Université de Lille
Année Universitaire 2022/2023

Faculté de Pharmacie de Lille

THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 10 février 2023
Par Mme Eva MICHEL

LE PROCESSUS DE MAÎTRISE DES ACTIVITÉS EXTERNALISÉES À IMPACT PHARMACEUTIQUE AU SEIN D'UN ÉTABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE

Membres du jury :

Président : Monsieur DÉCAUDIN Bertrand, Docteur en Pharmacie, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Madame HAMOUDI Mounira, Docteure en Pharmacie, Maître de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame FOUGERON-SUMMA Claire, Docteure en Pharmacie, Pharmacien adjoint et Responsable comptabilité fournisseurs & notes de frais, AbbVie France

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
https://pharmacie.univ-lille.fr

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
https://pharmacie.univ-lille.fr

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27

M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86

M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

REMERCIEMENTS

Parce que l'achèvement de ce travail doctoral clôt le chapitre des études, je tiens ici à adresser mes remerciements à l'ensemble des personnes qui m'ont accompagnée durant mon parcours universitaire.

Aux membres du jury,

A madame la docteure Claire Fougeron-Summa,
Je te remercie infiniment d'avoir accepté de diriger ce travail dans des délais contraints et de me faire l'honneur d'en juger la qualité. Merci de m'avoir offert la chance de découvrir le milieu de l'exploitant pharmaceutique et de m'avoir accompagnée dans cette découverte. J'ai pris plaisir à apprendre auprès de toi.

A monsieur le professeur Bertrand Décaudin,
Je vous remercie pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury de thèse et pour l'honneur que vous me faites de consacrer du temps à la lecture de ce manuscrit. Merci pour votre implication au sein de la faculté, je suis heureuse d'avoir pu travailler avec vous durant mes études.

A madame la docteure Mounira Hamoudi,
Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à mon travail et de me faire l'honneur de juger ma thèse. Merci pour vos qualités pédagogiques et humaines, j'ai suivi vos enseignements avec plaisir durant ces quelques années.

Aux acteurs incontournables de ces années d'étude,

A madame la professeure Anne Gayot,
Je souhaite vous remercier pour la passion que vous savez transmettre, vous m'avez donné l'envie de découvrir l'assurance qualité. Je vous exprime toute ma gratitude.

A madame la docteure Claire Pinçon,
Je tiens à te remercier pour ta patience, ton écoute attentive, tes conseils avisés et pour toute ton implication pour la faculté et ses étudiants. C'est une chance précieuse que nous avons eu de croiser ton chemin.

A monsieur le professeur Pierre Tchoreloff,
Je vous remercie de m'avoir permis d'intégrer votre Master et de bénéficier ainsi de vos enseignements. Merci pour votre généreuse implication dans cette formation, je suis heureuse de m'être spécialisée à vos côtés.

A l'ensemble de l'équipe pédagogique et des services de la faculté de Pharmacie de Lille,
Je souhaite vous remercier pour l'accompagnement dont j'ai bénéficié pendant ces 7 années au sein de la faculté, pour tout le travail fourni et pour votre engagement envers cette institution.

A l'Association Amicale des Étudiants en Pharmacie de Lille,
Merci pour votre implication au service des étudiants et de nos études. J'ai eu la chance de découvrir cette autre facette de la vie étudiante qui m'a permis de m'épanouir sur le plan personnel et d'avoir quelques clés pour débuter dans la vie professionnelle.

Aux membres du bureau de l'Olympe et du buro de papel,
Merci pour tous ces moments partagés ensemble, j'en garde de merveilleux souvenirs. J'ai découvert un véritable éventail de personnalités à vos côtés et j'espère que nous continuerons à nous retrouver avec autant de plaisir au fil des années.

A Thomas,
Je tiens à te remercier personnellement de t'être engagé et de m'avoir fait confiance pour t'accompagner. Ton implication, ta justesse, ta bienveillance et ta patience n'ont pas fini de m'inspirer.

Aux équipes qui m'ont accueillie pendant mes diverses expériences en milieu professionnel,

A mesdames Sophia Carin et Oriane Lartigau et à l'ensemble du service assurance qualité opérationnelle de Delpharm Lys-lez-Lannoy,

Je vous remercie de m'avoir accueillie en stage dès ma troisième année d'étude et d'avoir répondu à mes nombreuses questions, vous m'avez transmis l'envie d'exercer le métier de Pharmacien Assurance Qualité.

