pas satisfaisantes, une nouvelle sélection du fournisseur sera à effectuer.

Si, pour un fournisseur déjà agréé la sélection concerne une nouvelle matière, il n'est pas nécessaire de renvoyer une nouvelle fois ce questionnaire.

La suite de l'approbation dépendra du type de matière proposée par le fournisseur.

### **3.2. Dossier Qualité Matière**

En plus du questionnaire d'évaluation préliminaire que le fournisseur doit compléter pour que le DO prenne connaissance de son organisation, de ses activités et des différents référentiels suivis, l'AQF transmet au fournisseur un Dossier Qualité Matière pour obtenir des informations spécifiques à la matière sélectionnée (voir annexe 1).

Ce dossier qualité matière permet d'obtenir une première vue d'ensemble sur :

- La description de la matière (Désignation, référence et CAS Number si c'est une matière d'origine chimique) ;
- Les coordonnées du fournisseur et du fabricant ;
- Les origines de la matière (synthétique, végétale, animale, humaine) et des informations plus détaillées sur l'origine, telle que la localisation de la source ;
- La présence de solvants résiduels et d'impuretés élémentaires ;
- La présence de substances Carcinogènes, Mutagènes ou Toxiques pour la reproduction (CMR) ;
- L'utilisation ou non d'Organisme Génétiquement Modifiés (OGM) au cours de la production ;
- La présence de composants allergéniques ;
- La présence de nanoparticules ;

Ce Dossier Qualité Matière a pour but de collecter toutes informations sur la matière sélectionnée. Par la suite, les données obtenues permettent de déterminer les requis spécifiques pour l'approbation de la matière et ainsi définir la documentation qualité et réglementaire appropriée à récupérer auprès du fournisseur.

### **3.3. Documentation Qualité fournisseur**

Dans le cadre de l'agrément d'un fournisseur ou d'une matière, l'AQF doit s'assurer que le fournisseur respecte les normes et réglementations qui lui sont applicables. Pour cela, il doit obtenir des certificats attestant de leur conformité. Ces documents garantissent la qualité des matières, réduisent les risques associés à la qualité et renforcent la confiance dans le fournisseur.

#### **3.3.1. Certificat ISO**

Pour commercialiser leur produit et convaincre de potentiels clients dans un gage de confiance, beaucoup de fournisseurs ont tendance à se conformer à des normes ISO pour obtenir des certifications. De ce fait, ces certifications, relèvent d'une démarche volontaire des fournisseurs, leur permettant d'assurer la fiabilité de leurs produits, leur compétitivité, d'accéder aux marchés locaux et internationaux, tout en garantissant la sécurité des utilisateurs finaux(27) (28) soit les patients.

La certification est l'« assurance écrite (sous la forme d'un certificat) donnée par un tiers qu'un produit, service ou système donné est conforme à des exigences spécifiques ».Les certifications sont délivrés par des organismes de référence accrédités, c'est-à-dire reconnus comme agissant conformément aux normes internationales par un organisme indépendant(29). En France, dans le cadre de l'ISO 9001, nous pouvons en comptabiliser une trentaine accrédités par le COFRAC (Comité Français d'Accréditation) (30).

Dans le cadre de l'approbation des fournisseurs au sein de l'industrie pharmaceutique le donneur d'ordre s'oriente principalement vers les fournisseurs certifiés pour s'assurer de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité des matières commandées. Les certificats ISO, si applicables, feront donc partie des documents à récupérer auprès du fournisseur et peuvent concerner, parmi d'autre : l'ISO 9001 et l'ISO 15378.

La durée de validité des certifications ISO est généralement de trois ans à partir de la date d'obtention du certificat. L'AQ devra assurer un suivi du fournisseur après approbation pour s'assurer que sa certification est bien maintenue suite à un audit de renouvellement par l'organisme accrédité (31) (32).

### 3.3.2. Certificat des Bonnes Pratiques de Fabrication :

Suivant l'article 111 de la directive 2004/27/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004, une inspection d'un fabricant est réalisée par l'autorité nationale compétente si l'une de ses matières premières fait l'objet d'une monographie de la Ph.Eur. Suite à l'inspection, selon le point 5 de l'article 111, « si l'inspection aboutit à la conclusion que ce fabricant respecte les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication prévues par la législation communautaire », ce Certificat BPF est par la suite enregistré dans EudraGMP, une banque de données communautaire, tenue par l'Agence Européenne (33).

Le certificat BPF est divisé en deux partis (34) (35) :

- La première partie référence :
  - o le nom et l'adresse du fabricant,
  - o le numéro d'autorisation d'ouverture,
  - o la date de la dernière inspection de l'établissement,
  - o la durée de validité de la certification BPF, soit 3 ans après la dernière inspection.
- La deuxième partie correspond au champ d'application soit Médicament à usage humain ou Produit Médical Expérimental à usage Humain. On y retrouve :

- Les opérations de fabrications menées sur l'API, le produit pharmaceutique mais aussi sur toute autre Matière Première à Usage Pharmaceutique (MPUP) et qui peuvent être : la production, la stérilisation, le conditionnement, les analyses.
- Toute restriction ou remarque relative au champ d'application du certificat.

Ainsi, l'AQF devra obtenir du fournisseur un certificat BPF du fabricant pour toute MPUP faisant l'objet d'une monographie de la Ph.Eur., surtout dans le cadre des substances actives. Cependant il est à noter que beaucoup de fournisseurs ne possèdent pas de certification GMP, même si celle-ci est fortement recommandée. Dans ce cadre, il est essentiel de privilégier des fournisseurs certifiés selon des normes de qualité reconnues. Une évaluation approfondie devra tout de même être réalisée pour s'assurer que le fournisseur respecte les standards requis.

### 3.3.3. Certificat EXCiPACT

Les excipients d'ordre pharmaceutique doivent garantir une qualité élevée et constante pour veiller à la sécurité des patients. Dans ce cadre, des experts du secteur ont élaboré, en 2012, la norme EXCiPACT, spécifique aux excipients qui prend en compte les BPF et les bonnes pratiques de distribution (BPD), en les harmonisant aux exigences de la norme ISO 9001 (36).

Les fabricants ou fournisseurs peuvent faire valoir la qualité de leurs excipients en suivant le programme de certification EXCiPACT, reconnu à l'international. De ce fait, cette certification assure une transparence et une sécurité renforcée dans la production pharmaceutique, ainsi qu'un gage de qualité des excipients sur l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement(36).

A la demande du fournisseur/fabricant et après un audit réalisé par un organisme de certification EXCiPACT accrédité et employant des auditeurs enregistrés EXCiPACT, le certificat EXCiPACT peut lui être délivré. La validité de cette certification est de 3 ans et peut être renouvelée grâce à un audit de recertification(37).

### **3.4. Documentation qualité Matière**

Dans le cadre de l'agrément d'une matière, l'AQF doit s'assurer que la matière répond aux exigences du site pharmaceutique, aux spécifications de la matière établies avec le fournisseur et qu'elle est en conformité avec les exigences du PF. Dans cet objectif, l'AQF doit récupérer un ensemble complet de documents sur la matière comprenant les spécifications techniques, les certificats d'analyses, les fiches de sécurité, ainsi que tout autre document attestant de sa conformité aux réglementations en vigueur. Cette documentation permet de garantir la traçabilité, d'évaluer les risques potentiels mais aussi d'assurer l'intégration harmonieuse de la matière dans les processus de fabrication.

#### **3.4.1. Exigences Qualité**

Pour assurer la fiabilité et la traçabilité des composants utilisés au cours du processus de fabrication, ainsi que leur capacité à présenter des caractéristiques identiques, l'AQF va devoir obtenir du fournisseur la documentation définissant les caractéristiques requises des composants. Ces caractéristiques comprennent des informations sur l'origine, la stabilité, la compatibilité et les spécifications techniques nécessaires pour garantir la conformité et la performance du PF.

##### **3.4.1.1. *La chaîne d'approvisionnement***

Selon les BPF Partie I, 1.4.vi, « un système qualité pharmaceutique approprié pour la fabrication de médicament doit garantir que : des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation de MP et des ADC soient corrects, pour la sélection et le suivi des fournisseurs, et pour vérifier que chaque livraison provient de la chaîne d'approvisionnement approuvée ». De ce fait, une attention particulière par l'AQF doit être portée à la chaîne d'approvisionnement. Son importance est accentuée dans la Partie I 5.27 des BPF qui stipule que « 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 ... le personnel prenant part à ces activités doit connaître les fournisseurs, la chaîne d'approvisionnement, ainsi que les risques associés existants »(6).

Dans la chaîne d'approvisionnement (voir figure 3) on peut retrouver une ou plusieurs entités (parties prenantes) qui peuvent jouer un ou plusieurs rôles dans le circuit des matières jusqu'au Donneur d'Ordre (DO) :

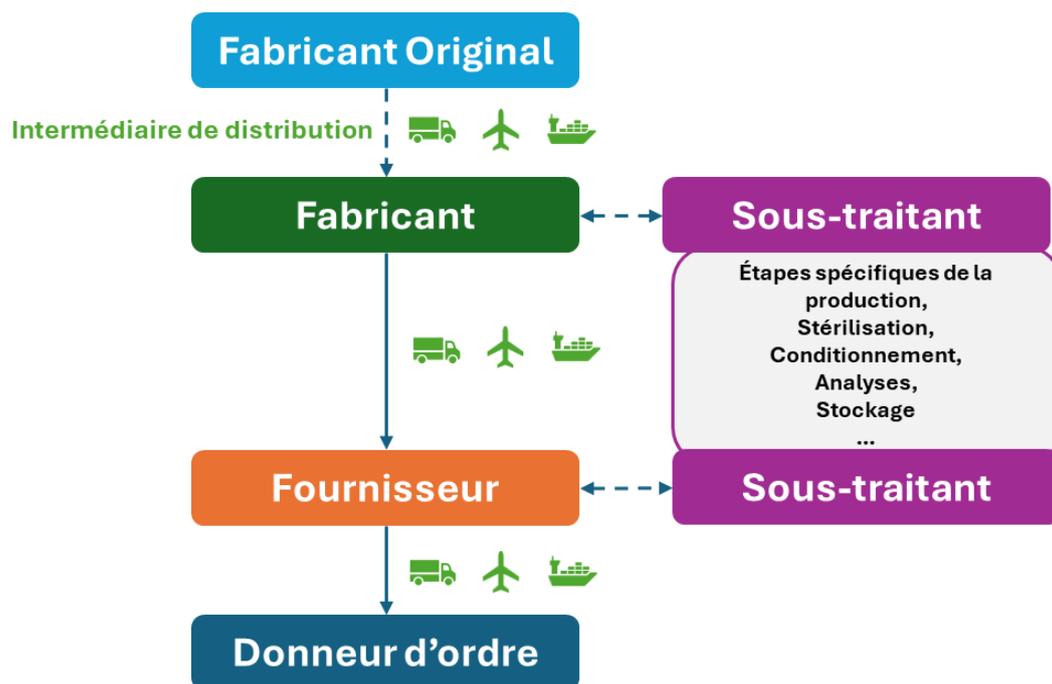


Figure 3 : Chaîne d'approvisionnement d'une matière

- Le fournisseur, le contact principal du donneur d'ordre, est l'entreprise qui lui vend habituellement les matières. D'un point de vue commercial, le fournisseur se définit généralement comme l'« entreprise chez qui une autre entreprise s'approvisionne en contrepartie d'un paiement ». (38). En plus de l'activité de vente le fournisseur peut exercer l'activité de fabrication ou de stockage. D'après la partie I chapitre 5.27 des BPF « dans la mesure du possible, les matières premières doivent être achetées directement auprès du fabricant de la matière première », toutefois, ces activités sont souvent sous la responsabilité d'autres entreprises

- Le fabricant est l'entreprise qui va assurer la production, le contrôle, l'étiquetage, le conditionnement et la libération de la matière. Le site de fabrication peut être propriété du fournisseur ou appartenir à une autre entreprise. D'autre part certaines de ses activités peuvent être sous-traitées à d'autres sociétés.
- Le fabricant original est un tiers autre que le fabricant qui va intervenir à des étapes précédant la production finale. Le fabricant original peut par exemple intervenir dans la production de la matière puis le fabricant aura en charge le conditionnement, les analyses et la libération de la matière.
- L'intermédiaire de distribution, est responsable de l'acheminement des produits d'une partie prenante à une autre (39).
- Le sous-traitant se définit comme une entité tierce employée par le fournisseur ou le fabricant pour réaliser une étape spécifique dans la chaîne d'approvisionnement de la matière. Il peut, par exemple être responsable d'une étape de la production, de la stérilisation, du conditionnement, des analyses ou du stockage.

Pour répondre aux exigences des BPF, l'AQF devra obtenir du fournisseur, des certificats, appelé communément « Supply Chain Route », répertoriant chacune des parties prenantes citées ci-dessus et intervenant dans la chaîne d'approvisionnement puis vérifier leur authenticité.

#### 3.4.1.2. *Spécifications techniques*

Selon les BPF Partie I « les bonnes pratiques de fabrications constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essais cliniques ou les spécifications du produit ». Les spécifications font ainsi parties des éléments clés de l'évaluation de la qualité du produit et sont définies par les BPF comme un élément détaillant avec précision « les exigences auxquelles doivent se conformer les produits et composants utilisés ou obtenus au cours de la fabrication »(6).

Le glossaire des BPF Partie II, définit la spécification comme une « liste de contrôles, de références à des méthodes analytiques et de critères d'acceptation appropriés, qui sont des limites numériques, des fourchettes, ou d'autres critères pour le contrôle décrit. Elle établit un ensemble de critères auxquels une matière doit se conformer pour être considérée comme acceptable pour son utilisation prévue. "La conformité aux spécifications" signifie que la matière, lorsqu'elle est contrôlée conformément aux méthodes analytiques répertoriées est conforme aux critères d'acceptation répertoriés »(6).

Pour répondre aux BPF, les établissements pharmaceutiques doivent établir et approuver des spécifications pour les matières premières, les ADC, les consommables et les produits finis. Les spécifications doivent comporter (6):

- la description de la matière : la désignation utilisée par l'établissement et le numéro de code interne, la référence à une monographie de la pharmacopée (si applicable), le nom des fournisseurs agréés, celui du fabricant original des composants si disponible ainsi qu'un schéma technique des ADC imprimés;
- les instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ;
- les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation
- les conditions et précautions de stockage;
- la durée maximale de stockage avant recontrôle.

Afin que l'établissement puisse mettre en place ces spécifications, l'AQF va devoir obtenir du fournisseur la documentation mentionnant les spécifications suivies par ce dernier. En collaboration avec le CQ, il va vérifier si les spécifications du fournisseur sont en adéquation avec les analyses menées par l'établissement ou, si applicables, avec les pharmacopées existantes. L'AQF, avec l'expertise de chaque service concerné va également examiner si les spécifications correspondent à l'usage pharmaceutique prévu.

Comme expliqué plus haut le fabricant ou fournisseur doit définir dans ses spécifications le référentiel qu'il applique, lors de la fabrication ou la distribution. Pour garantir une qualité minimum, la conformité aux spécifications de la pharmacopée est exigée par le Code de la Santé Publique (CSP) si elles existent. Cependant, pour différentes raisons, l'utilisation dans un médicament sous AMM, de composants dont les spécifications et/ou méthodes de contrôle ne correspondant pas à celles de la Pharmacopée en vigueur est autorisée (40), à conditions qu'elles soient plus strictes

ou équivalentes. Les raisons, si elles sont acceptées par les autorités compétentes, peuvent être les suivantes :

- des composants peuvent requérir que les spécifications ou des méthodes de contrôle spécifiques soient ajustées par rapport au PF ou à son procédé de fabrication,
- des spécifications ou les méthodes de contrôle peuvent être concernées par des avancées technologiques non présentes dans les pharmacopées
- une dérogation accordée au fabricant qui pu démontrer que les spécifications et méthodes alternatives respectent les notions de qualité, efficacité et sécurité
- si les MP sont récentes et ne sont pas encore harmonisées à l'international, des écarts avec les standards de pharmacopées locales existants

#### 3.4.1.3. *Le certificat d'Analyse (CoA) :*

Selon les BPF le certificat d'analyse (CoA) délivré par le fabricant/fournisseur est un résumé de l'ensemble des résultats des contrôles réalisés sur les échantillons de produits ou de composants. Ce certificat doit être signé par une personne désignée qualifiée et expérimentée, pour garantir que chaque lot a été contrôlé conformément aux spécifications approuvées du produit.

Le CoA est un des documents principaux sur lequel le CQ va s'appuyer pour valider ses analyses. En effet, un fabricant de médicaments doit comparer les résultats obtenus au cours d'une analyse complète d'un lot avec le certificat d'analyse du fabricant ou fournisseur, afin d'en vérifier la fiabilité. Si un écart est identifié au cours de l'analyse, une investigation puis des mesures nécessaires doivent être mises en place avant d'approuver le certificat d'analyse du fabricant ou fournisseur. De plus, si l'établissement pharmaceutique dispose d'un système d'évaluation des fournisseurs, et que le fournisseur est approuvé, seul un test d'identification peut être effectué sur chaque lot de matière, le certificat d'analyse du fournisseur faisant foi pour les autres contrôles.

Le CoA garantit ainsi aux matières des résultats fiables basés sur des méthodes validées, améliorant la confiance entre parties. Il assure la conformité réglementaire, la qualité, et la sécurité des produits en décrivant les spécifications requises. Utilisé

pour évaluer des matières, il permet aux industriels d'optimiser leurs formulations. Comme le CoA retrace l'origine et les tests effectués sur des lots, il offre une traçabilité essentielle et participe à l'amélioration continue des produits et des processus.

Le CoA est donc un document fournisseur essentiel à prendre en compte au cours de l'approbation d'une matière par l'AQF. Une comparaison avec les spécifications du fournisseur doit être faite pour vérifier la conformité du CoA.

Un CoA doit être émis pour chaque lot et doivent y figurer (voir annexe 2) au minima (6) (41) :

- l'identification du produit : le nom et la description du produit, en plus de sa référence,
- les informations sur le fabricant : le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du fabricant d'origine. Si les analyses sont effectuées par une entreprise qui reconditionne ou retraite les matières, le CoA doit mentionner le nom, l'adresse et le numéro de téléphone de cette entreprise et faire référence au nom du fabricant d'origine,
- le numéro de lot,
- la date de production,
- chaque contrôle réalisé conformément aux exigences réglementaires ou à celles du client, avec les limites d'acceptation et les résultats numériques obtenus (si les résultats sont numériques),
- les conditions spéciales de transport,
- la date de péremption ou la date de recontrôle,
- une déclaration indiquant si le produit est conforme aux spécifications établies,
- la date de libération,
- la signature et date d'approbation par le personnel autorisé de l'unité qualité.

Certains fournisseurs, en fonction des normes et des pratiques qu'ils suivent, ne délivrent pas de CoA mais des certificats de conformité (CoC). Le CoC ne fournit pas de résultats de tests d'un lot mais se définit comme une attestation de l'engagement de l'entreprise envers la conformité du produit aux réglementations ou à un ensemble de critères. De même, d'autres fournisseurs transmettent des CoA hybrides, autrement dit ils comprennent les résultats d'analyses et les engagements de conformité

règlementaires, voir même analytiques (telles que les analyses périodiques de type Pesticides ou Métaux lourds) (41).

#### 3.4.1.4. *Etude de stabilité*

L'objectif premier des études de stabilité est de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité d'un produit tout au long de sa durée de conservation et dans les conditions de stockage recommandées. Ces études, permettent ainsi de définir la durée de vie d'un produit, ses conditions de stockage optimales et quel est l'emballage le plus adapté, conformément aux directives telles que l'ICH Q1A (R2) (42).

Lors des études de stabilité, plusieurs types de tests sont mis en œuvre (42) (43) :

- Les tests de stabilité longue durée (de 12 à 60 mois) : les produits sont testés dans les conditions de stockage normales présentes sur les étiquettes du produit et sur une période prolongée. Une analyse est réalisée périodiquement sur le produit jusqu'à obtention de résultats hors spécifications, afin de clairement établir sa durée de conservation. Les conditions réelles génèrent des données précises et continues, indispensables en vue de surveiller les produits sur le long terme.
- Les tests de stabilité accélérés (généralement réalisés sur 6 mois) : les produits sont soumis à des températures et des niveaux d'humidité amplifiés dans le but de simuler un vieillissement accéléré et déterminer leur robustesse dans des conditions défavorables. Ces études permettent par ailleurs d'évaluer les impacts potentiels des variations de température ou d'humidité lors du transport. Ces conditions extrêmes, testées sur une période d'au moins six mois, permettent d'estimer rapidement la stabilité d'un produit. Par exemple, un produit peut se voir attribuer une durée de conservation de 24 mois à 40°C et 75 % d'humidité relative.
- Les tests de photostabilité : conformément à l'ICH Q1B, les produits sont exposés à différentes sources lumineuses standardisées (D65/ID65, xénon)

pour évaluer la vulnérabilité du produit induite par la lumière en prenant en compte différents types de conditionnement. Les études de photostabilité apportent donc des recommandations appropriées en matière d'emballage, de stockage et d'étiquetage.

Préalablement à toute étude de stabilité, un programme de test est défini pour identifier les lots à tester, les intervalles de contrôle et les méthodes d'analyse. Par la suite les résultats, retranscrits en tendances permettent de détecter les anomalies. Ces études doivent impérativement être menées sur le médicament mais aussi sur le principe actif pour assurer leur qualité, leur sécurité et leur conformité réglementaire (42).

Dans le cadre des API, l'AQF d'un établissement pharmaceutique doit se procurer impérativement les études de stabilité auprès du fournisseur dans l'intention de valider leurs conditions de stockage et leur durée de conservation.

Dans le cadre des excipients, des ADC et des consommables, les fournisseurs peuvent réaliser des données de stabilité mais leur distribution aux clients n'est pas obligatoire. Un certificat sur les conditions de stockage et la durée de conservation est suffisant. Ces données peuvent être également retrouvées sur les étiquettes des matières mais aussi dans le CoA et la Fiche de Données de Sécurité (FDS).