Aux équipes de Sanofi Le Trait,
J'adresse mes remerciements à l'ensemble du personnel avec qui j'ai eu l'opportunité d'interagir lors de mon stage chez Sanofi Le Trait. J'ai pu apprendre beaucoup grâce à vous.

A madame Isabelle Pétat-Thiolas, messieurs Julien Guillo et François Juhel ainsi qu'à l'ensemble de l'équipe Assurance Qualité d'Abbvie France,

Je vous remercie pour votre accueil chaleureux et votre disponibilité pendant mon alternance. J'ai beaucoup appris de vos pratiques et j'ai pris plaisir à évoluer à vos côtés.

A Strategiqual,
Merci de m'avoir donné l'opportunité d'assouvir ma curiosité, de réaliser des audits et d'observer différentes pratiques pour étoffer mes connaissances sur le sujet.

A ma famille,

A mes deux parents,
Je vous remercie pour votre éducation et pour avoir toujours fait de mes études une priorité. Votre soutien, malgré les quelques incompréhensions face à ce parcours sinueux, m'a permis d'atteindre mes objectifs.

A Chloé,
Merci pour ta présence indéfectible lors de ma première année d'étude. Tu es un pour moi un véritable exemple de persévérance et de détermination.

A Pierre-Yves,

Merci d'avoir insufflé l'impulsion nécessaire pour finaliser ce travail. Tu as su me soutenir dans ce projet, à nous d'en construire de nouveaux.

A mes amis,

A mes copines de toujours,
Alix, Faustine, Margaux, et Jéromine. Cette amitié résiste au temps : même sans nouvelle pendant longtemps, on finit toujours par se retrouver. Merci d'être toujours là pour moi, depuis des années.

Aux copains de fac,
Je vous remercie d'avoir égayé ces années qui sont passées si vite ! Merci pour les parties de tarot et les bières en kfet, les sessions de révisions pour les partiels, les séances de TP pittoresques et les aventures vécues entre associatifs. Ces moments font mon attachement à cette faculté.

A Augustin,
Je tiens à te remercier d'être toujours présent depuis notre première séance d'AFGSU il y a 7 ans. Merci pour ton intelligence, ta générosité et pour les facettes de ta personnalité toutes plus surprenantes les unes que les autres. J'espère que tu continueras à me surprendre encore longtemps !

A Victor et Mehdi,
Merci à vous deux de m'avoir accueillie avec autant d'entrain au sein de la CFU stagiaire. Votre optimisme a été un réel soutien face aux péripéties de la campagne. Merci Victor pour nos retrouvailles parisiennes et ces quelques sessions de rédaction de thèse et de rapports de stage. Je suis heureuse de vous compter auprès de moi aujourd'hui.

A mes amis du master RMQIS,
Merci d'avoir rendu ces deux dernières années aussi mémorables, j'ai pris plaisir à travailler et à profiter de ma jeunesse avec vous. L'avenir de l'assurance qualité est entre de bonnes mains !

Aux thésards de chez Strategiqual,

Merci pour votre motivation et votre bonne humeur lors de nos séances de rédaction de thèse. Je suis soulagée de voir que nous avons réussi à franchir cette dernière marche dans les temps.

Et à toutes les autres personnes, d'ici ou d'ailleurs, qui m'ont apporté leur soutien durant ces longues années d'études,

Merci.

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Les 7 grands principes de l'ISO 9001:2015 6
Figure 2: Le cycle de vie de l'externalisation (13) 8
Figure 3 : Représentation schématique des éléments du processus (diagramme SIPOC)(11) 22
Figure 4: La roue de Deming (48) 23
Figure 5 : Représentation de la structure la norme 9001:2015 dans le cycle PDCA (11) 23
Figure 6 : Application du diagramme SIPOC au processus de maîtrise des activités externalisées à impact pharmaceutique 24
Figure 7 : Les 3 grandes étapes du processus de maîtrise des activités externalisées à impact pharmaceutique 26
Figure 8 : Logigramme des étapes du processus de maîtrise des activités externalisées à impact pharmaceutique 27
Figure 9 : Les étapes suivies lors du traitement d'un appel d'offre pour la sélection d'un prestataire 31
Figure 10 : Représentations du processus de gestion du risque qualité selon la ligne directrice ICH Q9 - à gauche - (49) et la norme NF ISO 31000:2018 - à droite - (50) 35
Figure 11 : Tableau récapitulatif des sous-traitants présent dans la fiche B de l'état annuel de l'ANSM 46
Figure 12 : Tableaux récapitulatifs des sous-traitances présents dans la fiche B de l'état annuel de l'ANSM 47
Figure 13 : La pyramide documentaire 54
Figure 14 : Les différents types d'audits présentés dans la norme NF EN ISO 19011:2018 (59) 59
Figure 15 : Les éléments constituants un risque pour la tenue d'un audit à distance identifiés dans la ligne directrice concernant les audits à distance de l'ISO 9001 Auditing Practices Group (61) 62
Figure 16 : Analyse des différentes technologies envisageables lors d'un audit à distance (61) 64
Figure 17: Représentation schématique de la méthodologie générale utilisée pour la réalisation d'un audit 68
Figure 18 :Logigramme de suivi d'un audit dans un logiciel de gestion des audits 82

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Exemples d'activités externalisées à impact pharmaceutique 28
Tableau 2 : Tableau d'aide pour la cotation du critère « Sévérité », dans la mise en œuvre d'une AMDEC 37
Tableau 3: Tableau d'aide pour la cotation du critère « Occurrence », dans la mise en œuvre d'une AMDEC 37
Tableau 4 : Tableau d'aide pour le calcul de l'indice intermédiaire dans la mise en œuvre d'une AMDEC 38
Tableau 5 : Tableau d'aide pour la cotation du critère « Détectabilité », dans la mise en œuvre d'une AMDEC 38
Tableau 6 : Tableau d'aide pour le calcul de l'indice final dans la mise en œuvre d'une AMDEC 38
Tableau 7: Tableau de l'analyse du risque final des prestataires selon une AMDEC avec les critères « Sévérité », « Occurrence » et « Détectabilité »,..... 38
Tableau 8 : Tableau d'aide pour l'appréciation du critère « Proximité par rapport au produit et au patient » de la classification du niveau de risque de prestation 40
Tableau 9 : Tableau d'aide pour l'appréciation du critère « Probabilité de survenue d'un dysfonctionnement »..... 41
Tableau 10 : Tableau de l'analyse de risque des prestataires selon les critères « Proximité de l'activité par rapport au produit et au patient » et « Probabilité de survenue d'un dysfonctionnement » 41
Tableau 11: Tableau récapitulatif des niveaux de risques calculés pour chaque type de prestation à l'issue d'une analyse des risques selon les critères « Proximité de l'activité par rapport au produit et au patient », et « Probabilité de survenue d'un dysfonctionnement »..... 42
Tableau 12 : Tableau de détermination de la périodicité et du type d'évaluation des prestataires selon leur niveau de risque 44
Tableau 13 : Tableau pouvant servir de trame de planning annuel d'audits 49
Tableau 14 : Tableau récapitulatif des éléments de conception d'un indicateur proposés dans le fascicule FD X50-171 Systèmes de management de la qualité – Indicateurs et tableaux de bord (57) 51
Tableau 15 : Exemples de paramètres pour la surveillance d'une prestation 53
Tableau 16 : Tableau comparatif des 3 types d'audit selon diverses considérations (technique, communication et organisation) explicitées par différents critères 68
Tableau 17 : Exemple de tableau d'attribution d'un résultat d'audit selon les critères d'évaluation 74
Tableau 18 : Exemple de tableau d'attribution de criticité des observations selon les critères de classification 76