#### *3.4.1.5. Exigences réglementaires*

L'AQF doit se procurer auprès du fournisseur la documentation nécessaire pour s'assurer que les composants respectent les critères imposés par les organismes réglementaires ou les cadres législatifs en vigueur, veillant ainsi au respect des normes de sécurité, d'efficacité et de conformité juridique requises pour leur utilisation dans un médicament.

#### *3.4.1.6. Certificat TSE/BSE*

Le TSE (Transmissible Spongiform Encephalopathy) est une catégorie de maladies qui peut provoquer la dégénérescence du système nerveux suite à la transmission de

prions dont la provenance est d'origine animale. Les maladies TSE connues sont : la maladie de Creutzfeldt-Jakob, la tremblante du mouton et l'encéphalopathie spongiforme bovine (Bovine Spongiform Encephalopathy, BSE en anglais ou autrement appelé la maladie de la vache folle).

Dans la production de médicaments, l'utilisation de matière d'origine animale est courante comme la gélose qui est très utilisée dans la production de capsule. Aucun traitement n'étant disponible, une potentielle contamination du patient après utilisation de matière animale est très préoccupante. Les fournisseurs doivent donc fournir un certificat TSE/BSE pour attester de l'absence de cette catégorie de maladie dans leur produit final (44).

Si la produit final du fournisseur est susceptible de présenter un risque TSE/BSE, celui-ci doit démontrer la conformité de sa matière à des normes établies par des organisme tels que la FDA (44) ainsi qu'à la Ph.Eur Générale 1483 centrée sur les produits présentant un risque de TSE et au chapitre général 5.2.8 de la Ph.Eur. axé sur la minimisation de ce risque animal. Le certificat de conformité TSE se présentera comme un type de Certificat de Conformité à la Pharmacopée Européenne (CEP), afin de garantir la sécurité du patient mais également des personnes qui manipulent la matière potentiellement contaminée. Dans ce certificat devront notamment être détaillés les coordonnées du fabricant, l'origine de la matière, la situation géographique de l'animal dont les tissus ont été prélevés, le type de tissus utilisé et le process de fabrication (45).

Le certificat TSE/BSE s'applique aussi bien aux MP, aux ADC, aux consommables, qu'aux dispositifs médicaux. Et l'obtention de ce certificat par l'AQF est obligatoire pour toute matière dont l'utilisation est pharmaceutique.

#### *3.4.1.7. Certificat(s) d'adéquation aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP)*

La procédure de « Certification de l'adéquation aux monographies de la Pharmacopée européenne » pour réguler le contrôle de la pureté chimique des substances pharmaceutiques est établie depuis 1994 et a subi plusieurs révisions pour intégrer les

produits présentant un risque TSE, les médicaments à base de plantes ainsi que des préparations à base de plantes (46).

Plusieurs textes juridiques réglementent la procédure de certification. On peut citer la Résolution AP-CSP (07) 1, la Directive 2001/83/CE, et le règlement (UE) 2019/6 modifié (46).

Tous les États membres de la Convention sur la Pharmacopée européenne, l'Union européenne mais également certains pays tiers reconnaissent les CEP. Ces certificats améliorent la communication entre régulateurs et industrie, simplifient les procédures d'AMM (46).

L'objectif des CEP est (46) :

- D'évaluer et prouver que les monographies des fabricants de matières sont aptes à contrôler la pureté chimique, la qualité microbiologique et le risque pour toute substance couverte par une monographie de la Ph.Eur. ;
- D'examiner la conformité, sur les sites de fabrication et/ou de distribution couverts par les CEP, à la fois aux BPF pour les médicaments à usage humain ou vétérinaire et aux CEP accordées sur la base des informations soumises dans la ou les demandes pour les CEP.

Le département Certification de l'EDQM encadre les demandes et inspections en toute confidentialité. Basée sur consultation, coordination et coopération, la procédure rapproche Ph.Eur., autorités sanitaires et industrie, garantissant la qualité des substances pharmaceutiques (46).

Depuis 2022, selon l'EDQM, les titulaires de CEP doivent fournir, en plus du CEP, des informations complémentaires à leurs clients tel que le titulaire de l'AMM afin que ce dernier puisse l'intégrer au dossier d'AMM. D'autre part, après 2020, l'historique des procédures pour les dossiers CEP est visualisable dans la base de données publiques, afin que les utilisateurs puissent suivre les changements et récupérer plus de détails auprès des titulaires de CEP (46).

L'AQF se doit donc d'acquérir le CEP des matières pour lesquelles il est recommandé, et de le transmettre au département de CQ pour qu'il vérifie la concordance entre les paramètres décrits dans le CEP, les attributs de la pharmacopée et les spécifications du PF. Une diffusion aux Affaires réglementaires est aussi requise pour qu'elles

intègrent les monographies mentionnées au Dossier d'AMM (47). L'AQF doit également veiller à prendre connaissance de toutes éventuelles révisions de ce document.

#### 3.4.1.8. *Evaluation du risque Nitrosamine :*

Selon l'EMA, « Les nitrosamines sont des composés chimiques classés comme cancérogènes probables pour l'homme sur la base d'études animales ». Le risque de cancer peut s'accroître lors d'une exposition à long terme au-dessus d'un certain seuil. Cependant le risque cancérogène chez l'Homme attribuable au médicament reste très faible, en raison de la concentration d'impuretés en nitrosamines présentes (48).

Depuis 2018, suite à la découverte de la présence de nitrosamines et leurs impuretés dans les « sartans », médicaments contre l'hypertension (48), de nombreuses actions ont été entreprises pour y faire face, tout en prenant en compte les données évolutives pour développer de nouvelles stratégies (49).

De ce fait, des orientations ont été données aux titulaires d'AMM pour éviter la présence d'impuretés de nitrosamine dans leurs médicaments en contrôlant chaque lot de PF ainsi que les matières premières (API et autres ingrédients utilisés pour les fabriquer). Les titulaires ont l'obligation de prendre connaissance des orientations publiées, des procédés de fabrication de leurs médicaments et de toutes autres preuves scientifiques et pertinentes (48).

Depuis, une évaluation du risque de formation de nitrosamine dans le médicament doit être obligatoirement intégrée au CEP en vigueur, en mettant en œuvre les principes de gestion des risques de qualité, détaillés dans l'ICH Q9. Si aucun risque n'est identifié, le titulaire n'est pas obligé d'en informer la Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM) mais peut opter pour l'intégration de l'évaluation du risque dans son dossier CEP. A l'inverse, si un risque est identifié, l'entreprise doit prévenir l'EDQM, et mettre en place le plan d'actions pour réduire le risque tel qu'un changement du procédé de fabrication, des spécifications et l'introduction de

nouveaux contrôles. Par la suite le titulaire réalise des essais de confirmation grâce à des méthodes sensibles et validées de manière appropriée. Si la présence d'une impureté nitrosamine est confirmée, l'entreprise notifie immédiatement l'EDQM (49).

Pour répondre à ces orientations, l'AQF a l'obligation de récupérer, auprès des fournisseurs de MP, que sont les API et les excipients, des questionnaires pour l'évaluation des risques liés aux nitrosamines ou à défaut des certificats qui attestent de la non-présence de Nitrosamine.

#### 3.4.1.9. *Le certificat ICHQ 3D*

La guideline ICH Q3D met en évidence la méthodologie pour contrôler la présence potentielle d'impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques. Les impuretés élémentaires sont des traces de métaux lourds, potentiellement toxiques dans les produits pharmaceutiques (50). Les différentes sources à l'origine des impuretés élémentaires sont : les catalyseurs résiduels ajoutés intentionnellement au cours de la synthèse, les interactions avec des équipements de traitement, avec des contenants ou en présence d'autres composants du médicament (51).

Les impuretés élémentaires sont répartis en 4 classes, en fonction de leur impact toxicologique et de leur potentielle présence dans le produit pharmaceutique (51) :

- Classe 1 (l'arsenic, le cadmium, le mercure et le plomb) qui représente les impuretés les plus toxiques et les plus omniprésentes. Elles doivent être prises en compte dans l'évaluation des risques en analysant toutes les sources potentielles d'impuretés élémentaires et les voies d'administration.
- Classe 2a (le vanadium, le nickel, le cobalt) qui représente les impuretés dont la toxicité est intermédiaire avec une probabilité d'occurrence élevée. Elles doivent être prises en compte dans l'évaluation des risques en analysant toutes les sources potentielles d'impuretés élémentaires et les voies d'administration
- Classe 2b (l'argent, l'or, le thallium, le palladium, le platine, l'iridium, l'osmium, le rhodium, le ruthénium, le sélénium) qui représente les impuretés dont la toxicité est intermédiaire avec une probabilité d'occurrence faible sauf si ajout volontaire. Elles peuvent être exclues de l'évaluation des risques à moins

qu'elles ne soient ajoutées intentionnellement lors de la fabrication de substances médicamenteuses, d'excipients ou d'autres composants du médicament

- Classe 3 (l'antimoine, le baryum, le lithium, le chrome, le cuivre, l'étain, le molybdène) qui représente les impuretés dont la toxicité est faible par voie orale mais qui sont à prendre en compte pour la voie parentérale.

Pour garantir la sécurité des produits pharmaceutiques, le titulaire de l'AMM ou le fabricant du médicament doit réaliser une analyse des impuretés élémentaires selon les directives de l'ICH Q3D. En effet, même à faible dose, les impuretés élémentaires peuvent être toxiques et peuvent provoquer des risques significatifs pour la santé des patients. Pour y remédier, la directive a établi des limites acceptables de leur présence dans les médicaments (voir annexe 3). En minimisant au maximum le risque d'exposition aux impuretés, cette analyse permet de garantir que les produits respectent les exigences de sécurité sanitaire (50). Cette analyse basée sur une évaluation du risque se déroule en plusieurs étapes (51) :

1. Une identification des sources connues et potentielles des impuretés élémentaires retrouvées dans le médicament.
2. Une évaluation des quantités d'impuretés potentiellement présentes dans le médicament ou dans la substance active, au regard des procédés et des résultats de lots.
3. Après avoir documenté l'évaluation des risques, une vérification des contrôles intégrés aux processus, et si besoin, une détermination de contrôles supplémentaires à mettre en place pour limiter les impuretés élémentaires.

Il est essentiel de mener une évaluation rigoureuse et continue des impuretés élémentaires tout au long du cycle de vie des produits, du développement à la commercialisation (50).

De ce fait, le suivi de l'ICH Q3D par les fournisseurs de MP, d'ADC et de consommables dont les usages sont pharmaceutiques, est un prérequis à l'approbation des matières par un établissement pharmaceutique. Le fournisseur devra fournir un résumé de l'analyse des risques sur les impuretés élémentaires ou un certificat comportant les limites acceptables et la concentration en impuretés élémentaires.

#### 3.4.1.10. Certificat ICH Q3C

La directive ICH Q3C établit des recommandations aux concentrations toxicologiquement acceptables en solvants résiduels dans les produits pharmaceutiques pour garantir la sécurité du patient (47).

Les solvants résiduels sont des substances chimiques organiques utilisées ou produites dans le cadre de la fabrication de substances médicamenteuses, d'excipients ou encore lors de la fabrication des produits finis. Ils sont souvent exploités (51) :

- dans de multiples étapes de la fabrication de l'API, de l'excipient ou du PF ;
- en tant que milieu réactionnel ;
- en tant qu'agent de dilution, d'extraction, de distillation, de purification, et de cristallisation ;
- lors du nettoyage des lignes de production et afin d'éviter toute contamination croisée.

L'ajout de solvants résiduels n'apporte pas de bénéfices thérapeutiques, A l'inverse ils peuvent être responsables d'une toxicité aiguë ou chronique importante. Sachant, qu'ils ne sont pas systématiquement entièrement éliminés par les techniques de purification, une législation sur les teneurs résiduelles en solvants dans les substances à usage pharmaceutique a été instaurée par les autorités internationales de santé (51).

Les solvants résiduels sont répartis en trois classes en fonction de leur toxicité respective (51) :

- Classe 1 : ce sont les solvants dont le risque carcinogène chez l'Homme est connu ou suspecté, ainsi que dangereux pour l'environnement. Ces solvants ne doivent pas être exploités lors de la fabrication des produits dont l'usage sera pharmaceutique, sans une justification du rapport bénéfice/risque.
- Classe 2 : ce sont les solvants dont le risque carcinogène existe chez les animaux. Ces solvants sont également soupçonnés d'être à l'origine d'autres effets toxiques importants mais réversibles. Leur utilisation dans les produits pharmaceutiques est donc soumise à une limitation.

- Classe 3 : ce sont les solvants à faible potentiel toxique pour l'Homme, de ce fait aucune limite relative à l'exposition n'est exigée. Par conséquent, ils doivent être utilisés en priorité avec une limite admissible à 50mg/jour sans justification particulière.

Pour révéler la présence de solvants résiduel, le CQ peut procéder à différentes techniques de contrôle en fonction du ou des solvants à rechercher (51).

Lors de l'approbation d'un fournisseur de Matière Première et excipients, l'AQF va devoir récupérer un certificat présentant, à minima, les différents solvants utilisés au cours de la production et si disponibles les concentrations de chaque solvant résiduel après leur contrôle conforme à la Ph.Eur ou à d'autres tests validés.

### 3.4.2. Exigence Production

L'AQF doit acquérir auprès du fournisseur la documentation liée aux paramètres opérationnels et techniques qui assurent que les composants sont adaptés aux processus industriels, en vérifiant la sécurité d'utilisation, ainsi que les modalités de réception et de manipulation pour garantir une intégration optimale dans la fabrication.

#### 3.4.2.1. *LA Fiche de Données de sécurité*

Le fiche de données de sécurité (FDS) est le document renseignant les informations de sécurité du produit chimique établi par le fournisseur (52) qui informe l'utilisateur sur les dangers et risques et qui le forme à l'utilisation du produit en sécurité, à tenir à jour sa notice de poste et sa fiche de prévention des expositions (53). Cette FDS sera donc principalement applicable aux matières premières. La FDS est exigée pour tout produit signalé par un pictogramme et pris en compte dans les règlements Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH, 2006 – enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques) et Classification, Labelling and Packaging (CLP, 2008 – classification, étiquetage, emballage des substances et mélanges), et doit être rédigée dans la langue officielle de l'État membre dans lequel la substance ou le mélange est mis sur le marché (53).

La FDS s'organise en seize rubriques, parmi elles on retrouve (53) :

- l'identification des dangers,
- les premiers secours à porter,
- les précautions de stockage, de manipulation, de transport et d'élimination,
- les équipements de protection individuels (EPI) obligatoires

L'AQF doit se procurer et vérifier la FDS pour toutes MP marquées par un Pictogramme que ce soit un excipient ou un API. Dans cette fiche, l'AQF aura un aperçu sur les conditions de stockages et de transport du produit.

#### 3.4.3. Conclusion sur la documentation spécifique à la matière :

La récupération de la documentation spécifique peut être rapide comme elle peut être longue. En effet, souvent la documentation n'appartient pas au fournisseur mais au fabricant, voire au fabricant original, ce qui nécessite des échanges multiples entre chaque partie, le DO ne pouvant s'adresser directement aux sous-traitants du fournisseur pour des raisons de confidentialité ou de contractualisation. De plus, il arrive que les fournisseurs ou fabricants n'aient pas la documentation à jour voire ne l'ont pas en leur possession, ce qui peut nécessiter du temps supplémentaire dû à la création ou révision des documents spécifiques à la matière. Pour accélérer ce processus, certains fabricants et fournisseurs mettent à disposition leur documentation sur leur site internet accessible à condition de posséder un identifiant et un mot de passe.

En fonction du type de matière et de leurs spécifications, certains certificats sont requis ou non. On peut prendre l'exemple de la FDS, ou les études de stabilité qui ne sont applicables que dans le cadre des MP chimiques, ou en autre exemple les schémas techniques qui font parties des spécifications de ADC ou des consommables. Une évaluation de la matière est donc à réaliser par l'AQF avant toute demande de certificat pour déterminer les requis documentaires de celle-ci. A réception de la documentation, l'AQF procédera à une vérification documentaire afin d'approuver ou non si le fournisseur et les matières répondent bien aux exigences spécifiées par le DO pour

leur utilisation et si les différents référentiels qui leurs sont applicables sont bien respectés.

A savoir, avant de valider toute documentation l'AQF doit vérifier que chaque certificat soit bien daté, signé et toujours applicable pour affirmer de la véracité du document. D'ailleurs si une signature électronique n'est pas accompagnée du nom complet de la personne, de la date et de l'heure et la signification de signature (telle qu'approbation, pour décision ou acceptation), le certificat n'est pas recevable.

Une fois la documentation spécifique à la matière récupérée et approuvée par l'AQF, dans la mesure où celle-ci est complète et correspond aux exigences du site pharmaceutique, l'AQF va passer à l'étape suivante de l'approbation, en particulier l'audit fournisseur.

### **3.5. Audit du fournisseur ou fabricant**

Dans le cadre de l'approbation de tout fournisseur, un audit externe doit être commandité et réalisé par le DO. En plus d'un audit chez le fournisseur, un audit chez le fabricant doit être réalisé car il participe également à des étapes critiques de la fabrication de la matière. A savoir que c'est l'audit du fabricant qui est privilégié, sachant que le fournisseur ne sert que d'intermédiaire.

Les audits d'agrément des fournisseurs, qu'ils fournissent des matières premières, des excipients, des API, des ADC ou des consommables constituent une étape clé pour garantir la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques. Ces audits se focalisent sur l'ensemble du système qualité des fournisseurs ou fabricants pour vérifier si ceux-ci respectent les exigences réglementaires, notamment les BPF ou les BPD et les normes qualité comme l'ISO 9001 qui leurs sont applicables. En effet en fonction des matières qu'ils produisent les fournisseurs ou fabricants ne respecteront pas forcément les réglementations imputables à une utilisation pharmaceutique comme les fournisseurs de gants, d'ampoules ou de certains types d'excipients (en exemple : le sucre). D'autre part même si la plupart des fournisseurs suivent l'ISO 9001, certains suivront différentes normes telles que l'ISO 15378 pour les fabricants d'ADC ou les directives International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) pour les

fournisseurs d'excipients (*voir tableau 1*). Cela complexifie l'activité d'audit par un auditeur car ces référentiels n'ont pas forcément les mêmes attentes que les BPF, en terme de gestion de la qualité. Or c'est sur cette réglementation pharmaceutique que l'auditeur représentant le site pharmaceutique a le plus d'expertise.

Tableau 1 : Réglementation et Normes applicables en fonction du type de fournisseur

Type de fournisseur	Référentiels et Réglementation applicables
Fournisseur/Fabricant d'API	EU GMP Guide part II ou ICH Q7
Fournisseur/Fabricant de MP	ISO 9001
Fournisseur/Fabricant d'excipients	Directive IPEC ou ISO 9001
Fournisseur/Fabricant d'ADC	ISO 15378
Autres	ISO 9001

En plus de vérifier si le fournisseur ou fabricant respecte bien les référentiels applicables, l'audit d'agrément consiste à vérifier si son utilisation est conforme aux règles internes du DO ainsi que les modalités contractuelles le liant à l'entreprise.

D'autre part cet outil de management vise à installer une relation mutuellement bénéfique, et contribue à l'identification des risques éventuels liés à la collaboration entre le DO et le tiers, en vue de faire progresser les deux parties. Enfin, cet audit a pour objectif, en plus d'être une première évaluation de la performances des fournisseurs de porter assistance à un fournisseur en difficulté (54). En effet, si au cours de l'audit, une non-conformité est relevée sur un sujet que l'auditeur maîtrise celui-ci peut lui proposer une solution pour y remédier.

Plusieurs types d'audits peuvent être réalisés :

- l'audit sur site : qui correspond à un audit physique chez le fabricant ou le fournisseur. Ce type d'audit est à privilégier comme méthodologie d'audit ;
- l'audit à distance ou desktop audit : qui peut être acceptable pour des activités fournisseurs uniquement documentaires ou en cas d'événement exceptionnel comme une pandémie mondiale ou des raisons géopolitiques défavorables ;

- l'audit questionnaire (ou audit postal) : qui peut être utilisé pour le renouvellement d'un fournisseur existant ou en préliminaire à un audit ;
- l'audit sur site réalisé par un prestataire : qui correspond à un audit sur site réalisé par un sous-traitant pour le compte du DO, si celui n'a pas la possibilité d'auditer.

Cependant, à cause, du nombre important de fournisseurs à gérer, des difficultés d'organisation et de réalisation des audits mais aussi de leur coût économique ou temporel, les industries pharmaceutiques se tournent vers des prestataires d'audit ; pour réduire drastiquement le nombre d'audits à effectuer. Ce type d'audit est également avantageux pour le fournisseur car le nombre d'audits sur son site est également diminué. En effet, un audit prestataire, dit partagé, est envisageable si plusieurs DO ont l'intention d'auditer un même fournisseur. Au sein d'une filiale pharmaceutique, si plusieurs sites utilisent les mêmes produits, il est également possible qu'un site audite au nom des autres.

Après réalisation de l'audit, l'élaboration du rapport d'audit, et si les résultats sont conformes aux attendus, il ne manquera plus que la mise en place d'un Cahier des Charges pour terminer l'approbation du fournisseur. La récupération du plan d'action n'est donc pas bloquante pour la qualification d'un fournisseur mais à réception les actions devront être évaluées puis suivies jusqu'à leur clôture par les auditeurs et l'AQF afin de déterminer si le fournisseur ou le fabricant ne sont pas à risque. A savoir qu'un audit, s'il permet de qualifier le fournisseur ou fabricant, ne couvre que les matières prises en compte dans son champ d'application. Si de nouvelles matières sont sélectionnées et en dehors du champ d'application un nouvel audit d'agrément dont le périmètre englobera ces nouvelles matières devra être conduit.

### 3.5.1. Organisation et suivi d'un audit sur site

#### 3.5.1.1. *Composition de l'équipe d'audit*

Une équipe d'audit peut être composée de différents membres :

- un ou plusieurs auditeurs qui sont habilités à réaliser l'audit. Parmi eux, est désigné le responsable d'audit qui prend en charge toutes les phases de l'audit de son organisation à sa conclusion, puis qui suit la mise en place des actions proposées par les audités ;
- un expert technique, choisi en fonction du secteur à auditer et de sa spécialité, si aucun auditeur n'a les compétences techniques requises pour réaliser l'audit. Cependant l'expert ne se substitue pas aux auditeurs ;
- des auditeurs en formation ;
- des observateurs : qui accompagnent l'équipe d'audit mais qui n'interviennent pas dans l'audit.