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION 1

II. DÉFINITIONS 2

A. Le contexte réglementaire général concernant les activités pharmaceutiques 2

B. Les activités externalisées 3

C. L'impact pharmaceutique 4

III. LES EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES ET NORMATIVES 5

A. Les exigences normatives 5

1. La norme NF EN ISO 9001 (11) 5

2. La norme ISO 37500 (13) 7

B. Les exigences réglementaires pharmaceutiques 8

1. Les bonnes pratiques de fabrication et les bonnes pratiques de distribution 8

2. La ligne directrice ICH Q10 (19) 11

3. Le référentiel de certification de la HAS 12

4. Les bonnes pratiques de pharmacovigilance 16

5. Les sanctions 19

a) Les sanctions administratives 19

b) Les sanctions pénales 20

IV. LE PROCESSUS 21

A. L'approche processus 21

1. La norme NF EN ISO 9001 (11) 21

2. Application au processus 24

B. Les étapes du processus 26

1. La sélection des prestataires 29

2. La qualification des prestataires 32

3. Le suivi des prestataires : suivi de performance et évaluation périodique 34

a) La criticité / le niveau de risque associé aux prestataires 34

b) La périodicité d'évaluation des prestataires 43

c) La liste des prestataires 45

d) La planification 47

e) La surveillance de la prestation 50

C. Le pilotage du processus 53

1. La documentation 53

2. L'auto-inspection du processus 55

3. La revue de processus 55

V. L'AUDIT 56

A. Introduction 56

1. Définition 56

2. Intérêts 57
B. Les différents audits 59
1. Classification des audits selon la relation auditeur-audité (59) 59
a) L'audit de première partie 59
b) L'audit de seconde partie 59
c) L'audit de tierce partie 59
2. Distinction contextuelle 60
a) L'audit initial ou audit de qualification 60
b) L'audit de routine ou audit de surveillance 60
c) L'audit pour cause 60
3. Distinction selon les modalités de réalisation 60
a) L'audit sur site 60
b) L'audit à distance ou audit virtuel 61
c) L'« audit documentaire » ou « questionnaire qualité à valeur d'audit » 64
d) Comparatif des différentes modalités d'audit 65
C. La méthodologie 68
1. La préparation 68
a) Établir le contact avec les audités 69
b) Préparer le programme d'audit (ou « planning/plan/agenda » d'audit) 69
c) Revoir la documentation applicable 70
d) Préparer le déroulé 71
2. Le déroulé de l'audit 71
a) La réunion d'ouverture 71
b) La phase d'audit à proprement parler 72
c) La réunion de clôture 72
3. La rédaction du rapport d'audit 73
4. Les suites de l'audit 76
D. Les auditeurs 77
1. Les auditeurs internes 77
2. Les auditeurs externes 78
E. Le logiciel de gestion des audits 78
1. Les avantages offerts par un tel outil 79
2. Les informations disponibles dans l'outil 79
VI. CONCLUSION 83

ABRÉVIATIONS

AMDEC	Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPDG	Bonnes pratiques de distribution en gros
BPPV	Bonnes pratiques de pharmacovigilance
CAPA	*Corrective action preventive action* (Actions correctives actions préventives)
CEE	Communauté économique européenne
CEPS	Comité économique des produits de santé
CoA	*Certificate of Analysis* (Certificat d'analyse)
CoC	*Certificate of Conformance* (Certificat de conformité)
COFRAC	Comité Français d'accréditation
EMA	*European medicines agency* (Agence européenne des médicaments)
EPE	Entreprise exploitante
EST	Entreprise sous-traitante
EWG	*Expert Working Group* (Groupe de travail d'experts de l'ICH)
GAMP	*Good automated manufacturing practice* (Bonnes pratiques de fabrication automatisée)
GMP	*Good manufacturing practice* (Bonnes pratiques de fabrication européennes)
GVP	*Good Pharmacovigilance Practices* (Bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes)
GxP	Sigle générique pour désigner les directives et réglementations proposant des « bonnes pratiques », ce terme englobant les GLP (Bonnes pratiques de laboratoires européennes), GMP, GCP (Bonnes pratiques cliniques européenes), les GDP (Bonnes pratiques de distribution européennes) et les GVP.
HAS	Haute autorité de santé
ICH	*International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use* (Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain)
ISO	*International organization for standardization* (Organisation internationale de normalisation)

LEEM	Les Entreprises du Médicament
PIC/S	*Pharmaceutical inspection convention and pharmaceutical inspection co-operation scheme* (Convention sur l'inspection pharmaceutique et programme de coopération en matière d'inspection pharmaceutique)
PSMF	*Pharmacovigilance system master file* (Dossier permanent du système de pharmacovigilance)
PSUR	*Periodic safety update report* (Rapport périodique actualisé de sécurité)
PQR	*Product quality review* (Revue qualité produit)
RGPD	Règlement général sur la protection des données
RPV	Responsable Pharmacovigilance
SME	*Subject Matter Expert* (Expert métier)
SMQ	Système de management de la qualité

I. INTRODUCTION

Depuis les années 1970, la société occidentale fait l'objet d'une segmentation du marché du travail, les relations de sous-traitance et de prestation de service se multipliant au sein de nombreux secteurs. (1)

Cette évolution du modèle économique est fondée sur une stratégie d'impartition qui peut avoir différentes finalités. Alors que certaines entreprises voient un intérêt à externaliser leurs activités afin de gagner en flexibilité dans la gestion des ressources ou de faire face à un accroissement de l'activité, d'autres ont recours à l'externalisation pour se recentrer sur le cœur de métier principal ou pour avoir accès à une expertise, à une technologie de pointe qui n'est pas présente en interne. (2,3)

En effet, les entreprises sont de plus en plus spécialisées et externaliser une activité est une façon de tirer profit de cette spécialisation en tendant vers un plus haut niveau de performance.

L'industrie pharmaceutique ne fait pas exception dans le paysage économique, elle s'adapte afin de pouvoir faire face aux nombreux défis qui s'offrent à elle. Ce secteur doit également répondre aux enjeux économiques, technologiques et réglementaires.

Cependant, le médicament n'est pas un produit de consommation classique. Les risques associés au médicament justifient que l'industrie pharmaceutique soit soumise à une réglementation particulièrement développée et rigoureuse visant à approvisionner le marché en continu avec des médicaments de qualité.

L'établissement pharmaceutique se doit d'appliquer un niveau d'exigence élevé afin de maîtriser les activités pharmaceutiques sous sa responsabilité.

Ainsi, il doit mettre en place les moyens qui lui permettront de s'assurer que les activités externalisées sont réalisées en adéquation avec les exigences réglementaires.

C'est dans ce contexte que les établissements pharmaceutiques ont défini des processus de maîtrise des activités externalisées au sein de leur système de management de la qualité.

L'objectif de ce travail est de comprendre les exigences relatives à ce processus pour en déduire les activités associées.

Dans une première partie, seront discutées les définitions d'établissement pharmaceutique, d'activité externalisée et d'impact pharmaceutique. Dans un second temps, nous détaillerons les exigences réglementaires et normatives relatives à ce sujet. Ensuite, nous expliquerons précisément quelles sont les différentes activités relatives au processus de maîtrise des activités externalisées à impact pharmaceutique et comment ce processus peut être piloté au sein du système de management de la qualité. Pour finir, nous consacrerons une dernière partie à l'audit comme outil de maîtrise des activités externalisées.

II. DÉFINITIONS

A. Le contexte réglementaire général concernant les activités pharmaceutiques

Le code de la santé publique définit le médicament comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (4)*

Les médicaments, qu'ils soient soumis à prescription (médicament à prescription médicale obligatoire) ou disponibles en vente libre en pharmacie (médicament à prescription médicale facultative) répondent aux mêmes exigences. De nombreux référentiels s'appliquent à l'industrie pharmaceutique, ils définissent les conditions selon lesquelles les opérations pharmaceutiques doivent avoir lieu afin de garantir la qualité du médicament. L'assurance de la qualité du médicament doit être présente à toutes les étapes de sa vie, de sa conception à sa dispensation au patient. Pour cela, il existe une chaîne de responsabilités dans laquelle le pharmacien joue un rôle essentiel en France.

En effet, conformément à l'article L.5124-1 du code de la santé publique (5) : la fabrication, l'exportation, la distribution et l'exploitation de médicaments ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques. De plus, l'article L.5124-2 du code de la santé publique (6) précise que « *toute entreprise qui comporte au moins un établissement pharmaceutique doit être la propriété d'un pharmacien ou d'une société à la gérance ou à la direction générale de laquelle participe un pharmacien »* (pharmacien responsable).

Le statut de pharmacien responsable d'une entreprise est spécifique à la France et permet d'impliquer pleinement le pharmacien dans les opérations pharmaceutiques de l'entreprise. En effet, le pharmacien responsable organise et surveille toutes les opérations pharmaceutiques de l'entreprise (7) et est personnellement responsable du respect des dispositions ayant trait à ses activités, il engage sa responsabilité civile et pénale.

Alors que certains référentiels sont opposables (directives CEE, guides de « bonnes pratiques », code de la santé publique, pharmacopées, …), d'autres constituent des supports à vocation de recommandation (lignes directrices du PIC/S, certaines normes ISO, GAMP, guides d'organisations professionnelles, …). Les différents établissements pharmaceutiques (cités à l'article R.5124-2 du code de la santé publique) doivent respecter la réglementation opposable.