#### *3.5.1.2. Préparation de l'audit*

En amont de l'audit fournisseur, une préparation de l'audit est essentielle afin de l'organiser et de le conduire. Celle-ci se déroule en plusieurs étapes :

- 1) Le responsable d'audit prend contact avec le fournisseur pour convenir de la date à laquelle l'audit pourra être réalisé.
- 2) L'équipe d'audit définit l'objectif de l'audit, son champ d'application et les référentiels à suivre au cours de l'audit.
- 3) Une relecture des différents référentiels applicables et de la documentation fournisseur à disposition est conseillée.
- 4) L'équipe d'audit élabore l'agenda d'audit qui comprend la date et les coordonnées du site audité, le champ d'application, les référentiels applicables, l'identité des auditeurs, le planning de l'audit avec des horaires fixées à titre indicatif et les documents à fournir en amont de l'audit (Organigramme, politique qualité et manuel qualité).
- 5) Une fois l'agenda d'audit approuvé, le responsable d'audit l'envoie au fournisseur pour contextualiser l'audit.

#### *3.5.1.3. Déroulement de l'audit*

L'audit fournisseur commence par une réunion d'ouverture qui a pour but de présenter les participants et les sociétés respectives ainsi que de rappeler le champ d'application de l'audit, les référentiels concernés puis le déroulement de l'audit.

En fonction du secteur et des points d'attention relevés par les auditeurs lors de la préparation de l'audit, peuvent être organisés :

- La revue des généralités qui peut inclure :
  - o une présentation des organigrammes pour s'assurer de l'indépendance du département qualité par rapport à celui de la production et contrôler la concordance entre les organigrammes et la réalité,
  - o un examen des plans des locaux pour évaluer la logique des flux et confirmer l'absence de croisements (pour vérifier la maîtrise du risque de contaminations croisées),
  - o une revue des autorisations d'ouverture, des certifications et des autres accréditations du site pour instaurer une confiance supplémentaire dans son système qualité car il aura déjà été estimé comme maîtrisé par d'autres organismes.
- La visite des locaux, en suivant le flux des produits inclus dans le champ d'application de l'audit. Cette visite permet d'observer l'aspect général des locaux (entretien, disposition, nettoyage), les tenues du personnel, la cohérence des flux, l'absence d'anomalies notoires en regards des référentiels. Au cours de la visite, des interviews du personnel et l'observation de leurs activités peuvent être effectuées. Si une non-conformité est détectée au cours de la visite, une investigation peut être menée à la suite de l'audit.
- La revue du système qualité : en vérifiant la documentation de l'audité pour évaluer la conformité du système qualité aux référentiels applicables. Tous les thèmes compris dans les référentiels applicables peuvent être abordés et des preuves de réalisation demandées.

Le rôle de l'auditeur est de mettre en évidence des observations positives ou négatives étayées par des preuves en posant des questions ouvertes et en investiguant. Ce travail requiert d'être clairement documenté par une bonne prise de notes tout au long de l'audit.

Par la suite, une fois le débriefing entre auditeurs terminé, une réunion de clôture est planifiée pour communiquer aux audités une synthèse sur le déroulement de l'audit, les éléments de conformité (points positifs), les observations et leur criticité puis conclure sur l'aptitude du site audité à satisfaire aux référentiels.

A la fin de la réunion de clôture l'audité doit être informé que la classification des observations peut être réévaluée après des discussions avec les supérieurs hiérarchiques des auditeurs. Le responsable d'audit doit également s'assurer de la bonne compréhension des écarts par les audités afin que ces derniers puissent apporter des corrections ou réponses nécessaires. Le responsable définira les étapes ultérieures à l'audit ; à savoir le rapport d'audit, les délais de réponse aux observations et le suivi des actions liées à l'audit.

#### *3.5.1.4. Rapport d'audit et suivi du plan d'action*

L'audit fournisseur finalisé, l'équipe d'auditeurs dispose d'un délai de 30 jours pour rédiger le rapport d'audit, en veillant à ce qu'il soit complet, précis, clair et concis.

Dans ce rapport figurent :

- un sommaire : dans lequel sont identifiés le site audité, les auditeurs et les audités, ainsi que décrits le champ de l'audit, les résultats et la conclusion de l'audit,
- un résumé de l'audit,
- les observations et les recommandations (voir tableau 2),
- une déclaration de conformité ou non par rapport aux critères fixés,
- une conclusion concernant l'aptitude du site à satisfaire aux objectifs attendus par l'auditeur et aux exigences des référentiels applicables.

Tableau 2 : Classement des observations selon leurs criticités

<b>Criticité de l'observation</b>	<b>Définition</b>
<b>Critique</b>	<p>Si l'écart a un impact très important sur la qualité des produits, de la prestation ou sur les résultats et s'il peut entraîner un risque important de fabriquer un produit nocif pour la santé.</p> <p>L'écart doit faire l'objet d'actions curatives immédiates.</p>
<b>Majeur</b>	<p>Si l'écart a un possible impact significatif, a provoqué ou peut entraîner la fabrication d'un produit non conforme à l'AMM ou s'il indique une divergence majeure par rapport aux référentiels applicables, une non mise en œuvre de procédures satisfaisantes pour la libération des lots ou la non-exécution de ses obligations légales par la responsable qualité.</p> <p>L'écart doit faire l'objet d'actions correctives et éventuellement d'actions préventives afin d'éviter toute récurrence de la non-conformité.</p>
<b>Mineur</b>	<p>Si l'écart est dédié à un non-respect des référentiels et peut engendrer un impact sur le système qualité sans impacter la qualité du produit ou de la prestation.</p> <p>L'écart doit faire l'objet d'actions correctives et éventuellement d'actions préventives afin d'éviter toute récurrence de la non-conformité.</p>
<b>Recommandation</b>	<p>Si l'auditeur émet un avis en vue d'améliorer ou simplifier le système qualité en place.</p> <p>Les recommandations ne nécessitent pas obligatoirement d'actions correctives ni d'actions préventives.</p>

Dans un délai de 30 jours après approbation du rapport d'audit, les audités doivent proposer un plan d'action pour chaque observation avec un délai de mise en œuvre à respecter. Les actions proposées peuvent être de nature différente :

- des actions curatives visant à corriger le problème rencontré dans l'immédiat,
- des actions correctives visant à éliminer la cause d'une non-conformité détectée ou d'une situation indésirable,
- des actions préventives visant à éliminer la cause d'une potentielle non-conformité ou d'une autre situation potentielle indésirable.

Les recommandations suggérées par les auditeurs ne requièrent pas obligatoirement l'implémentation d'actions mais peuvent être intégrées au processus d'amélioration continue du système qualité de l'audité.

#### *3.5.1.5. Evaluation du résultat de l'audit*

Le responsable d'audit veille à ce que les actions soient menées à bien pour la date annoncée par l'audité et doit s'assurer de l'efficacité des actions réalisées. La clôture de l'audit se fait lorsque tous les plans d'action ont été mis en place et que des preuves de leur réalisation ont été apportées par l'audité.

Un nouveau suivi des actions et la vérification de leur mise en application pourra également se faire lors du prochain audit de renouvellement.

Comme expliqué en partie II 4.5, l'approbation du rapport d'audit par les auditeurs est suffisante. L'étape suivante à mettre en œuvre est la création d'un cahier des charges avec le fournisseur.

### **3.6. Rédaction et mise en place d'un Cahier des Charges**

Selon la partie I des BPF, chapitre 7 : « Un contrat écrit doit couvrir les activités externalisées, les produits ou opérations auxquels elles sont liées, et les dispositions techniques prises à leur sujet » (6).

Les Cahiers des Charges, également appelés Contrats Qualité, ou en anglais Quality Agreement (QAA), sont des outils clé pour préciser les rôles et responsabilités de chaque partie prenante impliquée dans la fabrication, l'importation et l'externalisation des processus pharmaceutiques en identifiant tous points essentiels de la qualité. Ce contrat couvre ainsi les exigences de conformité aux BPF en précisant les activités de chaque partie, ainsi que les procédures à suivre.

Le Cahier des Charges est établi entre plusieurs parties prenantes impliquées dans l'externalisation du processus de fabrication. On retrouve parmi eux :

- les Donneurs d'Ordre (DO) : entités qui commandent un service, un produit, un projet ou d'une étude,
- les accepteurs de contrat ou sous-traitants : entités qui acceptent de fournir un service, un produit, un projet ou une étude selon les exigences spécifiées par les donneurs d'ordre.

Les sites pharmaceutiques mettent en place ces Contrats Qualité avec divers acteurs, parmi lesquelles peuvent être cités les fournisseurs de matières premières, d'API, d'excipients, d'ADC, de consommables, les sous-traitants analytiques (laboratoires d'analyse) ou les prestataires. Ils assurent une transparence complète en détaillant les rôles, les responsabilités, les processus de communication et les délais, sans laisser place à un manque de clarté qui pourrait compromettre la santé des patients.

Les Cahiers des Charges se distinguent des Contrats Commerciaux, qui abordent des points comme les prix, la propriété intellectuelle ou les conditions de livraison. Malgré, la complémentarité de ces deux types de contrats, ils doivent être méticuleusement rédigés pour éviter toute contradiction.

Afin de garantir une conformité réglementaire, l'élaboration de ces contrats est exigée par les BPF dans le chapitre 7 de la partie I (6). Le Cahier des Charges a également son importance au cours des inspections par les autorités compétentes, car celles-ci examinent notamment la répartition des responsabilités en matière de BPF. Cet accord se doit donc d'être bien structuré et lisible pour apporter une réponse claire aux attentes BPF et permet ainsi d'éviter des lacunes réglementaires ou des erreurs techniques. De ce fait les Cahiers des Charges assurent la sécurité sanitaire des patients, ce qui demeure l'objectif ultime de l'industrie pharmaceutique.

La structure d'un Cahier des Charges dépend du sous-traitant et de ses activités. En effet, les QAA seront différents en fonction du type de produit ou de service proposé par le fournisseur. Cependant, même si chaque contrat doit être personnalisé, un Cahier des Charges standard doit intégrer à minima les sections suivantes :

1. Introduction : qui cite les parties prenantes et l'objet de l'accord,
2. Objet : qui définit le champ d'application et les objectifs de l'accord,
3. Définitions : qui clarifient le sens exact des termes et acronymes présents dans le document pour s'assurer que les parties prenantes soient en accord,

4. Rôles et responsabilités : qui énumèrent les obligations de chaque partie en matière d'assurance et de contrôle de la qualité,
5. Exigences de qualité : qui spécifient les normes de qualité, les méthodes d'essai et les critères d'acceptation,
6. Maitrise des changements (Change Control) : qui procède la gestion des changements entre les parties prenantes ou du processus de fabrication,
7. Audits : qui détaillent les responsabilités de chaque partie dans l'organisation des audits. D'après le chapitre 7 de la partie I des BPF : « Le contrat doit permettre au donneur d'ordre d'auditer les activités externalisées »,
8. Règlement des différends : qui définit comment les désaccords en lien avec les normes de qualité ou la non-conformité doivent être résolus par les différentes parties prenantes,
9. Durée et résiliation : qui établit la durée de validité du QAA et dans quelles conditions il peut être résilié,
10. Une liste des matières commandées par le DO,
11. Signatures : par les représentants autorisés de chaque partie, reconnaissant leur accord avec les conditions.

La mise en place d'un Cahier des Charges peut être longue, le temps que toutes les parties prenantes trouvent un accord. Sa mise en application, représente ainsi souvent la dernière étape d'approbation du fournisseur. Lors de l'approbation d'une nouvelle matière et si un cahier des charges existe déjà entre les DO et sous-traitants, celle-ci peut intégrer la liste de produits présents dans le QAA.

### **3.7. Finalisation de l'approbation du couple Fournisseur/Matière**

Lors de la sélection d'un nouveau fournisseur, l'agrément sera finalisé lorsque l'AQF aura récupéré et vérifié toute la documentation qualité requise du fournisseur et ses matières, et aussi approuvé le rapport d'audit du fournisseur et/ou fabricant et le Cahier des Charges. A la suite de son approbation le fournisseur sera ajouté dans une liste des fournisseurs approuvés. Ainsi les matières agréées pourront être utilisées en production.

Si la sélection concerne une nouvelle matière délivrée par un fournisseur déjà qualifié, l'agrément nécessitera la documentation qualité spécifique à la matière, la mise à jour du cahier des charges afin de l'y intégrer et une vérification du périmètre de l'audit pour savoir si elle y est incluse, auquel cas un nouvel audit avec un plus large champ d'application devra être réalisé.

L'approbation d'un fournisseur ou d'une de ses matières n'est pas suffisante pour garantir une maîtrise complète du fournisseur. En effet, jusqu'à ce que la collaboration avec un fournisseur ou l'utilisation d'une de ses matières prennent fin, le rôle de AQF est d'assurer un suivi continu et rigoureux.

## **4. Le suivi du couple fournisseur/matière**

L'AQF a en charge plusieurs missions dans le cadre du suivi du couple fournisseur/matière. En effet, il devra assurer une veille permanente des changements opérés par le fournisseur, revenir vers lui si des écarts liés aux matières fournies sont constatés et évaluer ses performances annuellement.

### **4.1. Notification de changement**

Afin de garantir la sécurité, l'efficacité et la conformité réglementaire de leurs produits tout au long de leur cycle de vie, les sites pharmaceutiques doivent assurer une bonne maîtrise des changements, quelle que soit leur origine (matières, équipements, procédés ou services). Ce processus est crucial pour éviter tout impact négatif sur la qualité des produits ou la sécurité du patient. En effet, des défaillances dans ce domaine d'activité peuvent avoir de lourdes conséquences pour la santé des utilisateurs (55).

Les systèmes de maîtrise des changements appelés aussi Change Control (CC) permettent d'évaluer et d'approuver tout changement avant leur mise en œuvre, en veillant à une communication transparente et efficace avec les autorités réglementaires telles que la FDA ou l'ANSM. Ces processus s'appliquent également

dans le cadre de la gestion des fournisseurs, car ils doivent signaler toute modification pouvant influencer la fabrication ou la conformité des produits finis. Les notifications de changement sont abordées dans le Cahier des Charges établi avec le fournisseur, de manière à encadrer les attentes envers le fournisseur en définissant : les types de changement à déclarer, les modalités de notification et les délais. Ces changements incluent entre autre (55) :

- des changements de sources (fabricant) de composant ou de matière première,
- des changements d'une pièce pour les consommables ou ADC,
- des changements de grade de la matière première : soit le passage d'un grade pharmaceutique à un grade technique ou l'inverse en fonction du suivi ou non d'une ou plusieurs pharmacopées (Ph.Eur, USP, JP, etc...),
- des modifications du procédé de fabrications : qui peuvent entrainer une modification des propriétés physico-chimiques de la matière ou une modification du profil d'impuretés
- des modifications des spécifications,
- des modifications des conditions de stockage ou de la date limite d'utilisation du produit,
- des modifications de l'origine animale

#### 4.1.1. Lettre de Notification de Changement

Pour déclarer toute modification le fournisseur a pour obligation de transmettre une lettre de notification de changement datée et signée. Dans ce document doivent apparaître :

- la date à laquelle la notification des clients a été réalisée,
- la référence du changement,
- le titre du changement,
- la date à laquelle le changement sera effectif,
- une description du changement en mettant en valeur la situation avant le changement et après le changement,
- les informations techniques sur le changement,

- les impacts du changement sur le fournisseur comme sa documentation, la qualification de son équipement, le conditionnement, l'étiquetage mais aussi les impacts sur la qualité de la matière et réglementaires,
- les listes de matières délivrées par le fournisseur impacté.

La méthode de déclaration a été en premier lieu clarifiée dans le Cahier des Charges. Elle se fait généralement par courriel mais certains fournisseurs peuvent la transmettre par lettre ou utiliser des mécanismes personnalisés tels que les formulaires internet automatisés. De ce fait, une communication appropriée entre les fournisseurs et les clients est primordiale pour s'assurer que les besoins et les systèmes de chacun sont compris et satisfaits (55).

#### 4.1.2. Processus de Change Control

Une fois réceptionnée, le site pharmaceutique va devoir prendre connaissance de la notification de changement et accuser réception de la notification auprès du fournisseur. Le traitement d'une notification de changement par le site pharmaceutique va se faire en suivant le processus Change Control. Ce processus est réalisé en plusieurs étapes et est effectué, le plus souvent, par l'intermédiaire d'un gestionnaire informatique pour améliorer sa traçabilité.

##### 4.1.2.1. *1<sup>ère</sup> étape : l'enregistrement de la Notification de Changement*

L'AQF ou le service achat sont les principaux destinataires des notifications de changements au sein de l'établissement pharmaceutique. Suite à la notification, ils vont initier une demande de changement au sein de l'établissement pharmaceutique, consistant à (56) :

- Identifier le ou les process impactés,
- Décrire le changement en mentionnant l'état actuel et l'état souhaité,
- Indiquer la raison du changement,
- Définir les besoins (humains et matériels) pour se conformer au changement,

- Proposer un premier plan d'action,
- Nommer un responsable du CC.

#### *4.1.2.2. 2<sup>ème</sup> étape : L'évaluation du Changement et Mise en place de la demande*

Après l'enregistrement de la notification de changement, un comité de Change Control va être réuni. Ce comité de CC est d'ordre pluridisciplinaire, il se compose de l'émetteur de la demande, de membres de l'AQ, mais aussi de membres dont le secteur peut être impacté tels que la production, le CQ, le réglementaire voir même des membres du service Hygiène Sécurité Environnement (HSE). De temps à autres, différentes parties prenantes comme le client ou une autre filiale du groupe, si concernés par le changement peuvent être invités à participer. Le comité de CC va avoir pour mission d'évaluer le changement. Au cours de cette réunion, vont avoir lieu (56) :

- une évaluation du risque pour identifier les secteurs impactés,
- la validation du changement,
- la finalisation du plan d'action,
- et la définition des indicateurs d'efficacité du changement.

#### *4.1.2.3. 3<sup>ème</sup> étape : Le suivi de la mise en place*

Au cours de cette étape des responsables de tâches vont être définis pour effectuer les actions découlant de ce changement. La durée de cette étape dépend de la nature du changement et de l'impact qu'il a sur chaque service. Elle peut s'étendre sur plusieurs mois voire années (56).

Lorsque toutes les tâches du plan d'action ont été finalisées une évaluation de l'efficacité est mise en œuvre. Si cette évaluation met en évidence que les tâches réalisées n'ont pas été suffisantes pour répondre au changement, un nouveau plan d'action doit être mis en place (56).

#### *4.1.2.4. 4<sup>ème</sup> étape : La clôture du Changement*

Le responsable de l'Assurance Qualité Système va vérifier la bonne réalisation du process puis clôturer le CC.

De ce fait, bien que les changements soient inévitables dans un environnement d'amélioration continue, ils nécessitent une coordination étroite entre le fournisseur et le site pharmaceutique mais aussi en interne. Une communication claire et des attentes définies permettent d'assurer que les modifications apportent des bénéfices tout en minimisant les risques pour les patients (56).

#### *4.1.2.5. Les actions mises en place par l'AQF suite à une notification de changement*

En fonction du type de changement fournisseur vu en partie II.4.1. le comité d'expert détermine si, celui-ci suscite : une simple mise à jour de la documentation associée à la matière concernée, un changement de matière, un changement de fournisseur voire l'arrêt total de l'utilisation de cette matière.

Pour l'AQF, les actions à mettre en place au cours d'un changement peuvent inclure :

- la mise à jour documentaire (récupération des nouvelles spécifications, nouvelles conditions de stockages ou autre certificat affectés par des modifications),
- la modification du cahier des charges,
- la réalisation d'un nouvel audit,
- l'agrément d'une nouvelle matière ou d'un nouveau fournisseur.

#### *4.1.2.6. Conclusion de la notification*

Le délai de traitement des actions varie selon l'impact sur les secteurs concernés et la nature des modifications requises. Ce délai peut aller de quelques semaines si l'action

nécessite une simple mise à jour documentaire, à plusieurs mois pour les autres actions nécessitant une nouvelle approbation.

Les fournisseurs peuvent être amenés à apporter des ajustements à leurs changements, comme l'ajout d'autres matières ou d'autres modifications de spécifications. L'AQF doit assurer une interaction continue avec les fournisseurs pour rester informé tout au long du processus du traitement de la notification de changement en interne, car ces ajustements peuvent entraîner une réévaluation du changement si celle-ci a déjà été effectuée, pour intégrer les nouveautés au plan d'action établi en interne.

#### **4.2. Les Réclamations**

Lorsqu'une non-conformité est observée une déviation est ouverte pour identifier la cause racine de l'écart. Si après investigation, la cause principale se révèle être la matière et que l'origine externe est confirmée cet écart sera traité en tant que réclamation fournisseur. Si après analyse son utilisation est jugée acceptable la matière pourra être utilisée en l'état, à l'inverse, la matière sera stockée en quarantaine jusqu'à la décision finale de l'AQF quant à son devenir.

L'écart est très souvent identifié à trois niveaux en interne :

- A réception : le personnel du magasin peut détecter un écart au cours d'un déchargement de camion. Il a la possibilité de renvoyer la livraison au fournisseur ou la réceptionner mais en émettant une réserve sur le bon de livraison, pour justifier que le défaut a été détecté à cette étape,
- Au CQ : qui peut détecter des écarts par rapports aux spécifications, autrement dit des résultats hors spécifications (Out of specifications, OOS),
- En production : le personnel peut détecter une non-conformité lors de la mise en œuvre du composant.

Une réclamation fournisseur nécessite un suivi rigoureux et particulier afin de mener à bien la résolution de la non-conformité (voir figure 4).

#### 4.2.1. Enregistrement de la réclamation fournisseur

En premier lieu la réclamation va être enregistrée par le déclarant soit dans un formulaire soit dans une base de données et sera référencée sous un numéro d'identification unique. Le déclarant doit indiquer dans l'enregistrement :

- Toutes les informations sur le lot impacté (par exemple la désignation du composant, sa référence, le numéro de lot, la quantité impactée),
- Une description de la non-conformité.