En France, l'ANSM (agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé) est l'autorité compétente chargée d'évaluer les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des produits de santé tout au long de leur cycle de vie. Elle conduit notamment des inspections au sein des établissements pharmaceutiques afin de contrôler le respect des dispositions législatives et réglementaires.

B. Les activités externalisées

Le terme « activités externalisées » est l'un des termes utilisés au sein des référentiels opposables aux établissements pharmaceutiques. Ce terme peut faire référence à deux notions souvent utilisées indifféremment que sont « la sous-traitance » et « l'externalisation ».

La notion de « sous-traitance » est définie juridiquement au sein de la loi n° 75-1334 du 31 décembre 1975 comme *« l'opération par laquelle une entreprise confie par un sous-traité, et sous sa responsabilité, à une autre personne appelée sous-traitant tout ou partie de l'exécution du contrat d'entreprise ou du marché public conclu avec le maître de l'ouvrage »*. (8)

De plus, l'AFNOR définit également les activités de sous-traitance industrielle comme « *Toutes les opérations concourant, pour un cycle de production déterminé à l'une ou plusieurs des opérations de conception, d'élaboration, de fabrication, de mise en œuvre ou de maintenance du produit en cause, dont une entreprise dite donneur d'ordres, confie la réalisation à une entreprise dite sous-traitante ou preneur d'ordres, tenue de se conformer exactement aux directives ou spécifications techniques arrêtées en dernier ressort par le donneur d'ordres. »* (9)
Cela désigne donc le fait, pour une entreprise cliente, de confier une activité, qui aurait pu être réalisée en interne, à une entreprise sous-traitante. Dans l'industrie, la sous-traitance est donc généralement ponctuelle et concerne l'exécution d'une mission bien précise.
Le contrat de sous-traitance encadre la relation entre un donneur d'ordres et un sous-traitant.

En ce qui concerne l'externalisation, l'AFNOR en donne une définition en 1995 (10) : « *l'externalisation est un service défini comme le résultat de l'intégration d'un ensemble de services élémentaires, visant à confier à un prestataire spécialisé tout ou partie d'une fonction de l'entreprise « client » dans le cadre d'un contrat pluriannuel, à base forfaitaire, avec un niveau de service et une durée définis »*
Cela désigne donc le fait de faire appel à un « prestataire » pour réaliser l'intégralité d'un service. Il s'agit ici souvent d'une collaboration convenue sur le long terme.
Le contrat de prestation de service encadre la relation entre un donneur d'ordres et un prestataire.

On remarque que la frontière est mince entre les deux termes, d'autant que de plus en plus d'entreprises ont, avec le temps, totalement transféré des activités historiquement réalisées en interne.

Aussi, le terme « fournisseur » est parfois utilisé par les entreprises ou au sein des exigences normatives. L'AFNOR définit le fournisseur comme « *un organisme qui fournit un produit à un client. »* et le produit comme *« le résultat d'activités ou de processus »*. (11)
Ainsi, selon ces précisions sémantiques, un « produit » peut désigner un service fourni par un prestataire et le terme « fournisseur », utilisé dans les normes et référentiels, peut décrire toute entreprise ou organisme assurant des prestations pour le compte du « client » ou lui livrant des « produits ».

Le terme « prestataire » étant donc plus inclusif, ce travail préférera ce terme pour désigner l'entreprise à qui le donneur d'ordre confie l'activité.

C. L'impact pharmaceutique

Ce travail utilisera l'expression « activités externalisées à impact pharmaceutique » pour désigner les prestations en lien avec les opérations pharmaceutiques que l'on peut retrouver citées, de façon non exhaustive, dans le code de la santé publique.

En effet, l'article R5124-40 cite les opérations pharmaceutiques pour lesquelles l'effectif est pris en compte pour comptabiliser le nombre de pharmaciens adjoints dont doit disposer un établissement pharmaceutique :
« 1° Opérations de fabrication et d'importation et tous contrôles y afférents ;
2° Magasinage, préparation des commandes et emballage, et, en ce qui concerne le gaz à usage médical, le transport jusqu'aux réservoirs ou locaux de stockage de l'établissement mentionnés à l'article R. 5124-7 ;
3° Suivi des lots, traitement des réclamations, retraits et retours des produits. » (12)