En parallèle il met à disposition des échantillons non-conformes ou à *contrario* des photos.

L'AQF va par la suite classier la réclamation (en mineure, majeure, ou critique) puis décider si la réclamation est recevable ou non et si elle est bloquante ou non pour l'utilisation du composant.

#### 4.2.2. Déclaration auprès du fournisseur

Après avoir classifié la réclamation, l'AQF la transmet au fournisseur de la matière impactée en veillant à ce que toutes les informations sur la matière et sur la non-conformité soient indiquées. En parallèle, l'AQF transmettra les échantillons disponibles ou à *minima* les photos de la non-conformité pour que le fournisseur puisse entamer une investigation.

#### 4.2.3. Réponse du fournisseur :

Après réception de la réclamation, le fournisseur dispose d'un certain délai, qui a été préalablement établi dans le Cahier des Charges pour répondre au client. Dans sa réponse le fournisseur doit décrire l'investigation qui a été menée et la cause racine (root cause) probable ou confirmée qui en est ressortie. Il doit également détailler le plan d'action mis en place et le délai pour sa réalisation. D'autre part il doit préciser s'il

compte récupérer sa matière ou si le client est autorisé à la détruire aux frais du fournisseur.

#### 4.2.4. Analyse de la réclamation

A l'issue de la réponse du fournisseur l'AQF, va prendre connaissance de l'investigation et effectuer de son côté une analyse selon la méthode des 5M (Main d'œuvre / Méthode / Matière / Milieu / Matériel) dans l'objectif de la classer dans son système de suivi des réclamations. De plus, au cours de l'analyse l'AQF va procéder à la détermination de la récurrence (voir tableau 3) et à la réévaluation de la criticité de l'écart en prenant en compte la cause racine de la non-conformité identifiée par le fournisseur. Puis, en prenant en compte ces deux paramètres, l'AQF va définir le risque final de cet écart sur la qualité du produit et la sécurité du patient afin de justifier d'une potentielle priorisation du plan d'action décidé. Il est à noter, qu'une réclamation dont l'occurrence est fréquente peut voir sa criticité finale augmentée et ainsi accroître le risque d'un impact sur la santé du patient.

*Tableau 3 : Echelle de la récurrence (l'échelonnage peut différer en fonction de la perception et des perspectives des entreprises sur l'activité de réclamation)*

Type de Récurrence	Fréquence
Isolé	1 occurrence / an
Rare	1 occurrence / semestre
Occasionnelle	1 occurrence / trimestre
Fréquente	1 occurrence / mois

#### 4.2.5. Décision finale par l'AQF

En fonction de la réponse du fournisseur, l'AQF peut décider :

- De la destruction du lot non conforme. Une fois la destruction effectuée un procès verbal attestant les faits est envoyé au fournisseur pour que celui règle l'avoir plus la destruction du lot,
- Du renvoi de la marchandise au fournisseur : le règlement d'un avoir (document édité par un fournisseur pour informer un client qu'il a le droit à un remboursement ou à un crédit) est également exigé par le client,
- A ce que le site continue à utiliser le lot non conforme.

En raison d'une forte récurrence, l'AQF peut exiger du fournisseur une investigation approfondie et réfléchir à un nouveau plan d'action. Dans le cas où un fournisseur ne peut apporter de correction à l'écart, l'AQF et son entreprise peuvent être amenés à mettre en place des actions correctives ou préventives en interne allant d'un meilleur contrôle des matières à réception jusqu'à un changement de fournisseur voire à accepter le risque après l'avoir évalué.

#### 4.2.6. Clôture de la réclamation

La réclamation est clôturée du côté de l'AQ, dès que l'AQF a obtenu une réponse jugée satisfaisante du fournisseur et répondant aux attentes du site. Cependant le litige financier est clos une fois que le service achat a reçu l'avoir.

#### 4.2.7. Conclusion sur la gestion des réclamations

Pour traiter une réclamation, le maintien d'une relation solide avec ses fournisseurs est essentiel en vue d'assurer une collaboration efficace et mutuellement bénéfique. C'est également un processus lent qui nécessite plusieurs échanges et peut entraîner des désaccords sur les responsabilités et sur les causes identifiées. Ainsi, en cas de litige, des visites techniques effectuées à la fois chez le fournisseur et le DO permettent de renforcer la connaissance mutuelle des équipements et incitent chaque partie à proposer des solutions plus efficaces.

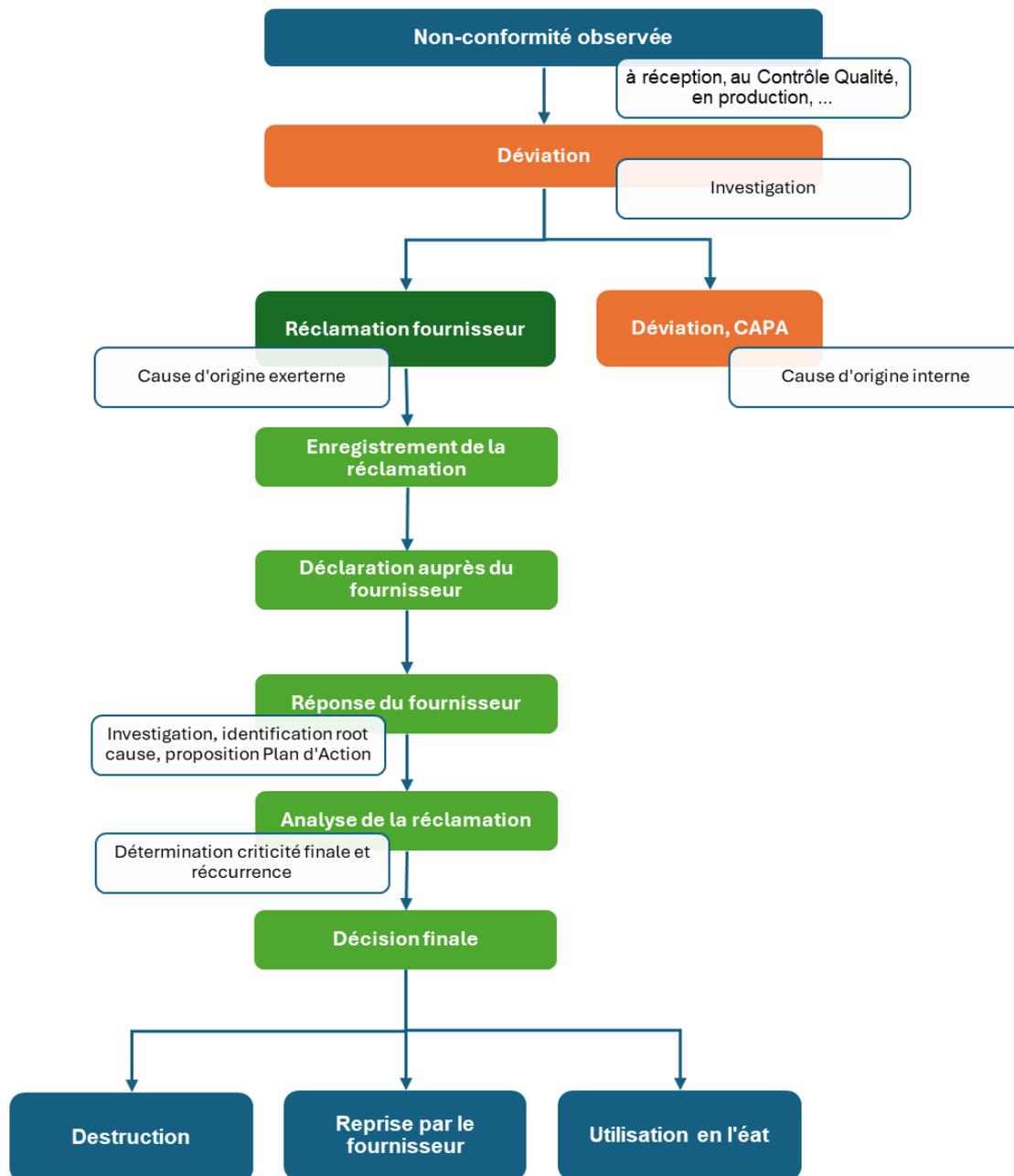


Figure 4 : Processus des réclamations

### 4.3. L'évaluation annuelle des fournisseurs

#### 4.3.1. Processus d'évaluation :

Une évaluation est réalisée annuellement pour mettre en valeur la performance de chaque fournisseur dans l'objectif d'atténuer les risques, de s'assurer que les

fournisseurs répondent aux attentes du DO en matière de qualité et qu'ainsi les articles soient fournis de manière fiable, conforme aux spécifications et au Cahier des Charges. En mettant en place, une évaluation régulière le DO peut détecter plus rapidement d'éventuels problèmes et mettre en œuvre des actions correctives, voir préventives avant qu'ils n'affectent les opérations. Cette évaluation facilite également l'amélioration continue des relations entre le DO et le fournisseur, pour ensuite optimiser la chaîne d'approvisionnement des articles fournis.

L'évaluation des fournisseurs est un processus reposant sur la mesure et la surveillance de la performance des fournisseurs grâce à des indicateurs clés de performance de la chaîne d'approvisionnement. Il est donc nécessaire de posséder des critères d'évaluation des fournisseurs solides. Ces critères sont définis différemment en fonction des entreprises mais le plus souvent sont les suivants :

- le nombre ou taux de réclamations en lien avec le fournisseur,
- la qualité de réponses aux réclamations,
- les résultats du dernier audit en mettant en valeur les observations majeures et critiques,
- le nombre de retards de livraisons ou le nombre de livraisons incomplètes,
- la faculté à communiquer les notifications de contrôle,
- le niveau d'installation de ce fournisseur sur le marché correspondant à ce produit (nouveau, inconnu, intermédiaire ou connu et installé),
- la possibilité de trouver un fournisseur équivalent pour cette prestation ou produit livré en cas de défaillance,
- le type d'articles fournis (car certains comme les API ou les ADC primaires nécessitent plus de vigilance),
- l'importance des articles livrés par le fournisseur dans l'activité BPF,
- la transmission documentaire du fournisseur,
- la fréquence d'utilisation du fournisseur.

Pour compléter l'évaluation annuelle du risque l'AQF va s'orienter vers les autres services comme l'approvisionnement, le CQ, la production et le magasin.

En pondérant chacun de ces critères l'AQF va calculer un score final qui va lui permettre de définir la criticité des fournisseurs :

- Criticité faible,
- Criticité moyenne,
- Criticité forte.

Cette évaluation va permettre d'une part de déterminer s'il y a besoin de s'orienter vers de nouveaux fournisseurs pour en remplacer un à risque ou au contraire si un fournisseur de criticité faible est à privilégier pour l'achat de nouvelles matières. D'autre part, l'évaluation va permettre d'identifier les fournisseurs dans le besoin d'être audités au cours de l'année suivante.

#### 4.3.2. Mise en place d'un planning d'audit

Selon le chapitre 5 des BPF partie I « des audits complémentaires peuvent être conduits à des intervalles définis selon le processus de gestion du risque qualité afin d'assurer le maintien des normes et l'utilisation continue de la chaîne d'approvisionnement approuvée », l'annexe 2 des BPF « des audits réguliers du fournisseur de matières premières ou de matière première de départ doivent être effectués pour vérifier la conformité aux contrôles des matières aux différentes étapes de la fabrication » et l'annexe 16 des BPF « Des audits répétés doivent être effectués conformément aux principes de la gestion du risque qualité ». Les BPF insistent bien sur la nécessité de mettre en place une fréquence d'audit en fonction de la criticité des fournisseurs ou de leurs articles. Pour se conformer à cette exigence l'AQF établit un planning d'audit chaque année à partir de l'évaluation du risque précédemment réalisée (6).

Les fournisseurs dont la criticité est forte, peuvent impacter la production médicament mais aussi sa qualité et son efficacité donc de surcroît la sécurité du patient. Il devient nécessaire de réaliser un audit sur site chez ces fournisseurs. Ces fournisseurs seront donc ajoutés au planning d'audit pour vérifier s'ils répondent toujours aux attentes du site pharmaceutique.

La fréquence d'audit est établie en fonction du type de matière. Par exemple, cette fréquence a tendance à être de 3 ans pour les API. Ainsi lorsque la date du dernier

audit d'un fournisseur dépasse le délai établi par cette fréquence, un nouvel audit de ce fournisseur doit, de facto, être ajouté au planning.

En fonction de la criticité des articles vendus par le fournisseur, et si celui-ci ressort avec une cotation faible ou moyenne, il peut être décidé de mener un audit documentaire ou à distance à la place d'un audit sur site. Effectuer ces deux derniers types d'audit permet de réduire les dépenses, qui peuvent être excessives en coût et en temps, une grande partie des fournisseurs étant implantés dans d'autres régions du monde.

A ce planning peuvent être rajoutés en cours d'années des audits de nouveaux fournisseurs mais aussi des audits « pour cause » lorsque des non-conformités majeures ou récurrentes sont constatées chez un fournisseur.

A chaque fin d'année ce planning doit être complété avec les dates auxquelles les audits ont été effectués. Si des audits figurant dans le planning, n'ont pu être réalisés au cours de l'année, l'AQF a le devoir de justifier cette non-réalisation et de les reporter dans le planning de l'année suivante.

#### 4.3.3. Conclusion sur l'évaluation de la performance du fournisseur

L'évaluation annuelle de la performance des fournisseurs est un bon outil pour déterminer si une collaboration avec le fournisseur peut être maintenue mais également vérifier si des améliorations peuvent être mises en place afin de renforcer cette collaboration. Comme lors d'un audit d'agrément cet outil permet peut porter assistance à un fournisseur en difficulté. Il offre également la possibilité de comparer des fournisseurs qui livrent des matières similaires, dans l'objectif de définir celui à privilégier dans le cadre des commandes.

#### 4.4. Conclusion sur le suivi du couple fournisseur/matière

Tous ces processus, dédiés au suivi des fournisseurs, sont étroitement liés. En effet une l'évaluation annuelle des performances du fournisseur prend en compte les

notifications de changements mais aussi les réclamations ; deux critères qui influent fortement la criticité du fournisseur : lorsqu'ils sont nombreux, cela aboutit à un audit pour cause. D'autre part l'ensemble de ces processus est susceptible d'entraîner une révision des éléments apportés au cours de l'approbation qu'elle soit documentaire, concerne un cahier des charges ou un nouveau rapport d'audit avec un nouveau plan d'actions à suivre. Par ailleurs, tout au long du suivi du fournisseur, chacun de ces processus permet d'identifier de potentiels désaccords ou risques pouvant impacter l'activité du site pharmaceutique. Ces éléments peuvent aboutir à l'ajustement de certains aspects contractuels, opérationnels ou techniques du partenariat, ou à l'inverse, dans les cas les plus critiques, à mettre un terme à la relation avec le fournisseur.

## **5. Conclusion**

En conclusion, la gestion des fournisseurs, sur tout site pharmaceutique, repose sur une approche méthodique et structurée, intégrant plusieurs processus clés pour garantir la conformité et la qualité des fournisseurs et matières utilisées. Tout d'abord par la sélection rigoureuse, réalisée de manière pluridisciplinaire, des fournisseurs répondant aux besoins du site, suivi de l'approbation par l'AQF des fournisseurs et des matières dont les requis peuvent différer. Enfin, l'AQF assure un suivi continu grâce à la gestion des notifications de changement, à la gestion des réclamations et à l'évaluation annuelle des fournisseurs. De tous ces processus, émergent plusieurs missions communes, intégrées à chacun d'eux, soit : la collecte des certificats pour maintenir à jour la documentation, la réalisation d'audits afin d'évaluer régulièrement les performances du fournisseur ou leur impact sur les activités du site et la tenue des cahiers des charges.

## Partie III – Application de la gestion des fournisseurs dans le cadre de la production d'un produit clinique fini injectable sur un Site de Recherche et Développement

Le site de R&D, dont le système de gestion des fournisseurs est présenté dans cette partie appartient à un grand groupe pharmaceutique actif à la fois dans la recherche et le développement ainsi que dans les activités de production industrielles (sites intervenant dans la commercialisation du médicament après sa mise sur le marché).

Les activités de ce site de R&D se concentrent sur :

- la recherche amont en biotechnologie : immuno-inflammation et immuno-oncologie,
- le développement préclinique,
- le développement des procédés chimiques pour des essais cliniques en phase II.

Dans le cadre du développement des procédés chimiques utilisés dans les essais cliniques, le site de R&D présenté fabrique des produits finis cliniques injectables. Ce site doit donc se conformer aux BPF et autres référentiels présentés en partie I et intégrer un système de gestion des fournisseurs détaillé en partie II. Cependant, le système utilisé par ce site admet quelques particularités.

### **1. Les composants nécessaires à la fabrication d'un Produit Clinique Fini Injectable sur le site de R&D**

Le site de R&D participe au développement de procédés chimiques voués aux essais cliniques de phase II (soit le développement pharmaceutique et industriel dont la notion a été abordée en partie I.2.1.2.4). Dans ce contexte, un département est dédié au développement des Principes Actifs Biologiques qui se composent d'Anticorps monoclonaux (ACm) conjugués à des substances actives. Un autre département est quant à lui, assigné au développement de produits finis cliniques injectables. Même si le site est impliqué dans des activités de recherche et de développement préclinique,

l'AQF n'intervient pas au cours de ces phases, qui ne sont pas des activités régies par les BPF. En effet, les activités exercées par ce service se concentrent sur l'approbation et le suivi du couple fournisseur/matière à partir de la phase des essais cliniques.

Concernant les secteurs existants sur le site de R&D, ceux-ci sont identiques à ceux présentés en Partie I.2.3. et exercent les mêmes activités.

Ce site a une portée mondiale, il doit donc se conformer aux GMP européennes, à la norme ISO 9001 mais aussi aux autres référentiels vus en partie I.1. Cependant, dans le cadre des contrôles analytiques, le site de R&D réalise des tests et libère des matières uniquement en conformité avec la pharmacopée européenne. De ce fait, le site de R&D privilégie, dans la mesure du possible, l'approvisionnement en matières bénéficiant d'une reconnaissance mutuelle des pharmacopées.

Dans la mesure où j'avais en responsabilité la gestion des fournisseurs dans le département chargé de développer les produits finis injectables, dans le cadre de cette thèse, seul ce périmètre sera abordé.

Pour comprendre quelles sont les matières requérant un suivi selon les BPF dans le périmètre de la production de produits finis injectables, il est intéressant de se pencher, avant tout, sur le procédé de fabrication de ce type de produit.

### **1.1. Procédé de fabrication d'un Produits Clinique Fini Injectable**

Un produit fini injectable clinique est un produit destiné à être utilisé dans le cadre d'un essai clinique sur des volontaires sains soit en phase I, en phase II ou en phase III. De ce fait, même si le procédé de validation n'est pas encore approuvé au cours des essais cliniques, il est essentiel de prendre toutes les précautions requises en matière de qualité afin de garantir la sécurité des patients recevant le candidat médicament. D'ailleurs, l'annexe 13 des BPF, dédiée aux médicaments expérimentaux, établit qu'« il n'est pas attendu que les procédés de fabrication des médicaments expérimentaux soient validés de façon aussi étendue que dans la production de routine mais les locaux et les équipements doivent être qualifiés. En ce qui concerne les produits stériles, la validation des procédés de stérilisation répond aux mêmes normes que pour les médicaments déjà pourvus d'une AMM. ».

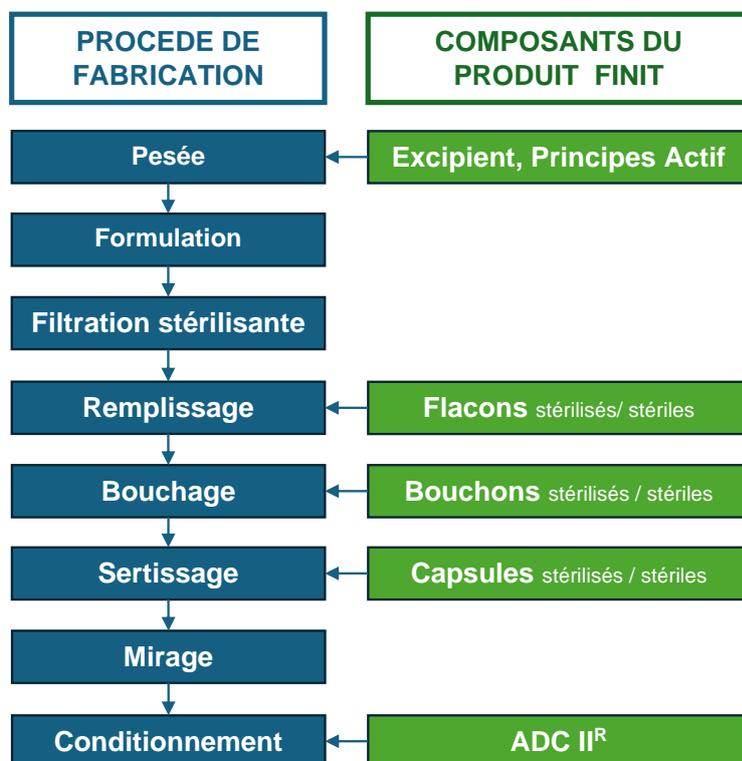


Figure 5 : Procédé de fabrication d'un produit stérile

Le procédé de fabrication d'un produit fini clinique injectable se fait en plusieurs étapes (voir figure 5). En premier lieu et avant d'être utilisés, les composants doivent être pesés en quantité suffisante. Après l'étape de pesage va avoir lieu l'étape de formulation qui est effectuée de façon successive par l'introduction de chaque composant tels que les principes actifs biologiques, les adjuvants et les excipients. Par la suite va suivre l'étape de filtration stérilisante avant de passer au remplissage de la matière. C'est une étape primordiale dans la fabrication d'un produit fini injectable car elle permet d'obtenir en bout de process des produits suffisamment stérilisés lorsque les filtres adaptés sont employés. A savoir, certaines formulations ne sont cependant pas filtrables telles que les suspensions ou certains médicaments qui colmatent les membranes et bloquent donc la filtration. Des méthodes alternatives sont envisageables dans ces conditions. En effet les composés incompatibles avec le procédé de filtration peuvent être stérilisés avant d'être ajoutés au reste de la

préparation qui sera préalablement filtrée de manière habituelle. L'étape de filtration terminée, le remplissage peut débuter. Cette étape consiste, depuis une ligne de remplissage, à injecter un volume de produit défini dans des flacons préalablement dépyrogénéisés. La dépyrogénéisation peut être évitée en commandant aux fournisseurs des conditionnements stériles ou stérilisés. Dans le but de réduire au maximum le temps de contact du produit avec l'air extérieur, le bouchage est généralement réalisé immédiatement après le remplissage sur la ligne. En ce qui concerne les produits lyophilisés, pour faciliter l'évacuation de la vapeur d'eau lors de la sublimation, le bouchage sera partiel. Le bouchage final se fera donc à la fin du cycle de lyophilisation dans le lyophilisateur. Le processus de fabrication se poursuit par le sertissage afin de maintenir le bouchon au contact du col du flacon en ajoutant une capsule en aluminium. L'étape de fabrication suivante est le mirage soit l'inspection visuelle de 100% des unités flacons remplis par des opérateurs habilités, dans le but d'écartier les potentiels défauts visibles. Cette opération est indispensable et requise par l'annexe 1 des BPF. La dernière étape est le conditionnement qui se traduit par l'étiquetage du produit fini injectable, son entreposage dans son emballage secondaire accompagné d'une notice, afin de protéger le PF durant les transports (57). Cependant la production au niveau du site de R&D s'arrête à l'emballage des produits en vrac (c'est-à-dire les produits finis cliniques injectables qui n'ont pas encore été conditionnés dans leur forme finale pour la distribution).

Avant de produire un lot clinique, il faut veiller à ce que chaque composant entrant dans le procédé de fabrication du produit fini clinique injectable d'une part et leur fournisseur d'autre part soient conformes aux exigences réglementaires et agréés par l'AQF.

## **1.2. Les composants utilisés dans le procédé de fabrication d'un produit fini clinique injectable**

Le site de R&D fabrique, lui-même, ses principes actifs biologiques, ce qui nécessite l'utilisation de matières premières de départ, d'excipients, d'ADC et de consommables. Cependant, en ce qui concerne le département de fabrication des produits finis cliniques injectables, les Principes Actifs biologiques étant produits directement sur

site, il n'y a plus qu'à ajouter au cours du procédé de fabrication les excipients, ADC et consommables. Dans le cadre de la fabrication de produits finis injectables, seuls les excipients, ADC et consommables sont donc à agréer par l'AQF.

Pour optimiser la gestion et la traçabilité de ces composants, à partir de leur commande jusqu'à leur utilisation, une référence unique doit être attribuée à la matière en plus d'un numéro de lot propre au lot utilisé. D'autre part, afin d'enregistrer toutes preuves que ces composants répondent aux spécifications, et sont conformes aux réglementations en vigueur, le site de R&D et plus particulièrement le groupe utilise des Systèmes informatisés.

## **2. Systèmes informatisés utilisés par le site de R&D**

Depuis plusieurs années, l'industrie pharmaceutique entre dans une aire de digitalisation des données en reportant les données sur support papier vers des supports électroniques. Cette digitalisation est notamment utilisée pour maîtriser les fournisseurs et leurs matières, en centralisant toutes les données relatives à ce domaine, assurant une traçabilité optimale et réduisant les erreurs humaines. Elle facilite, de même, la visualisation des indicateurs qualité sur des activités et le partage d'informations entre services ou sites d'un même groupe. Ainsi, elle permet de réagir rapidement en cas de non-conformité des matières ou pour fournir des preuves de conformité lors des inspections par les autorités réglementaires.

Dans le cadre de la gestion des fournisseurs, l'AQF du site de R&D utilise différents systèmes informatiques en commun avec les autres sites du groupe pour mener à bien son activité. Les deux principaux sont décrits ci-dessous.

### **2.1. Enterprise Resource Planning (ERP)**

L'Enterprise Resource Planning (ERP) est un système informatique qui permet de gérer les fonctions transactionnelles du site de R&D et des fonctions de planification pour garantir l'efficacité, la conformité et la qualité des opérations. L'ERP utilisé par le

site de R&D est System Analysis Program Development (SAP). Ce logiciel permet de suivre toutes les étapes du cycle de vie du produit fini injectable au sein du site, de la commande de ses composants à sa libération pour être transféré aux clients, en passant par le magasin, le CQ et la production. De ce fait, il permet de planifier et d'optimiser les processus de production, de suivre la qualité, de façon rigoureuse, à chaque étape et de gérer les recettes avec une traçabilité complète. En matière de gestion des stocks et de l'approvisionnement, SAP pilote les inventaires de manière automatisée, optimise la coordination avec les fournisseurs, et garantit la traçabilité des composants et des produits finis. C'est d'ailleurs par ce logiciel que sont créées les références de la matière spécifiques au site autrement appelées code SAP et les numéros de lots à réception d'un lot de matière sur site.

L'AQF du site de R&D a pour mission d'approuver les fiches articles SAP (un enregistrement qui contient toutes les informations sur les articles ou produits gérés par le site) de chacune des matières par la vérification de ses caractéristiques parmi lesquelles on retrouve :

- sa désignation,
- ses références fournisseurs et site,
- ses conditions de stockage,
- sa durée limite d'utilisation,
- le fournisseur qui la délivre.

## **2.2. Système de Gestion de Contenu (CMS)**

Parallèlement, le groupe pharmaceutique utilise un Système de Gestion de Contenu (Content Management System, CMS), commun à tous ses sites, afin d'assurer un suivi harmonisé et de faciliter le partage des données entre les différents sites. Le CMS, logiciel complet et intégré, répond aux requis BPF et d'autres normes ISO, en contribuant à la mise en œuvre d'un Système de Management de la Qualité (SMQ) performant conforme à l'ICH Q10 détaillée dans les BPF, notamment dans le point 1.5.2. de la partie III : «L'objectif est de développer et d'utiliser des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance du procédé et de la qualité des

produits, offrant ainsi l'assurance du maintien de la pertinence et des capacités des processus ». Le CMS centralise, sur une plateforme unique, les activités liées à l'AQ, au CQ et à la production afin de consolider des processus, précédemment, cloisonnés et disparates.

### 2.2.1. Principales fonctionnalités du CMS

Le CMS du groupe permet ainsi de gérer plusieurs aspects du SMQ, parmi lesquels on retrouve :

- La gestion documentaire : le CMS aide dans l'organisation des références documentaires, les circuits d'approbation et le suivi de la diffusion. Il assure la gestion du cycle de vie des documents, de leur création à leur archivage.
- L'automatisation des processus qualité : le CMS du groupe simplifie la gestion et le suivi des processus tels que les déviations, les réclamations clients et fournisseurs, les CAPA (ou plan d'action), les Change Control, les audits (internes et externes) et inspections.
- Un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit : le CMS fournit des outils avancés permettant de suivre l'avancement des workflows pour chaque processus, analyser les performances et identifier les goulots d'étranglement grâce à des indicateurs de qualité. D'autre part il assure le respect des délais par le personnel en transmettant des alertes automatiques et des notifications par e-mail.

### 2.2.2. Avantages du CMS pour le site de R&D

L'utilisation du CMS par le site de R&D, lui procure plusieurs avantages, soit :

- La conformité réglementaire : le CMS est tout à fait conforme aux exigences de la réglementation 21 CFR Part 11 de la FDA (signature électronique, piste d'audit, gestion des enregistrements) mais aussi à la mise en place d'un SMQ selon l'ICH Q10.

- La centralisation des données : le CMS regroupe toutes les données et processus liés à la qualité au niveau du groupe sur une plateforme unique, tout en améliorant la collaboration entre les services mais aussi avec les autres sites du groupe et les partenaires.
- L'efficacité et la traçabilité : le CMS automatise les processus, et garantit une traçabilité totale de toutes les données afin qu'elles puissent être facilement visualisées, voir réutilisées. De plus, il réduit les erreurs associées à l'utilisation d'un processus papier.

### 2.2.3. La gestion des fournisseurs par le CMS

Dans le cadre de la gestion des fournisseurs et des articles à usage BPF, pour partager les informations entre chaque site, le CMS du groupe permet de répertorier et de centraliser toutes les données essentielles selon plusieurs axes :

- les fournisseurs : coordonnées (adresse et contact), les référentiels appliqués, type d'activité (production d'excipient, de matière première, etc...),
- les articles utilisés : références fournisseurs et sites, caractéristiques des matières (type de matière, utilisation), fabricant, conformité (aux pharmacopées, aux BPF, et aux éventuelles impuretés),
- les Cahiers des Charges : identification des parties impliqués, les matières concernées, date d'approbation,
- les Audits fournisseurs : gestion des audits effectués, résultats et actions correctives,
- les réclamations fournisseurs : matière concernée, fournisseur, description de l'écart, criticité de la réclamation, réponse du fournisseur, plan d'action mis en place par le fournisseur ou le site.

Tous ces axes sont également interconnectés pour assurer une gestion plus fluide et transparente des fournisseurs et des articles. L'AQF du site de R&D a donc en charge la complétion de ces différents axes dans le cadre de l'approbation et du suivi des articles. D'autre part, grâce au CMS, l'AQF peut accéder à des informations sur les fournisseurs et matières, partagées par d'autres sites les utilisant déjà. Ce qui permet de mutualiser les données, d'éviter les doublons et également de gagner du temps

dans les processus d'approbation. Le CMS facilite ainsi, dans le cadre de la gestion des fournisseurs, la coordination entre les différents sites, améliore la traçabilité des données et renforce la cohérence globale dans la gestion des fournisseurs au sein du groupe.

#### 2.2.4. Migration vers un CMS plus performant sur le site de R&D

Aujourd'hui l'industrie pharmaceutique continue à s'orienter dans la voie de la digitalisation de données en se rapprochant de l'intelligence artificielle qui permet une meilleure traçabilité, un gain de temps à la recherche d'information, un meilleur suivi de son activité, une meilleure classification des données, la rédaction de rapport instantanée et une meilleure visualisation des différentes activités grâce à des indicateurs qualité performants. Dans ce contexte le groupe est passé sur un nouveau CMS plus performant et capable de prendre en charge plus de données pour répondre à cet objectif.

Ce nouveau CMS permet par rapport à son prédécesseur de regrouper toutes les données qualité et documentaires de l'ensemble des services, voire même, des sites du groupe, à l'échelle mondiale. Son objectif premier est de centraliser l'information, afin que tout site puisse la consulter, l'exploiter, s'en inspirer et l'adopter selon ses besoins. Cette centralisation permet un échange d'informations fluide et rapide, en renforçant la collaboration de tous les sites du groupe et en facilitant la réalisation de projets communs, telles que l'élaboration de cahiers des charges ou la gestion des audits. Une visualisation optimisée des résultats des différentes activités sur site, grâce à les indicateurs qualité performants gérés par le CMS, apporte au personnel une meilleure compréhension des performances, facilite la prise de décision et améliore la collaboration. Grâce à l'intelligence artificielle, ce nouvel outil informatique améliore également l'interconnexion entre les processus et les documents : en automatisant certaines tâches répétitives (telle que la classification des documents), et en facilitant la recherche d'informations grâce à des filtres avancés ou des recommandations contextuelles. Il optimise également la gestion des workflows, réduisant ainsi les délais et les erreurs. Par exemple, grâce à ce logiciel, du développement d'un produit fini injectable le site de R&D peut sélectionner plus

rapidement des fournisseurs ou des composants en s'appuyant sur les données déjà enregistrées par d'autres sites du groupe, telles que les performances des fournisseurs, les historiques d'audits ou les spécifications des matières. De même pour l'AQF qui aura déjà accès à une grande partie de la documentation et autres données pour faciliter l'évaluation et l'approbation des matières et fournisseurs. D'autre part l'AQF pourra compléter les données avec sa propre expérience, en ajoutant des observations ou des ajustements.

Cependant, malgré tous ces avantages, l'utilisation et la complétion du nouveau CMS restent aujourd'hui complexes. En effet, bien que les données aient été migrées de l'ancien CMS vers le nouveau, ce dernier requiert une nouvelle méthodologie de travail. Le personnel doit s'adapter à un système qui exige la saisie de données supplémentaires et une navigation différente. Dans un premier temps, ce nouveau CMS ralentit le personnel et engendre une résistance au changement. Il devient donc plus complexe pour les utilisateurs de se repérer dans le CMS et de s'acquitter de leurs tâches de manière fluide, ce qui entrave davantage son adoption. Ce type de résistance est courant lors de changements importants. Le personnel peut percevoir cette évolution comme une perte de compétences, effectivement le fonctionnement de l'ancien CMS étant bien maîtrisé, cela peut rendre compliqué l'appropriation du nouveau logiciel. Ce processus de résistance suit généralement plusieurs étapes, selon le modèle du deuil de Kübler-Ross : une phase initiale de déni quant à la faisabilité du changement, suivie d'une colère face à la situation, puis d'une phase de marchandage et de dépression, où l'on doute de sa capacité à utiliser le système. Enfin, une phase d'expérimentation qui précède celle d'acceptation, avant d'aboutir à l'intégration progressive du changement, par l'utilisation systématique du nouveau système (58).

Les systèmes informatisés telle que le CMS et l'ERP jouent ainsi un rôle non négligeable dans l'activité de l'AQF sur site, en particulier pour l'approbation et le suivi des fournisseurs.

### **3. Approbation et suivi des fournisseurs et de leurs matières sur le site de R&D**

#### **3.1. Sélection des fournisseurs**

Comme expliqué en partie II.3.1. la sélection des fournisseurs et des matières repose sur une collaboration au sein d'une équipe pluridisciplinaire qui, sur ce site R&D, comprenait un responsable de production, un responsable du service d'approvisionnement, un responsable du contrôle qualité et un responsable de l'AQF.

En premier lieu, la production a pour mission de définir les exigences et les spécifications attendues pour répondre aux besoins du produit fini. Ces exigences sont par la suite prises en compte par l'équipe pluridisciplinaire lors de la recherche et de la sélection des fournisseurs et des matières.

Lors de la recherche d'un fournisseur potentiel l'équipe pluridisciplinaire du site de R&D privilégie :

- Les fournisseurs, voire les matières déjà approuvés par le site R&D ou d'autres sites du groupe en vue de mutualiser les ressources et renforcer la cohérence des approvisionnements. A savoir que l'un des objectifs actuels du groupe est de s'orienter vers les fournisseurs et les matières déjà agréés par les sites de productions industriels (site intervenant dans la commercialisation du médicament après sa mise sur le marché), pour que la mise en place du procédé de fabrication soit facilitée de leur côté, une fois l'AMM du médicament obtenue.
- Les fournisseurs implantés en France ou en Europe et dont les fabricants sont également situés dans la même zone géographique. Cette approche vise ainsi à réduire les coûts et les délais mais facilite aussi la communication, le suivi des fournisseurs et la réalisation des audits.
- Les fournisseurs certifiés ISO 9001 et/ ou GMP mais aussi par d'autres normes en fonction du type de matière à sélectionner. Par exemple, les fournisseurs certifiés IPEC sont fortement recommandés pour les excipients alors que les fournisseurs certifiés 15 378 sont privilégiés pour les ADC I<sup>R</sup>.

- Les fournisseurs analysant les matières conformément à plusieurs pharmacopées pour avoir accès à plus de marchés, tout en priorisant celle suivie par le site de R&D, à savoir la pharmacopée européenne, afin d'assurer une meilleure conformité et alléger les processus de libération des lots.
- L'achat directement auprès d'un fabricant. Ce qui limite le passage par des intermédiaires et garantit une meilleure traçabilité.

Cependant ces recommandations ne sont pas toujours faciles à appliquer pour un site de R&D. En effet :

- Les formulations des produits finis injectables destinés aux essais cliniques évoluent régulièrement, aussi bien en termes de composition que de dosage. Ces adaptations tiennent compte du type de patient (enfants, adultes, ...), des effets secondaires potentiels, des interactions médicamenteuses, du métabolisme, des effets pharmacologiques ou pharmacocinétiques recherchés. Ces évolutions nécessitent des matières avec un spectre d'utilisation large en vue de les intégrer dans différentes formulations. Ce qui complique l'utilisation de composants déjà agréés dans un cadre industriel qui répondent à des caractéristiques spécifiques et adaptés à des procédés de fabrication précis.
- Les sites de R&D ne produisent pas de lots en grandes quantités mais à l'inverse en petites quantités pour une utilisation lors d'essais cliniques. Cette dernière spécificité oriente les sites de R&D, dans la mesure du possible, vers des fournisseurs qui livrent en petite quantité et/ou dont les matières ont une longue durée de péremption. Ce qui entraîne une difficulté à acheter directement auprès du fabricant qui favorise souvent les commandes en grande quantité. Les sites de R&D auront tendance à s'orienter vers des fournisseurs qui reconditionnent les matières de ces fabricants. Cette contrainte complique également l'utilisation systématique de fournisseurs déjà agréés et utilisés par les sites industriels du groupe.

Malgré ces contraintes, les sites de R&D sont parfois obligés de s'orienter vers des fournisseurs de composants qui livrent en grande quantité, même si leur durée d'utilisation est courte. Cela peut s'expliquer par la rareté de ces composants, obligeant les sites à adapter leur gestion des stocks et à anticiper les besoins pour éviter toute rupture. Cette situation est fréquente pour les ADC I<sup>R</sup> comme les bouchons, les capsules ou les flacons que le site de R&D reçoit généralement en

plusieurs centaines de milliers d'unités, alors que moins d'une dizaine de milliers est utilisée dans le cadre des essais cliniques. Par, ailleurs les ADC IR commandés par le site de R&D étant souvent préalablement stérilisés (nette diminution des coûts dans les lignes de stérilisation) ont un temps de péremption court (période durant laquelle la stérilisation est maintenue). Les fournisseurs refusant de les fournir en petites quantités, beaucoup de ces matières finissent par être détruites, la redistribution à d'autres sites étant compliquée, car leurs besoins ne sont pas nécessairement les mêmes et que le coût du transport est élevé. Une alternative serait de s'orienter vers un fournisseur qui reconditionne ces matières en petites quantités mais ceux-ci sont également peu nombreux sur le marché et, il faut inévitablement avoir déjà connaissance des spécifications de la matière.

Le nouveau CMS est une alternative, qui permet ainsi, d'identifier plus efficacement les fournisseurs, les fabricants et les matières qui répondent aux recommandations tout en surmontant les difficultés que peut rencontrer le site de R&D. Au cours du déploiement du CMS sur le site de R&D et après avoir réussi à le maîtriser, l'AQF a donc formé les équipes de production et de développement à l'utiliser pour consulter, exploiter et adapter à leurs besoins les matières, fabricants et fournisseurs utilisés par d'autres sites.

Une fois la sélection effectuée par l'équipe pluridisciplinaire, chaque secteur en charge des couples fournisseurs/matières va pouvoir les gérer selon son domaine d'activité. Pour l'AQF, cela représente l'approbation et le suivi du couple fournisseur/matière tout au long du développement d'un produit fini injectable, jusqu'à sa mise sur le marché. Mais, dans cette optique, l'AQF se doit, en premier lieu, d'évaluer la criticité des articles pour définir les différents requis attendus au maintien du fournisseur et de l'article.

### **3.2. Evaluation de la criticité des articles sélectionnés par le site de R&D**

Sur ce site R&D, pour déterminer le niveau d'exigences qualité et documentaire attendu lors de l'approbation et du suivi de tout nouvel article entrant dans la fabrication BPF d'un produit en phases de développement clinique, son niveau de criticité est évalué.

Cette évaluation de la criticité des articles est établie au travers d'une analyse de risque.

En fonction du résultat de l'analyse de risque (Faible, Modéré, Elevé ou Critique), une catégorie de matière et un niveau de criticité sont attribués à chaque article. Une catégorie est définie selon la nature de la matière (peuvent être cités les poches, les filtres, les sels, acides ou bases), les spécifications microbiologiques (stérilisés ou non) et le degré de customisation (catalogue ou non).

Parmi les outils disponibles pour mettre en place une analyse de risque, il a été choisi d'utiliser le type « Risk Ranking Filtering » (RRF). Le RRF a pour objectif de cartographier les risques pour identifier facilement les éléments qui ont besoin d'un suivi plus rigoureux à mettre en place. Cet outil a pour avantage d'être facile à visualiser, d'aider à la décision, il est simple à mettre en œuvre et permet d'établir une cotation afin de définir une priorisation. Cependant, le RRF, même s'il identifie parfaitement les risques, n'agit pas dans la maîtrise des risques, par conséquent il peut nécessiter un outil complémentaire.

Lors de l'élaboration de l'analyse de risques, dans un premier lieu, l'ensemble des critères pouvant avoir un impact sur la qualité de la matière ont été identifiés à l'aide d'un diagramme d'Ishikawa, autrement appelé le diagramme en arêtes de poisson. Cet outil permet de détecter, au cours d'une session de brainstorming et à l'aide de la méthode des 5M, les différentes sources pouvant avoir un impact sur la matière. Il a été décidé de seulement prendre en compte les critères propres à la matière et à son utilisation (marqués en rouge sur la figure 6). Les éléments spécifiques aux fournisseurs, pouvant induire une forte variabilité au sein d'un même groupe de matière ont été écartés des critères de l'analyse de risque.

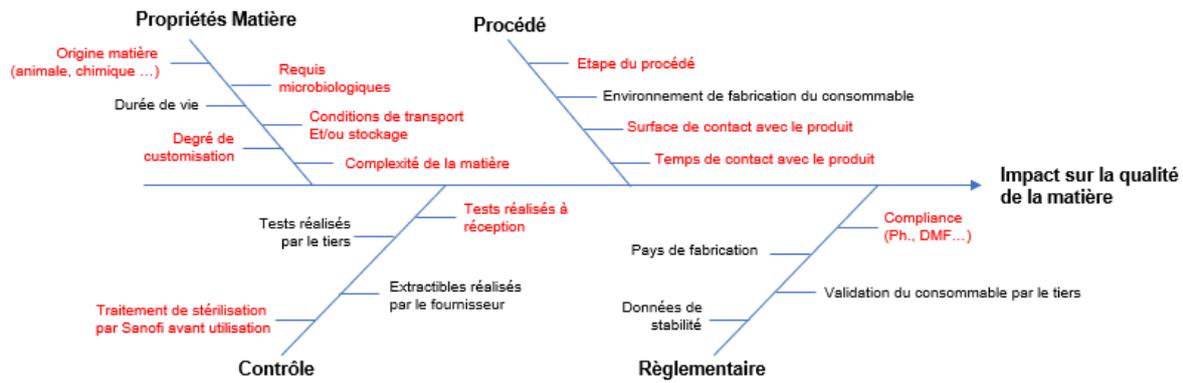


Figure 6 : Diagramme d'Ishikawa des impacts sur la qualité de la matière

Pour chaque critère, différents niveaux de risque ont été définis selon le degré d'impact sur la qualité de la matière. Par la suite, vis-à-vis de chaque niveau de risque, une pondération proportionnelle au risque a été octroyée. Pour chaque catégorie de matière le score final est calculé à partir de la somme de ces pondérations. Le score final détermine ainsi le niveau de criticité et donc les requis nécessaires pour l'approbation et son maintien.

Dans le cadre de l'utilisation et du contrôle effectué à réception par le site de R&D les critères, niveaux de risques et les pondérations sont détaillées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Critères d'évaluation de la composante utilisation et contrôle effectué à réception par le site de R&D et leur cotation

CRITERES	NIVEAUX DE RISQUES	VALEUR PONDEREE
<b>Statut réglementaire</b>	Consommable technique	1
	Matière première	3
	Single Use System	3
	Chromatography Media	13
	Excipient	20
	Article de conditionnement primaire	20
<b>Etape du procédé</b>	Opération sans contact produit	0
	Echantillonnage	1
	Produit de départ	3
	Produit intermédiaire	5
	Produit Fini Parenteral	20
<b>Temps de contact entre le produit et consommable / ADC</b>	Non Applicable	0
	Temps contact court ( $\leq 1$ semaine)	1
	Temps de contact modéré ( $> 1$ semaine et $\leq 3$ mois)	3
	Temps de contact prolongé ( $> 3$ mois)	5
<b>Surface de contact entre le produit et consommable / ADC</b>	Non Applicable	0
	Surface de contact faible ( $\leq 100$ cm <sup>2</sup> ; pipettes, vials...)	1
	Surface de contact modérée ( $> 100$ and $\leq 1000$ cm <sup>2</sup> ; tubes, erlenmeyers...)	3
	Surface de contact élevée ( $> 1000$ cm <sup>2</sup> ; poches, filtres, bouteilles de remplissage...)	5
<b>Traitements stérilisants effectués par le site de R&amp;D avant utilisation</b>	Non Applicable	0
	Autoclavage	3
	Pas de traitement	5
<b>Tests effectués par le site de R&amp;D à réception</b>	Tests complets	1
	Tests partiels / Tests d'identification	3
	Tests effectués lors de qualifications périodiques	3
	Pas de test, libération sur certificat d'analyse fournisseur	5

Dans le cadre des propriétés ou spécifications intrinsèques de la matière : les critères, niveaux de risques et les pondérations sont détaillés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Critères d'évaluation de la composante propriété ou spécifications intrinsèques de la matière et leur cotation

CRITERES	NIVEAUX DES CRITERES	VALEUR PONDeree
<b>Requis microbiologiques</b>	Non requis	0
	Endotoxines et / ou charge microbienne	1
	Faible en endotoxines et charge microbienne	2
	Stérilisé avec ou sans endotoxines	3
	Stérile	5
<b>Origine de la matière</b>	Chimique / Minérale	1
	Végétale /Animale / Bactérienne	3
	Humaine	5
<b>Conditions de stockage et de transport</b>	Pas de conditions de stockage ou de transport particulier (pas de monitoring)	1
	Conditions normales de stockage et de transport (monitoring à température ambiante)	3
	Conditions particulières de transport ou de stockage (hygrométrie, température...)	5
<b>Complexité de la matière</b>	Matière pure (exemple : NaCl 99,9%) / Monocomposant	1
	Polymères (exemple : polysorbate) / Multicomposants / Inconnu	10
<b>Degré de customisation</b>	Standard ou Catalogue	1
	Customisé (les spécifications de l'article ont été établit entre le site R&D et le fournisseur)	10

Après pondération des critères et calcul du score final, les niveaux criticité sont donc définis selon une répartition à peu près équitable d'un intervalle d'évaluation et en fonction du type de matière évalué.

Pour les matières premières et excipients le score minimal attendu était de 8 et le score maximal de 80. L'intervalle entre chaque type de criticité était de 18 (voir figure 7).

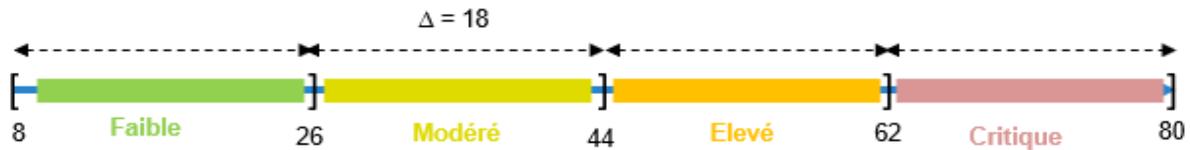


Figure 7 : Echelle de criticité pour les matières premières, excipient

Pour les ADC et consommables le score minimal attendu était de 6 et le score maximal de 95. L'intervalle entre chaque type de criticité était d'environ 22 (voir figure 8).

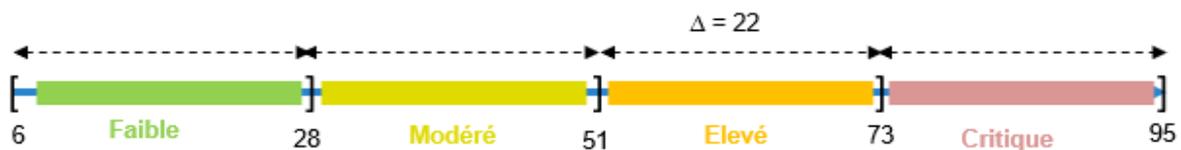


Figure 8 : Echelle de criticité pour les consommables et ADC

L'analyse risque est effectuée à l'aide d'une feuille Excel semi-automatisée prenant en compte tous les critères et leurs pondérations.

Exemple à travers un excipient à usage parentéral (Annexe 4) :

Admettons que l'excipient X doive être agréé pour un usage dans un produit fini clinique injectable.

Pour l'excipient X, les niveaux de risques attribués aux critères d'évaluation portant sur l'utilisation et le contrôle effectué à réception par le site de R&D sont définis comme suit :

- Statut réglementaire : La matière à approuver est un excipient, ce qui implique qu'elle est soumise à des réglementations strictes, non seulement en conformité avec les BPF, mais également avec les exigences spécifiques des GMP for Excipients. D'après le tableau 4, le niveau de risque attribué à ce critère est « Excipient » (pondéré à 20).
- Etape du procédé : L'excipient X est ajouté lors de la fabrication du PF parentéral. D'après le tableau 4, le niveau de risque attribué à ce critère est « Produit Fini Parentéral » (pondéré à 20)

- *N'étant pas un ADC ni un consommable les critères suivants ne lui sont pas applicables : « Temps de contact entre le produit et consommable / ADC », « Surface de contact entre le produit et consommable / ADC » et « Traitements stérilisants effectués par le site de R&D avant utilisation ». D'après le tableau 4, le niveau de risque attribué à ces trois critères est « Non applicable » (pondéré à 0).*
- *Tests effectués par le site de R&D à réception : Après évaluation de l'excipient X par CQ du site de R&D, il a été décidé de réaliser des tests complets sur les échantillons à livraison. D'après le tableau 4, le niveau de risque attribué à ce critère est « Test Complet » (pondéré à 5). A savoir que lorsque des tests complets sont menés par le site, cela témoigne d'un suivi rigoureux, réduisant ainsi le niveau de vigilance que l'AQF doit accorder aux tests effectués par le fournisseur, par rapport à une situation où ces tests ne seraient pas réalisés sur le site de R&D.*

*Selon propriétés ou spécifications intrinsèques de l'excipient X, les niveaux de risque associés aux critères d'évaluation sont les suivants :*

- *Requis microbiologiques (voir tableau 8) : dans le cadre de la production d'un PF clinique injectable l'excipient X a été choisi car le fournisseur en réalisant des essais de stérilité démontre qu'il n'y a pas de pousse microbienne. D'après le tableau 5, le niveau de risque attribué à ce critère est « Stérile » (pondéré à 5).*
- *Origine de la Matière : l'excipient X est d'origine végétale. D'après le tableau 5, le niveau de risque attribué à ce critère est « Végétale /Animale / Bactérienne » (pondéré à 3).*
- *Condition de stockage et de transport : aussi bien au cours du transport que du stockage, l'excipient X doit être conservé dans une plage de température entre 2°C et 8°C strictement contrôlée. D'après le tableau 5, le niveau de risque attribué à ce critère est « Conditions particulières de transport ou de stockage (hygrométrie, température...) » (pondéré à 20).*
- *Complexité de la matière : L'excipient X n'est pas pur mais un mélange de matières premières d'origine végétale. D'après le tableau 5, le niveau de risque attribué à ce critère est « Polymères (ex : polysorbate) / Multicomposants / Inconnu » (pondéré à 10).*
- *Degré de Customisation : L'excipient a été choisi dans le catalogue produit du fournisseur, aucune modification ne lui a été apportée pour une utilisation spécifique*

au sein du site de R&D. D'après le tableau 5, le niveau de risque attribué à ce critère est « Standard » (pondéré à 1).

En additionnant la pondération de chaque critère on obtient un score final de 65 classifiant l'excipient X comme critique en se basant sur la figure 7.

Les requis qualités nécessaires à l'agrément et au maintien d'une matière et de son fournisseur sont ainsi déterminés en fonction du niveau de criticité de l'article et sont détaillés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Requis d'approbation et de maintien d'un couple matière-fournisseur

Criticité de l'article	Faible	Modéré	Elevé	Critique
<b>Connaissance de la chaîne d'approvisionnement</b>	Fournisseur	Fournisseur + Fabricant	Fournisseur + Fabricant	Fournisseur + Fabricant + Distributeur/stockeur (si applicable)
<b>Conformité du fournisseur/fabricant aux réglementations internationales et locales</b>	Requis	Requis	Requis	Requis
<b>Dossier Qualité Matière</b>	-	Requis pour les matières customisées*	Requis	Requis
<b>Spécification fournisseurs et CoA</b>	Requis	Requis	Requis	Requis
<b>Certificat TSE/BSE</b>	Requis	Requis	Requis	Requis
<b>Conditions de stockage + durée de validité</b>	Requis	Requis	Requis	Requis
<b>Données de stabilité</b>	-	-	-	Requis pour les matières customisées et pour les excipients
<b>Audit sur site ou Questionnaire Qualité</b>	Non requis	Questionnaire Qualité ou Audit sur site	Questionnaire Qualité ou Audit sur site	Audit sur site
<b>Définition périodicité d'audit</b>	-	Requis	Requis	Requis
<b>Cahier des Charges (QAg)</b>	Requis (QAA simplifié)	Requis (QAA simplifié)	Requis (QAA complet)	Requis (QAA complet)
<b>Saisie de la matière (ou gamme) dans le CMS</b>	Requis	Requis	Requis	Requis

Comme représenté dans le tableau 6, les requis en fonction de la criticité concernent aussi bien les audits, que les cahiers des charges et que la documentation.

### 3.3. Requis documentaires à l'approbation :

Sur le site de R&D un minimum de documentation, illustré dans le tableau 7, doit être récupéré par l'AQF en fonction du type d'article à approuver. Toutefois certaines exigences réglementaires peuvent être moins strictes par rapport à un site industriel pharmaceutique comme c'est le cas pour le certificat de Nitrosamine qui n'est pas exigé mais recommandé en phase clinique.

Tableau 7 : Requis documentaires minima en fonction du type de matière

CATEGORIE DE MATERIEL	REFERENTIELS APPLICABLES REQUIS	INFORMATIONS TECHNIQUES REQUISES
<b>Matière première chimique ou biologique</b>	ISO 9001 ou équivalent	Conformité à l'USP, à la Ph.Eur. ou d'autres monographies si applicable ICHQ3C ICHQ3D CoA et/ou spécifications Certificats d'origine Certificat TSE/BSE Conditions de stockage et date limite d'utilisation FDS Certificat sur la Supply Chain Conditions de stockages et date limite de validation Process de fabrication
<b>Excipient</b>	GMP, IPEC ou équivalent	Conformité à l'USP, à la Ph.Eur. ou d'autres monographies si applicable ICHQ3C ICHQ3D CoA et/ou spécifications Certificats d'origine Certificat TSE/BSE Conditions de stockage et date limite d'utilisation FDS Certificat sur la Supply Chain Conditions de stockages et date limite de validation Process de fabrication
<b>Consommables</b>	ISO 9001 ISO13485 ISO11137 (sterile)	Conformité à l'USP, à la Ph.Eur. ou d'autres monographies si applicable Matières extractibles Certificat TSE/BSE Conditions de stockage et date limite d'utilisation Conformité de la stérilité, si applicable Schéma technique, si applicable
<b>ADC</b>	ISO 9001 ISO 15378 (ADC I <sup>R</sup> ) PS9000 (ADC)	Conformité à l'USP, à la Ph.Eur. ou d'autres monographies si applicable CoA et/ou spécifications Certificat TSE/BSE

CATEGORIE DE MATERIEL	REFERENTIELS APPLICABLES REQUIS	INFORMATIONS TECHNIQUES REQUISES
		Certificats d'origine Schéma Technique Conditions de stockage et date limite d'utilisation Certificat sur la Supply Chain Flowchart sur le process de fabrication Conformité de la stérilité, si applicable

Toute la documentation fournisseur est vérifiée au moment de l'approbation par l'AQF mais également lors de changement chez le fournisseur/fabricant impactant le site R&D. En cas de risque identifié, la production et les autres services concernés par la gestion des fournisseurs sont alertés. Ils doivent alors documenter la décision d'utiliser l'article, en ouvrant une déviation ou change control par exemple.

A savoir que les articles d'origine humaine ou animale doivent être évités, si cela n'est pas possible toutes les mesures nécessaires pour minimiser les risques viraux et TSE doivent être mises en œuvre. En cas de risque identifié, une analyse de risque doit être conduite et la décision de se servir de l'article doit être documentée.

En fonction de l'utilisation et du type de matière, des requis microbiologiques sont exigés. En effet, le produit fini étant parentéral, il doit être exempt de tout microorganisme viable. Le site de R&D, comme introduit en partie III.3.1., a pour habitude de sélectionner auprès des fournisseurs des matières stériles ou stérilisées afin de simplifier et de sécuriser le processus de fabrication et réduisant ainsi le besoin de stérilisation additionnelle en cours de production. Si la matière est stérile, un certificat de stérilité doit être obtenu ; si elle a été stérilisée il faut récupérer un certificat de stérilisation. Lorsque seuls des tests de charge microbienne (dénombrement des germes aérobies totaux et dénombrement des moisissures et levures totales, respectivement DGAT et DMLT) ou des tests d'endotoxines ont été réalisés, le CoA et les spécifications (voir tableau 8) sont suffisants car ils y sont déjà référencés.

Tableau 8 : Résultats attendus suivant les requis microbiologiques

REQUIS MICROBIOLOGIQUES	TESTS ET RESULTATS ATTENDUS	Documentation Fournisseur requise
<b>Endotoxines et / ou charge microbienne</b>	Endotoxines : < 10EU ou UI/g Charge microbienne : ≤ 100UFC/G	Spécification et/ou CoA

<b>Faible en endotoxines et charge microbienne</b>	Faible en endotoxines : < 5EU ou UI/g Charge microbienne : ≤ 100UFC/G	Spécification et/ou CoA
<b>Stérilisé avec ou sans endotoxines</b>	Stérilisé : gamma irradiation / Autoclavé / EtO Endotoxines : <10EU ou UI/g	Certificat de stérilisation
<b>Stérile</b>	Essai de stérilité : Pas de pousse microbienne	Certificat de stérilité

Le Dossier Qualité Matière permet de collecter des informations par le fournisseur. Beaucoup de fournisseurs diffusent leur propre documentation à la place de ce dossier. Cela est acceptable si le minimum requis est communiqué selon la catégorie de matière.

Comme il a été conclu en partie II.3.4.3, la récupération de la documentation peut s'avérer longue et complexe. En effet, les fabricants et fournisseurs peuvent mettre à disposition la documentation sur une interface en ligne mais ils restent peu nombreux, et cette option reste encore limitée. Le nouveau CMS se révèle être une autre option en permettant l'enregistrement et le partage de la documentation entre les différents sites du groupe afin d'accélérer le processus d'approbation mais aussi de mise à jour documentaire. Dans cette optique, le groupe a décidé de répartir la gestion des matières entre chaque site. Cependant l'utilisation de ce CMS étant récente, un travail de complétion important reste à réaliser, ce qui prend du temps. D'autre part, l'exploitation de la matière et la détermination de sa criticité, étant propres à chaque site, entraînent des perceptions différentes des équipes AQF concernant la documentation requise. De ce fait, il n'y a pas toujours la documentation nécessaire pour le site de R&D. Il faudra un peu de temps, avant que l'utilisation du CMS devienne pleinement efficace.

La documentation n'est pas suffisante pour maintenir l'approbation d'un fournisseur et d'une matière. L'AQF doit également auditer le fournisseur pour s'assurer que celui-ci respecte les exigences réglementaires, les normes de qualité, en plus des spécifications techniques définies dans sa documentation.

### **3.4. Gestion des audits sur le site de R&D**

Les audits fournisseurs jouent un rôle d'importance dans l'approbation et le suivi des fournisseurs et des articles, et sont organisés en fonction de la criticité et du type d'article. Comme indiqué en introduction de la partie III, le site de R&D appartient à un grand groupe pharmaceutique, ce qui influence la gestion des audits et la coordination des activités entre les différentes entités du groupe.

Pour répondre aux exigences BPF citées en partie II 4.3.2, en plus des audits d'approbation, des audits de suivi sont effectués de manière régulière en fonction d'une évaluation des performances du fournisseur et d'un planning d'audit, préalablement établi. Ces audits permettent ainsi de vérifier périodiquement si les fournisseurs et leurs matières sont conformes avec les référentiels applicables, les réglementations en vigueur, et les exigences du site de R&D mais permettent aussi d'aider les fournisseurs à mettre en place des plans d'actions pour corriger ou éviter de potentiels écarts.

Comme abordé dans tableau 6, en fonction de la criticité de l'article, le site R&D peut effectuer :

- Des audits sur site : obligatoires pour l'approbation initiale des fournisseurs et réalisés selon une méthodologie définie en partie II.3.5.1.
- Des audits documentaires : en routine et si l'article ne ressort pas critique dans l'AR.

Si on reprend l'exemple de l'excipient qui était classé comme critique avec un score de 65, l'audit du fournisseur ou fabricant sera à réaliser périodiquement sur site.

#### 3.4.1. Planification des audits :

Chaque année, une évaluation annuelle de la performance des fournisseurs est réalisée par l'AQF en collaboration avec les services en relation avec les fournisseurs.

Cette évaluation prend en compte :

- La criticité des matières,
- Les événements qualité (réclamations, non-conformités, alertes),
- La gestion des changements,

- Les conclusions des audits précédents,
- La communication et le respect des délais.

Cette analyse permet d'identifier les audits à planifier pour l'année suivante. Des demandes d'audits sont ensuite communiquées au département qualité du groupe et incluent :

- les fournisseurs / fabricants dont la fréquence d'audit atteindra son terme dans l'année,
- les nouveaux fournisseurs / fabricants avec lesquels une activité est prévue dans l'année (audits prospectifs ou d'approbation),
- les fournisseurs dans le besoin d'être audités suite à l'évaluation annuelle de leur performance,
- les fournisseurs / fabricants dont l'audit doit être reporté suite à une annulation.

Le département qualité du groupe centralise les demandes d'audits de chaque site et élabore un planning général des fournisseurs à auditer au niveau du groupe. Ce planning est ensuite validé et ajusté par l'AQF de chaque site.

#### 3.4.2. Coordination avec le groupe

Lorsque plusieurs sites du groupe ont en commun un même fournisseur ou un même fabricant, des audits partagés, réalisés par des auditeurs du groupe, peuvent être organisés. Le périmètre de l'audit, les produits à auditer et les référentiels qualités applicables sont définis conjointement, cependant chaque site évalue les résultats de l'audit selon ses propres critères. Des prestataires externes peuvent être également sollicités, en sachant que le site de R&D reste responsable de l'évaluation finale.

#### 3.4.3. Flexibilité du planning d'audit en cours d'année

Le programme d'audit peut être modifié pour répondre à des besoins imprévus tels que des nouveaux fournisseurs dont le besoin est immédiat, ou des audits pour causes en réponse à des problématiques spécifiques (comme des non-conformités ou des

réclamations). Les ajouts, reports ou annulations doivent être, tout de même justifiés, documentés et accompagnés d'une évaluation des risques. En cas d'annulation d'un audit sur site à la demande d'un fournisseur, un audit documentaire peut être proposé en remplacement.

#### 3.4.4. Bilan annuel

Avant la mise en place du planning sur l'année suivante, un bilan du planning annuel des audits est mis en œuvre chaque année. Il permet de visualiser :

- les audits effectués selon le programme initial,
- les audits supplémentaires réalisés,
- les audits reportés ou annulés, avec les justifications associées.

Ce bilan est approuvé avant la validation du programme d'audit pour l'année suivante.

#### 3.4.5. Conclusion :

En fonctionnant de cette manière, le regroupement des audits réalisé par le groupe permet au site de R&D de toujours être à jour sur les audits fournisseurs mais d'éviter qu'un fournisseur soit audité plusieurs fois sur des sujets similaires par différentes entités du groupe. Effectivement cette action est mal vue par les fournisseurs qui ont tendance à refuser des audits répétés ou annuels par un même client. L'activité d'audit étant l'un des freins à la sélection de fournisseurs localisés dans une zone géographique différente, ce mode opératoire permet au site de R&D d'approuver rapidement des fournisseurs situés partout dans l'Europe, voire à l'international, surtout si les matières sont limitées sur le marché.

La gestion des audits par le nouveau CMS n'était pas encore accessible avant mon départ mais pourrait s'avérer également efficace pour l'amélioration de la démarche. L'objectif est de centraliser tous les audits réalisés par certains sites pour que d'autres puissent en prendre connaissance puis s'y rattacher directement s'ils conviennent à leurs exigences comme détaillé en partie III.3.4.2, sans perdre de temps à la

planification et à l'organisation d'un audit. Une autre ambition, est de permettre la génération automatique par le CMS du rapport d'audit, après que les auditeurs aient complété les champs dédiés (résumé de l'audit, observations, recommandations et conclusion). Le rapport pourra être, ensuite, transmis au fournisseur, afin qu'à son tour il complète les champs prévus pour le plan d'action. De cette manière, ce processus vise à limiter les pertes de temps dans le workflow d'un audit, c'est-à-dire la succession d'étapes ou de tâches nécessaires pour réaliser l'audit dans son intégralité, mais également un meilleur suivi, par chaque partie prenante, des remarques et de la réalisation du plan d'action.

### **3.5. Gestion des Cahier des Charges**

Les cahiers des charges (QAA) comme détaillés en parties II.3.6 sont des documents essentiels pour l'approbation et le suivi des fournisseurs et leur matière mettant en évidence les responsabilités de chaque partie. Afin de tenir compte des exigences particulières associées à chaque catégorie d'articles, les QAA sont spécifiques aux différents types de matière fournie. Le site de R&D pour approuver chaque composant d'un produit fini injectable doit compléter des formulaires de QAA spécifiques aux matières premières, aux excipients, aux ADC et au consommables.

Selon les procédures du groupe, les QAA doivent être réévalués tous les 5 ans. Le contrat peut alors être reconduit tel quel ou, au contraire, nécessiter des modifications voire être interrompu.

Comme expliqué dans en partie III.3.3, plusieurs sites du groupe peuvent collaborer avec les mêmes fournisseurs. De ce fait, des QAA globaux (de groupe) peuvent être mis en place en mentionnant le nom de chaque site concerné et toutes les matières exploitées par le groupe. Néanmoins, si des modifications sont à apporter, telles que l'ajout, la modification ou la suppression d'une matière, d'un site de fabrication ou d'un fournisseur, mais encore l'intégration d'un nouveau site du groupe dans le QAA, il n'est pas nécessaire de le modifier. Dans ce contexte, une extension peut être créée pour intégrer les nouveautés. Ces extensions peuvent être :

- globales : si plusieurs sites du groupe sont concernés par des modifications,

- locales : si seul le site de R&D a besoin d'apporter des modifications.

Une communication active avec les fournisseurs est primordiale pour trouver des accords sur les responsabilités. Par ailleurs, une bonne communication avec les sites partenaires du groupe s'avère également nécessaire afin de tenir compte des besoins spécifiques de chacun.

La mise en place des QAA, en raison de sa complexité, peut se révéler longue, s'étendant de plusieurs semaines à plusieurs mois, voire plus d'une année. Par ailleurs, dans les situations où une matière doit être approuvée rapidement la mise en place d'un QAA peut être contraignante. Ainsi, il a été décidé, au sein du site de R&D, de créer des QAA simplifiés, limités à la section portant sur les notifications de changements. Ces QAA simplifiés s'appliquent aux articles de faible ou moyenne criticité comme mentionné dans le tableau 6, dans le but d'accélérer l'approbation des articles et permettre leur utilisation dans les plus brefs délais.

Au vu du nombre de parties prenantes qui peuvent être concernées et la difficulté à trouver un accord avec les fournisseurs, la mise en place en place d'un QAA peut s'avérer complexe. Pour faciliter ce processus, le CMS est à nouveau une bonne alternative. Il permet, en interne, d'identifier tous les sites concernés par d'un cahier des charges avec un fournisseur, que ce soit un site spécifique ou l'ensemble du groupe (fabricants et fournisseurs). Puis cette plateforme désigne un site responsable de la mise en place d'un QAA global. Pour aider le site en charge de l'action, le CMS recense les matières à associer au QAA. En effet, ce logiciel permet de lier chaque matière enregistrée à son QAA respectif même si elle a été ajoutée depuis la dernière mise à jour. A savoir, qu'en amont chaque site doit vérifier si toutes les matières qu'il a agréées sont bien enregistrées dans le CMS, et à l'inverse si celles qu'il a abandonnées ont bien été archivées. Ce logiciel a également pour fonction de faciliter le workflow de signature en le prenant en charge pour automatiser les étapes d'approbation, en plus de garantir une gestion fluide et traçable des signatures nécessaires.

Pour maintenir l'approbation des fournisseurs, en plus des processus détaillés dans les sous-parties précédentes, l'AQF du site de R&D doit également assurer une gestion efficace des notifications de changements.

### **3.6. Gestion des Notifications de Changement**

#### **3.6.1. Notification de changement au niveau du groupe**

Les notifications de changement d'un fournisseur étant susceptible d'impacter plusieurs sites du groupe pharmaceutique, le département qualité global du groupe est le premier à recevoir la lettre de notification de changement par email. Il procède donc à une évaluation de la notification de changement et à un recensement des sites impactés en prenant en compte les articles concernés par la notification.

Toutes les notifications de changement sont enregistrées dans le CMS qui assure la transmission des notifications de changement aux sites potentiellement concernés.

#### **3.6.2. Suivi de la notification de changement sur le site de R&D**

À réception d'une notification de changement via la base de données, l'AQF du site de R&D doit pré-évaluer la notification dans un délai de 5 jours ouvrés, il vérifie ainsi si le site utilise effectivement les articles concernés par la notification et détermine s'il y a de potentiels impacts sur les activités du site. Une fois la pré-évaluation effectuée, l'AQF du site de R&D informe le département qualité du global de la présence ou non d'impacts. Sur cette base, ce dernier communique au fournisseur la validation ou le refus du changement.

Pour faciliter le suivi des notifications de changement en interne, le site de R&D maintient un tableau de suivi répertoriant toutes les notifications attribuées aux articles utilisés sur le site, qu'elles aient ou non un impact sur l'activité.

Pour les notifications ayant un impact, un comité d'expert composé notamment de responsables de production, du Contrôle Qualité (CQ), de l'approvisionnement et du magasin, se réunit pour identifier les secteurs impactés par le changement et, si les impacts sont d'ordre réglementaire ou qualité, pour élaborer un plan d'action approprié.

De cette manière, le comité d'expert détermine si, en fonction de la nature du changement, celui-ci suscite : une simple mise à jour de la documentation associée à la matière concernée, un changement de matière, un changement de fournisseur voire l'arrêt total de l'utilisation de cette matière.

Pendant le traitement des notifications de changement, l'AQF doit interagir avec le fournisseur pour obtenir des informations supplémentaires sur le changement, vérifier si d'autres modifications associées à ce changement sont à prévoir et pour réaliser les actions.

### 3.6.3. Contexte et évolution du processus :

Ce processus est récent, il a effectivement été mis en place lors la migration vers le nouveau CMS. Auparavant, les lettres de notifications de changement étaient envoyées directement, par les fournisseurs, à chaque site du groupe passant commande des articles impactés par le changement. Cependant, en raison du grand nombre de sites affiliés au groupe et la rotation du personnel, certains sites étaient oubliés ou ne recevaient pas les notifications. Le nouveau processus permet ainsi, de centraliser les notifications et de les répartir plus efficacement.

Néanmoins, ce nouveau processus qui vise à transmettre uniquement au site de R&D les notifications de changement qui l'impactent, complexifie la démarche sans pour autant apporter de gain de temps. En effet, les matières n'étant pas encore toutes répertoriées dans le CMS, lorsque le département qualité du groupe reçoit la documentation d'un fournisseur, il la transfère à tous les sites ayant approuvé le fournisseur. Or, ces sites ne commandent pas forcément la matière concernée par le changement, une activité importante de tri des notifications de changements a donc été ajoutée à la charge de l'AQF.

Les missions de l'AQF étant nombreuses et l'approbation des fournisseurs souvent longue, la gestion des notifications de changement était, par le passé, réalisée de manière secondaire. L'imposition d'un délai de 5 jours ouvrés pour évaluer les notifications de changement a donc été instaurée afin d'améliorer la réactivité, et respecter le délai d'acceptation ou de refus des changements (voir partie II 5.1.2.2), mais cette charge de travail supplémentaire s'effectue au détriment des autres activités de l'AQF.

Tous ces processus sous la responsabilité de l'AQF au sein du site de R&D, soit : l'évaluation de la criticité des articles commandés par le site de R&D, la consolidation de la documentation, la gestion des audits fournisseurs, des cahiers des charges et des notifications de changement permettent de maintenir l'approbation des fournisseurs et des matières. Cependant comme expliqué en partie II.3.7 pour prouver que le fournisseur est bien agréé, celui-ci doit être référencé dans une liste des fournisseurs approuvés. Sur le site de R&D, cette liste mais aussi d'autres supports sont mis en place pour attester de l'agrément d'un fournisseur et surtout d'une matière.

### **3.7. Outils et supports pour l'enregistrement et le maintien de l'approbation du couple fournisseurs / matière sur le site de R&D**

Pour être utilisée sur le site de R&D une matière doit être approuvée par l'AQF. L'approbation est conditionnée par la complétion des requis détaillés en tableau 6 mais aussi de différents outils et support. Parmi les outils on retrouve le CMS et SAP dans lesquelles toutes les informations relatives aux fournisseurs et aux matières doivent être enregistrées comme expliqué en partie III.2.

Sur chacun de ces systèmes informatisés sont répertoriées des fiches articles ou fournisseurs permettant d'enregistrer toutes les données les concernant. Comme détaillé en partie III.2.1 l'AQF a seulement un rôle d'approbation sur SAP. Toutefois, il doit s'assurer que les données sont à jour et en concordance avec celles à sa disposition, surtout en cas de changement lié à un fournisseur (par exemple un changement de condition de stockage, de référence ou de date de péremption). A l'inverse, les fiches articles et fournisseurs du CMS sont à compléter et à approuver par l'AQF. Il y enregistre toutes les données qualité sur les matières et fournisseurs spécifiées en partie III.2.2.3, mais aussi toute la documentation associée, puis lie ces fiches articles aux QAA correspondants dans le CMS.

En parallèle, un formulaire d'approbation doit être complété et signé par l'AQF. Dans ce formulaire doivent être renseignés :

- les désignations et références interne et fournisseur de la matière,

- les coordonnées du fournisseur (nom et localisation), du fabricant et du fabricant original si connu,
- la catégorie et la criticité de la matière,
- les différents requis cités dans le tableau 6 et obtenus au cours de l'approbation ou des modifications suite à un changement,
- l'historique des modifications apportées à la matière depuis son approbation.

Après approbation par l'AQF de ce formulaire, celui-ci est enregistré dans un réseau interne au service. D'autre part, suite au traitement d'une notification de changement, si impact sur la matière, il est à mettre à jour pour attester qu'il a bien été effectué.

Pour assurer une meilleure traçabilité et une identification efficace, par les autres services ou inspecteurs (si demandé dans le cadre d'une inspection), des articles et fournisseurs approuvés, l'AQF du site de R&D utilise des listes des couples matières-fournisseurs approuvés par type d'article, plutôt que des listes générales des fournisseurs approuvés (vue en partie II 4.7.). C'est sur ces listes que doivent s'appuyer les services en lien avec la gestion des fournisseurs et des matières, pour commander, réceptionner, contrôler, libérer et utiliser un article soumis aux exigences BPF. Elles sont spécifiques à chaque type d'article : une pour les excipient, une pour les ADC, une pour les matières premières et une pour les consommables. Elles contiennent, au minimum, les éléments suivants :

- La dénomination de la matière ou la gamme de produits,
- L'identification de la matière (référence site et référence fournisseur),
- Le niveau de criticité de la matière,
- Le nom du fournisseur et sa localisation,
- Le nom du fabricant ainsi que la localisation.

Ces listes sont mises à jour régulièrement pour prendre en compte les nouveaux articles et les changements fournisseurs avec impact qualité ou réglementaire sur l'agrément des articles. Puis elles sont transmises aux différents services, en particulier : le magasin, l'approvisionnement, le CQ et la production. La mise à jour n'étant pas quotidienne, si le besoin d'utiliser une nouvelle matière ou fournisseur est imminent, les formulaires d'approbation peuvent être transmis en support au CQ, en charge de la libération des matières après analyse.

A savoir que le service et le magasin peuvent respectivement commander et stocker les matières non approuvées ou en cours d'approbation. Toutefois :

- le CQ ne peut libérer d'article non approuvé,
- et la production ne peut utiliser une matière tant qu'elle n'est pas approuvée ni libérée par le CQ.

En cas d'incident qualité, de changement dans l'évaluation du fournisseur ou suite à l'évaluation annuelle, l'utilisation d'une matière peut être arrêtée. Dans ce cas, la matière est considérée comme rejetée, ce qui entraîne les actions suivantes :

- retrait de la matière de la liste des couples matières-fournisseurs correspondante,
- archivage de toute la documentation relative à la matière et au fournisseur,
- passage des données dans le CMS et SAP au statut "archivé".

Pour suivre toute l'activité d'approbation et de suivi des matières et leur fournisseur, l'AQF du site de R&D dispose d'une base de données Excel, regroupant toutes les informations à enregistrer dans ces différents supports et outils. Elle permet ainsi de suivre toutes données liées à chaque matière nécessitant un suivi BPF :

- les caractéristiques de la matière (catégories, références, criticité),
- les informations sur la chaîne d'approvisionnement (fournisseurs, fabricants et autres intermédiaires),
- la documentation requise sur la matière obtenue par l'AQF,
- les audits réalisés en lien avec la matière,
- les cahiers des charges intégrant la matière,
- les notifications de changement à traiter pour la matière.

Cette base de données, modifiable rapidement et offrant un suivi en temps réel, permet d'uniformiser les données sur les matières et les fournisseurs pour les retranscrire de manière cohérente dans les différents supports. Elle facilite également l'AQF, dans une identification rapide des informations obsolètes ou nécessitant une révision.

L'agrément pour une matière ou un fournisseur et son maintien au sein du site de R&D, impose à l'AQF de compléter et approuver de nombreux supports, ce qui nécessite un

suivi rigoureux, la base de données assure ainsi une aide précieuse en facilitant cette tâche. Cependant, au vu de la quantité importante de supports à remplir, le processus d'approbation ou la mise à jours des couples fournisseurs / matières peuvent être allongés. De plus, la gestion simultanée de plusieurs matières accroît le risque de confusion et, de ce fait, des erreurs lors de la complétion des différents supports. Malgré cette contrainte l'enregistrement sur plusieurs supports contribue à une traçabilité efficace car toutes les erreurs peuvent être détectées en comparant les informations entre elles, et la base de données.

#### **4. Conclusion sur la gestion des fournisseurs dans le cadre de la production d'un produit clinique fini injectable sur un Site de Recherche et Développement**

La gestion des fournisseurs sur le site de R&D, bien qu'alignée sur le système général présenté en partie II, présente plusieurs spécificités adaptées à ses particularités. Tout d'abord, ce site se démarque par la production en interne de ses API, essentiels à la fabrication de produits finis injectables cliniques. Cette spécificité constitue un avantage considérable, car les API, qui figurent parmi les matières nécessitant les requis les plus stricts, n'ont pas à être approuvés, allégeant ainsi une partie significative de la gestion des fournisseurs.

Par ailleurs, les requis globaux pour l'approbation des matières et des fournisseurs sur le site de R&D restent moins exigeants que ceux des sites de production industrielle. Cette flexibilité est précieuse dans un contexte où de nombreuses matières doivent être agréées régulièrement et suivies de manière rigoureuse. Pour ajuster d'autant plus les requis en fonction de l'importance des matières et de leur impact potentiel sur le produit fini, le site assure une maîtrise du risque par l'élaboration d'une évaluation de la criticité des matières.

Cependant, le site est confronté à des défis liés à la sélection des fournisseurs. En effet, en tant que site de R&D, ses besoins ne correspondent pas aux critères standards du marché, qui se concentrent davantage sur des volumes adaptés à la

production industrielle. Cela complique la recherche de fournisseurs conformes aux besoins du site.

Enfin, le site bénéficie du déploiement d'un CMS moderne, introduit dans le cadre des initiatives d'amélioration continue du groupe. Malgré des résistances dans ses débuts liées à son adoption, ce CMS centralise désormais les données sur les fournisseurs et leurs matières, favorise leur partage, améliore la gestion des notifications de changement et aide à mieux organiser les processus de gestion des fournisseurs. À terme, il représente un gain de temps significatif et une meilleure coordination des activités, consolidant ainsi l'efficacité globale de la gestion des fournisseurs sur le site de R&D.

## Conclusion

La gestion des fournisseurs sur un site de recherche et développement pharmaceutique dans le cadre de la fabrication de produits finis injectables cliniques repose sur un ensemble de processus méthodiques et rigoureux, nécessaires pour assurer la conformité et la qualité des fournisseurs et leurs matières utilisés. L'Assurance Qualité Fournisseur garantit la conformité des matières aux réglementations applicables par le site, malgré les divergences de référentiels avec les fournisseurs, qui peuvent suivre des normes moins strictes. Cette gestion commence par la sélection des fournisseurs, qui nécessite des compromis en évitant qu'ils soient d'ordre qualité. Ensuite, lors de l'approbation des fournisseurs et de leurs matières, l'Assurance Qualité Fournisseur détermine les différents requis nécessaires à leur agrément en se basant sur l'évaluation de la criticité des matières. Une communication continue avec le fournisseur est essentielle pour maintenir son approbation dans le but de partager les retours, résoudre rapidement les problèmes et garantir la mise en œuvre des actions dans les délais. Un suivi régulier est donc nécessaire pour évaluer la performance des fournisseurs et maintenir leur approbation. Ce suivi inclut la gestion des notifications de changement, des réclamations et des audits, permettant ainsi de maîtriser les changements et les écarts constatés dans la chaîne d'approvisionnement. Il permet également de réviser les éléments de l'approbation, tels que la documentation, les cahiers des charges.

Sur le site de recherche et développement cité en exemple, dans le cadre d'une démarche du groupe, la maîtrise des fournisseurs a été facilitée par des solutions informatisées tel le système de gestion des contenus. Ce système centralise l'ensemble des données matières et fournisseur, en vue de favoriser leur partage au sein du site mais aussi du groupe. Néanmoins, l'adoption du nouveau système de gestion demeure un défi : bien que les données aient été migrées, le système requiert une nouvelle méthodologie de travail, ce qui ralentit initialement le personnel. Malgré cette transition, l'objectif à long terme est l'améliorer l'efficacité de la gestion des fournisseurs, tout en garantissant une meilleure coordination et une visibilité accrue sur l'ensemble des données.

Ainsi la gestion qualité des fournisseurs présentée dans cette thèse souligne l'importance de ces différentes réglementations ou normalisations applicables à

l'industrie pharmaceutique. Elle met aussi en évidence différents axes qui structurent le domaine de la qualité pharmaceutique, à savoir : les audits, la gestion documentaire, la répartition des responsabilités (via la mise en place de cahier des charges), la gestion des non-conformités (par le traitement des réclamations), l'amélioration continue (à travers les notifications de changement), la gestion du risque (mise en évidence par l'évaluation de la performance des fournisseurs et de la criticité des matières), la gestion des relations avec les parties intéressées (cette activité nécessitant de maintenir une bonne communication avec les fournisseurs et en interne). Il était donc important de définir et prendre du temps sur tous ces aspects qui sont désormais indispensables aux entreprises qui souhaitent prétendre à la qualité attendue des produits de santé qu'elles peuvent confectionner.

Cette thèse a exploré la gestion des fournisseurs sur un site de recherche et développement appartenant à un grand groupe pharmaceutique bénéficiant de moyens conséquents. Toutefois, dans le contexte d'un site pharmaceutique de plus petite envergure, disposant de ressources plus limitées et pourtant tenu par les mêmes exigences réglementaires, quelles approches vont-elles être adoptées pour gérer l'agrément couples matières-fournisseur ? Cette réflexion devient d'autant plus pertinente lorsqu'il s'agit d'un site à vocation industrielle, où l'optimisation des processus et des ressources est cruciale pour garantir la qualité, l'efficacité du médicament qui possède déjà une autorisation de mise sur le marché.

## BIBLIOGRAPHIE

1. DO B. RÉGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE, les principaux référentiels appliqués et leurs interrelations. 2022. Faculté de Pharmacie de l'Université Paris-Saclay [cité 10 déc 2024]
2. ISO. ISO - Membres [Internet]. [cité 10 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/a-propos/membres>
3. ISO. ISO 9001:2015 [Internet]. [cité 10 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/62085.html>
4. ISO. ISO - Normes. [Internet]. [cité 10 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standards.html>
5. MORENAS J. La nécessaire évolution des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en lien avec les concepts de qualité et la mondialisation. 2011. Académie Nationale de Pharmacie. [cité 10 déc 2024]
6. ANSM. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication [Internet]. 2024. [cité 10 déc 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/06/13/20240613-guide-bpf-2024-2.pdf>
7. HAYEK W. Qu'est-ce que les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ? [Internet]. Atessia. 2024. [cité 10 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.atessia.fr/fr/bonnes-pratiques-fabrication-bpf-qualite-securite-medicaments/>
8. CT INFODREAM. Norme FDA 21 CFR Part 11 - Un impératif pour les industries de la santé [Internet]. 2020. [cité 10 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.infodreamgroup.fr/la-norme-fda-titre-21-cfr-part-11-un-imperatif-pour-les-industries-de-sante/>
9. ICH harmonisation for better health. Quality Guidelines [Internet]. [cité 10 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
10. ANSM. Qu'est-ce que la Pharmacopée ? [Internet]. 2017. [cité 10 déc 2024]. Disponible sur: [https://archive.ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopée/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopée/\(offset\)/0](https://archive.ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopée/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopée/(offset)/0)
11. ANSM. La Pharmacopée européenne [Internet]. 2022. [cité 10 déc 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/pharmacopée/la-pharmacopée-européenne>
12. BADWY A. Que sont les pharmacopées [Internet]. 2022. [cité 10 déc 2024]. Disponible sur: <https://pharmaoffer.com/fr/blog/what-are-pharmacopoeias/>
13. OMS. Médicaments [Internet]. [cité 10 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/medicines>
14. SOIXANTE-SEPTIÈME ASSEMBLÉE MONDIALE DE LA SANTÉ. Neuvième séance plénière, 2014. Point 15.6 de l'ordre du jour - Renforcement des systèmes

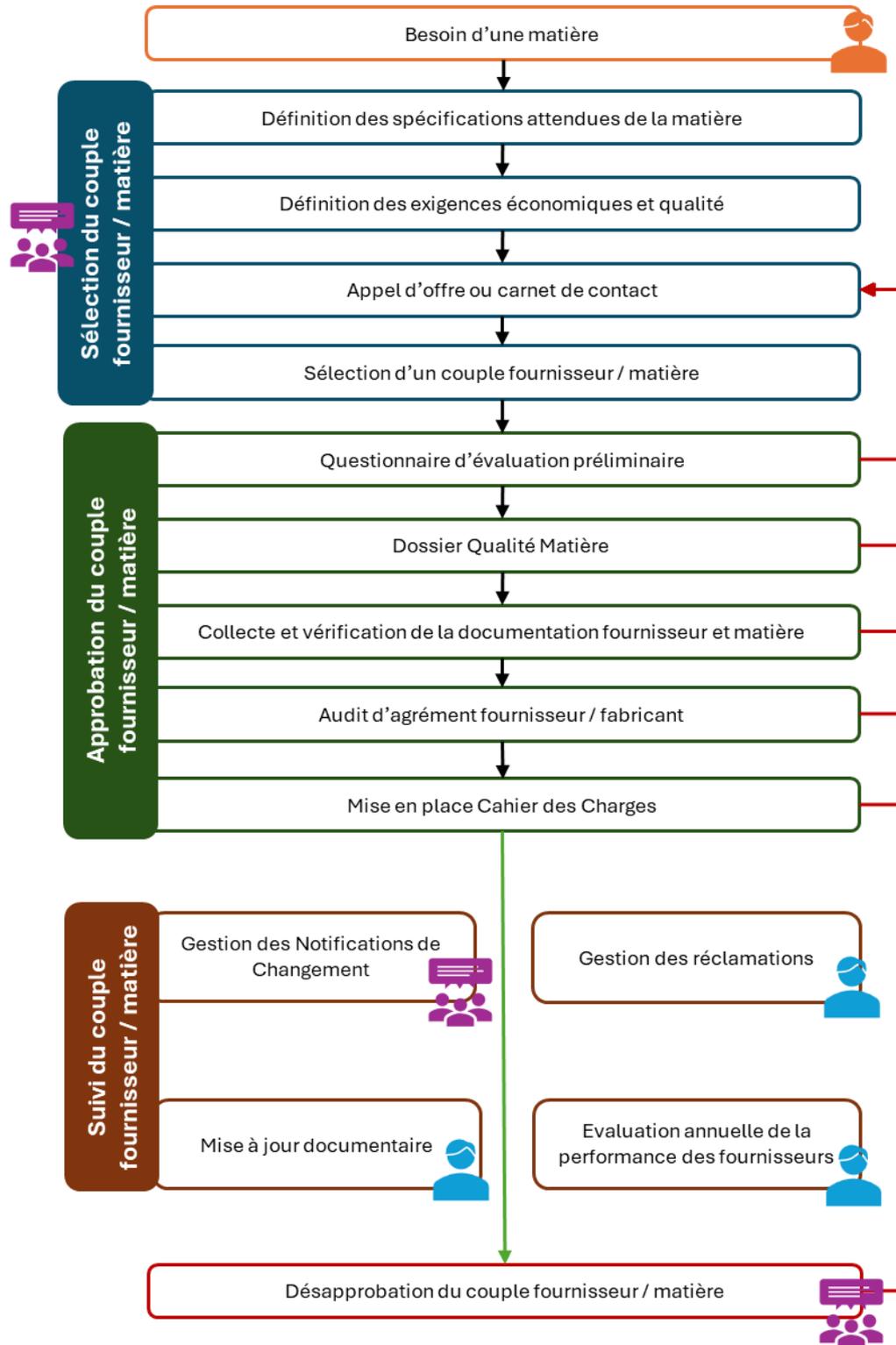
- de réglementation des produits médicaux [Internet]. 2014. 6 pages. [cité 10 déc 2024]. Disponible sur: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/170900/A67\\_R20-fr.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/170900/A67_R20-fr.pdf?sequence=1)
15. ANSES. Agence européenne du médicament (EMA) [Internet]. 2023. [cité 5 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/portails/1808/content/152882>
  16. EMA. What we do [Internet]. [cité 10 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>
  17. ANDRE M. Réglementation pharmaceutique : comment ça marche ? [Internet]. Université Paris 2 Panthéon Assas. 2021. [cité 28 déc 2024]. Disponible sur: <https://beaubourg-avocats.fr/reglementation-pharmaceutique/>
  18. BLOC D. R&D : Qu'est-ce que la « recherche et développement » dans le secteur pharmaceutique ? [Internet]. Pharmaoffer. 2024. [cité 22 déc 2024]. Disponible sur: <https://pharmaoffer.com/fr/blog/what-is-research-and-development-rd/>
  19. leem les entreprises du médicament. Recherche et développement [Internet]. 2024. [cité 22 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
  20. Damien. Qu'est-ce que le contrôle qualité ? Définition, étapes et méthode [Internet]. Entre'Pionnier. 2024 [cité 30 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.entrepionnier.com/quest-ce-que-le-controle-qualite/>
  21. Yann. Tout savoir sur la formulation d'un médicament. Superprof [Internet]. 2023. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.superprof.fr/ressources/physique-chimie/physique-chimie-2nde/formulation-medicament.html/>
  22. WOUESSI DJEWE D. Etapes d'élaboration d'un médicament : du p.a. au produit fini place de la pharmacie galénique origine et classification des p.a. 2012. Université Joseph Fourier de Grenoble. [cité 30 déc 2024] Disponible sur : [https://archives.uness.fr/sites/unf3s/media/paces/Grenoble\\_1112/wouessi\\_djewe\\_denis/wouessi\\_djewe\\_denis\\_p02/wouessi\\_djewe\\_denis\\_p02.pdf](https://archives.uness.fr/sites/unf3s/media/paces/Grenoble_1112/wouessi_djewe_denis/wouessi_djewe_denis_p02/wouessi_djewe_denis_p02.pdf)
  23. ISO. ISO 15378:2017(fr), Articles de conditionnement primaire pour médicaments — Exigences particulières pour l'application de l'ISO 9001:2015 prenant en considération les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) [Internet]. 2017. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:15378:ed-4:v1:fr>
  24. ESIEC - Packaging. Unité de conditionnement : Définition, types et importance [Internet]. 2024. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.esiec.fr/unite-de-conditionnement-definition-types-et-importance/>
  25. GAIGA M. Comptabilité générale - Les stocks [Internet]. Aunege. 2009. Université Nancy 2 [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: [https://unt.univ-cotedazur.fr/aunege/M2/compta\\_gen\\_Nancy2/co/12\\_1.html](https://unt.univ-cotedazur.fr/aunege/M2/compta_gen_Nancy2/co/12_1.html)
  26. VWR. Solutions pour la Production [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: [https://fr.vwr.com/cms/vwr\\_brand\\_production\\_supplies](https://fr.vwr.com/cms/vwr_brand_production_supplies)

- 27.DUBOIS Y. Normes et Certifications : Les Clefs d'Accès aux Marchés Européens pour les Industriels et Fournisseurs. Samaro. 2024. [cité 11 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.samaro.fr/nos-actualites/normes-et-certifications-les-clefs-dacces-aux-marches-europeens-pour-les-industriels-et-fournisseurs/>
- 28.CSTB. Certification, Signe de qualité pour valoriser la qualité des produits et services [Internet]. [cité 11 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.cstb.fr/nos-offres/activites/certification>
- 29.ISO. Certification [Internet]. 2023. [cité 11 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/certification.html>
- 30.IAF. Certification Bodies [Internet]. [cité 11 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.iafcertsearch.org/search/certification-bodies>
- 31.Apave Certification. Certification ISO 9001 : Système de management de la qualité [Internet]. [cité 11 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.apave-certification.com/fr/certification/certification-iso-9001-systeme-de-management-de-la-qualite>
- 32.Afnor CERTIFICATION. Certification ISO 15378 [Internet]. [cité 11 déc 2024]. Disponible sur: <https://certification.afnor.org/qualite/certification-iso-15378>
- 33.Union européenne. Journal officiel de l'Union européenne, L36, 30 avril 2004. Luxembourg. 2004. pages 34-37. [cité 11 déc 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:FR:PDF>
- 34.EMA. Union Format for Good Manufacturing Practice (GMP) Certificate. Amsterdam. EMA. 2024. [cité 11 déc 2024]. Disponible à l'adresse : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/union-format-good-manufacturing-practice-gmp-certificate\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/union-format-good-manufacturing-practice-gmp-certificate_en.pdf)
- 35.EMA. Interpretation of the Union format for GMP certificate. Amsterdam. EMA. 2024. [cité 11 déc 2024]. Disponible à l'adresse : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/interpretation-union-format-good-manufacturing-practice-gmp-certificate\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/interpretation-union-format-good-manufacturing-practice-gmp-certificate_en.pdf)
- 36.DQS. Certification EXCiPACT™ [Internet]. [cité 11 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.dqsglobal.com/fr-fr/certifier/certification-excipact-™>
- 37.EXCiPACT. Certification Scheme [Internet]. [cité 11 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.excipact.org/the-certification-scheme.html>
- 38.BLANC M. Fournisseur : définition juridique [Internet]. Droit-finances.net. 2022. [cité 11 déc 2024]. Disponible sur: <https://droit-finances.commentcamarche.com/entreprise/guide-entreprise/4043-fournisseur-definition-d-un-fournisseur-et-exemples/>
- 39.Economie Management Académie. Les intermédiaires de distribution : raison d'être, typologie et fonctions [Internet]. 2024 [cité 11 déc 2024]. Disponible sur: <https://apps-explorer.com/intermediaires-de-distribution/>

40. ANSM. Bonnes pratiques - Matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) [Internet]. 2022. [cité 14 déc 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-mpup>
41. MURAT L. Qu'est-ce qu'un CoA (Certificate Of Analyses)? [Internet]. CIKLab. 2023. [cité 14 déc 2024]. Disponible sur: <https://blog.ciklab.com/certificat-d-analyses-coa>
42. Global Life Science Service Group. Qu'est-ce qu'un étude de stabilité et *pourquoi* est-ce important? [Internet]. [cité 15 déc 2024]. Disponible sur: <https://blog.pqegroup.com/fr/gxp-compliance/etude-de-stabilite-et-importance>
43. Kalstein. En quoi consistent les Essais de Photostabilité ? [Internet]. 2022. [cité 15 déc 2024]. Disponible sur: <https://kalstein.net/fr/en-quoi-consistent-les-essais-de-photostabilite/>
44. Barnwell. What is a BSE/TSE Certificate [Internet]. 2023. [cité 11 déc 2024]. Disponible sur: <https://barnwell.co.uk/what-is-a-bse-tse-certificate/>
45. EDQM. CONTENT OF THE DOSSIER FOR A SUBSTANCE FOR TSE RISK ASSESSMENT [Internet]. Strasbourg. EDQM. 2018 [cité 11 déc 2024]. Disponible sur: [https://www.edqm.eu/documents/52006/157201/Content+of+the+Dossier+for+a+Substance+for+TSE+Risk+Assessment+%28PA\\_PH\\_CEP+%2806%29+2+1R%2C+January+2018%29.pdf/340871b5-1537-40b8-1b9d-e8376e2be1df?t=1637003790398](https://www.edqm.eu/documents/52006/157201/Content+of+the+Dossier+for+a+Substance+for+TSE+Risk+Assessment+%28PA_PH_CEP+%2806%29+2+1R%2C+January+2018%29.pdf/340871b5-1537-40b8-1b9d-e8376e2be1df?t=1637003790398)
46. EDQM. Certification of Suitability (CEP) [Internet]. [cité 21 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/certification>
47. Direction des Métiers Scientifiques/ Pôle Pharma Chimie. Certificats de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP) et contenu des dossiers d'AMM [Internet]. ANSM. 2024. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/07/03/20240703-cr-ci-rdd-3-cep-ci-sg5-05062024.pdf>
48. EMA. Nitrosamine impurities [Internet]. [cité 11 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/referral-procedures-human-medicines/nitrosamine-impurities>
49. EDQM. Submission of Nitrosamine impurity risk assessment [Internet]. [cité 11 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/submission-of-nitrosamine-impurity-risk-assessment>
50. Filab. Analyse d'impuretés élémentaires selon l'ICH Q3D [Internet]. [cité 14 déc 2024]. Disponible sur: <https://filab.fr/nos-prestations/analyse/laboratoire-analyses-ich-q3d/analyse-impuretes-elementaires/>
51. DO B. Maîtrise des impuretés présentes dans la substance active et le produit fini médicamenteux. Université Paris-Saclay. 2024. [cité 14 déc 2024].

- 52.PRC. La fiche de données de sécurité (FDS) [Internet]. CNRS. [cité 12 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.prc.cnrs.fr/outils/la-fiche-de-donnees-de-securite-fds/>
- 53.Observatoire national de la Sécurité et de l'Accessibilité des établissements d'enseignement. Les registres et documents : Les fiches de données de sécurité. 2019. 2 pages
- 54.Afnor Compétences. Audit Fournisseurs [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: <https://competences.afnor.org/gammes/audit-fournisseurs>
- 55.GOETZ J. Supplier-Change Management for Drug-Product Manufacturers [Internet]. 2013. [cité 17 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.biopharminternational.com/view/supplier-change-management-drug-product-manufacturers>
- 56.Frank LUGAN. GESTION DES CHANGEMENTS CHANGE CONTROL. 2021; Université Paris-Saclay. [cité 17 déc 2024]
- 57.WIEL F. Industrialisation d'un procédé de remplissage aseptique appliqué à un médicament intramusculaire huileux [Internet]. [Thèse]. UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE. 2023. [cité 17 déc 2024]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04299410v1/preview/WIEL%20Florian%209.pdf>
- 58.Knowledge Institute on Child and Youth Mental Health and Addictions. THEORIE DE LA GESTION DU CHANGEMENT – SOMMAIRE [Internet]. 2020 [cité 16 janv 2025]. Disponible sur: [https://www.cymha.ca/resource-hub-files/t\\_change\\_modele\\_de\\_kubler\\_ross.pdf](https://www.cymha.ca/resource-hub-files/t_change_modele_de_kubler_ross.pdf)
- 59.EMA. ICH guideline Q3D (R2) on elemental impurities, Step 5, Revision 2 [Internet]. Amsterdam. EMA. 2022. [cité 29 déc 2024]. page 29. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ich-q3d-elemental-impurities-step-5-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ich-q3d-elemental-impurities-step-5-revision-2_en.pdf)

# Annexe 1 : Gestion du couple Fournisseur / Matière



# ANNEXE 2 : Exemple de Certificat d'Analyse (CoA) (41)



## CERTIFICATE OF ANALYSIS

### Wheat Powder 1

Powdered wheat extract

---

**Product number:** FP-001 **Manufacturing date:** Jan 01, 2024  
**Batch number:** 20240125 **Best before date:** Jan 01, 2027

2

**Composition:** 100% wheat  
**Origin:** European union  
**Certification:** Bio

---

3

	Method	Specification	Result	Unit
<b>1 - ORGANOLEPTIC PROPERTIES</b>				
Appearance*	Visual exam	white	conform	
Odor*	Visual exam	powder Neutral	conform	
<b>2 - PHYSICO-CHEMICALS ANALYSIS</b>				
Protein content	Kjeldhal (Nx6.32)	> 60	62.3	%
Dry matter (%)	S 9613	> 98	99.0	%
<b>4 - MICROBIOLOGY</b>				
Total aerobic count	NF EN ISO 4833	< 10 000	1 200	cfu/g
Salmonella	NF EN ISO 6579	not detected	not detected	/25g
Escherichia coli	NF ISO 7251	not detected	not detected	/g
<b>5 - CONTAMINANTS</b>				
Pesticides	GC-LCMS (600)	< LoQ	< 0.01	mg/kg

---

**Storage:** Dark and dry and ambient temperature 4  
**Packaging:** 25 kg bag packaged in kraft paper

**Comments:**

Status: **COMPLIANT** 5

6 Electronically validated  
**René Durand**  
 Dec 21, 2023 - 13:17 (UTC)

<p><span style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px 5px;">1</span> L'en-tête</p> <p><span style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px 5px;">2</span> Informations générales</p> <p><span style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px 5px;">3</span> Analyses et tests</p>	<p><span style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px 5px;">4</span> Informations complémentaires</p> <p><span style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px 5px;">5</span> Statut du lot</p> <p><span style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px 5px;">6</span> Signature numérique</p>
---	---

## ANNEXE 3 : Extrait de l'annexe 2 sur les expositions journalières autorisées pour les impuretés élémentaires (59)

### Appendix 2: established PDEs for elemental impurities

Table A.2.1: permitted daily exposures for elemental impurities<sup>1</sup>

Element	Class <sup>2</sup>	Oral PDE µg/day	Parenteral PDE, µg/day	Inhalation PDE, µg/day
Cd	1	5	2	3
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	6
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	300	300	3
Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	15	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1200	90	20
Ba	3	1400	700	300
Mo	3	3000	1500	10
Cu	3	3000	300	30
Sn	3	6000	600	60
Cr	3	11000	1100	3

<sup>1</sup> PDEs reported in this table (µg/day) have been established on the basis of safety data described in the monographs in Appendix 3, and apply to new drug products. The PDEs in the monographs are not rounded. For practical purposes the PDEs in this table have been rounded to 1 or 2 significant figures. PDEs less than 10 have 1 significant figure and are rounded to the nearest unit. PDEs greater than 10 are rounded to 1 or 2 significant figures as appropriate. The principles applied to rounding in this table may be applied to PDEs derived for other routes of administration.

<sup>2</sup> Classification as defined in Section 4.

## ANNEXE 4 : Evaluation de la criticité d'un excipient à usage parentéral

USE AND MONITORING CRITERIA															
Categories		Type	Regulatory Status	Value	Process Step	Value	Time of contact with Single Use System	Value	Surface on contact with Single Use System	Value	Treatment of Single Use System by the R&D Site before use	Value	Testing by the R&D site	Value	Score
Excipient for parenteral use	STANDARD	Material	Excipient	20	DP Parenteral	20	N/A	0	N/A	0	N/A	0	Full Testing	1	41

MATERIAL CRITERIA													
Categories		Microbiological requirements	Value	Material Origin	Value	Storage and transportation conditions	Value	Material/Product complexity	Value	Customization degree	Value	Score	
Excipient for parenteral use	STANDARD	Sterile	5	Vegetable / Animal / Bacteria	3	Specific conditions for transportation or storage (HR; Temperature...)	5	Polymers ( e.g: polysorbate) / Multicomponents / Unknown	10	Off-the-self	1	24	

Categories		Total Score	Material Criticality
Excipient for parenteral use	STANDARD	65	Critical

---

## **RESUME en français**

La gestion des fournisseurs sur un site de recherche et développement pharmaceutique est un processus clé régi par une réglementation stricte pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits finis injectables cliniques. Durant la fabrication de ce type de médicament, le site doit s'assurer que les fournisseurs et leurs matières répondent à des référentiels stricts et aux besoins spécifiques de ces produits. Cette gestion implique la collaboration de plusieurs acteurs, avec un rôle central pour l'Assurance Qualité Fournisseur qui, après une étape de sélection, est responsable de l'approbation des fournisseurs, des matières et de leur suivi continu pour maintenir leur approbation. Cela se fait par le biais de processus que sont l'évaluation documentaire, les audits, la gestion des notifications de changement et des réclamations ainsi que l'évaluation de la performance des fournisseurs. Les fournisseurs, soumis à des référentiels variés, participent à la maîtrise de la qualité des produits finis en informant le site de tout changement dans la chaîne d'approvisionnement et en contribuant à résoudre les écarts pouvant impacter la santé des patients. De plus, l'utilisation de systèmes informatisés favorise la centralisation des données, renforce la coordination entre chaque acteur, optimise la gestion des fournisseurs et garantit la conformité des matières utilisées, contribuant ainsi à la maîtrise des processus et à la sécurité des produits développés.

---

## **Supplier Management in the Manufacturing of an Injectable Finished Clinical Product at a Research and Development Site**

The supplier management at a pharmaceutical research and development site is a key process governed by strict regulations to guarantee the quality, safety and efficacy of finished clinical injectable products. During the development of this type of drug, the site must ensure that suppliers and their materials meet strict standards and the specific needs of these products. This management involves the collaboration of several actors, with a central role for Supplier Quality Assurance which, after a selection stage, is responsible for approving suppliers and materials and ensuring a regular follow-up to maintain their approval. This is done through processes such as documentary evaluation, audits, management of change notifications and complaints, and supplier performance evaluation. Suppliers, who are subject to a variety of standards, take part in the quality mastery of finished products by informing the site of any changes in the supply chain and by helping to resolve any deviations that could have an impact on patient health. In addition, the use of computerised systems facilitates the centralisation of data, strengthens coordination between each actors, optimises supplier management and guarantees the conformity of the materials used, thereby contributing to the processes mastery and the safety of the products developed.

---

**DISCIPLINE administrative** : Sciences pharmaceutiques, docteur en pharmacie, filière industrie

---

**MOTS-CLES** : Gestion des fournisseurs, site de recherche et développement, référentiels, sélection, Assurance Qualité Fournisseur, approbation, matières, audit, notification de changement, couple fournisseur/matière.

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE** : Toulouse III, Paul Sabatier, Département des sciences pharmaceutiques : Faculté de Santé, 35 Chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse

**Directeur de thèse ( Nom et Prénom )**: CAZALBOU Sophie