Aussi, l'article R.5124-36 du code de la santé publique précise notamment que le pharmacien responsable « *organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'entreprise ou de l'organisme, et notamment la fabrication, la publicité, l'information, la pharmacovigilance, le suivi et le retrait des lots, la distribution, l'importation et l'exportation des médicaments, produits, objets ou articles concernés ainsi que les opérations de stockage correspondantes.* » (7)

D'une façon plus large, nous pouvons dire que les activités à impact pharmaceutique sont les activités pouvant avoir un impact sur la qualité d'un produit, la sécurité du patient ou la santé publique. Ces activités sont couvertes par le code de la santé publique, les guides de « bonnes pratiques », les lignes directrices et autres exigences pharmaceutiques applicables.

Il est important de comprendre qu'une activité à impact pharmaceutique peut donc être réalisée par une entreprise qui n'a pas le statut d'établissement pharmaceutique mentionné à l'article R.5124-2 du code de la santé publique. (6)

Cependant, ces activités externalisées seront, comme nous le rappelle le code de la santé publique, sous la responsabilité du pharmacien responsable qui organise et surveille toutes les opérations pharmaceutiques.

III. LES EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES ET NORMATIVES

A. Les exigences normatives

Les normes internationales « normes ISO » sont publiées par l'organisation internationale de normalisation (généralement désignée sous le sigle ISO) composée d'organisations nationales de normalisation de 167 pays. L'Association française de normalisation (AFNOR) est l'organisation représentant la France au sein de l'ISO.

Une norme ISO est rédigée par un comité technique composé d'experts indépendants afin de proposer des principes correspondant à la meilleure manière de procéder lorsque l'on entreprend une activité.

Ainsi, les normes sont d'application volontaire, leur objectif est d'aider les entreprises à optimiser leur méthodologie de gestion des activités.

Ces normes s'adressent aux organismes de toute taille et de tout secteur d'activité.

1. La norme NF EN ISO 9001 (11)

La norme NF EN ISO 9001, dont la dernière version a été publiée en septembre 2015, définit les exigences pour la mise en place d'un système de management de la qualité (SMQ). Elle fournit un cadre aux entreprises souhaitant appliquer une approche systématique de la gestion de leurs processus de façon à améliorer la satisfaction de leurs clients et fournir des produits et services conformes.

La mise en place d'une démarche-qualité ISO 9001 est certifiable par un organisme de certification qui vérifie l'application des différents principes de la norme par la réalisation d'un audit.

Les valeurs ISO9001 semblent moins développées au sein de l'industrie pharmaceutique que dans d'autres secteurs en raison d'une culture qualité basée essentiellement sur les référentiels opposables.

A contrario, les prestataires du monde pharmaceutique sont nombreux à être certifiés ISO9001:2015 dans la mesure où la norme concerne plusieurs secteurs et bénéficie d'une reconnaissance mondiale, cela garantit donc un alignement avec les principes définis dans la norme.

Nous pouvons également remarquer que, de façon générale, le système de management de la qualité des prestataires est souvent moins robuste que ceux établis au sein de nos établissements pharmaceutiques en raison d'une culture qualité moins présente dans certains secteurs professionnels.

La norme ISO9001:2015 définit 7 grands principes de management de la qualité parmi lesquels nous retrouvons 2 principes faisant référence à la relation client-« fournisseur » : l'orientation client et le management des relations avec les parties intéressées.

Figure 1: Les 7 grands principes de l'ISO 9001:2015

1. L'orientation client

C'est un principe de management relationnel qui consiste à prendre en compte les exigences et les besoins du client pour concevoir le produit ou le service, puis mesurer la satisfaction des clients grâce notamment à des indicateurs.

Ainsi, un prestataire ayant une démarche ISO 9001 a mis en place des moyens afin de respecter ce principe. Dans ce cadre, le « fournisseur » prend en compte les exigences de l'établissement pharmaceutique et monitore la satisfaction du donneur d'ordres.

2. Le management relationnel avec les parties intéressées

Ce principe prône la mise en place d'une relation partenariale favorable à l'obtention de performances durables.

Le terme « partie intéressée » est défini au sein de la norme comme *« une personne ou organisme qui peut soit influer sur une décision ou une activité, soit être influencée ou s'estimer influencée par une décision ou une activité.* ». Il est donc important d'identifier les parties intéressées pertinentes et leurs attentes pour en déduire les modalités d'interactions nécessaires à cette relation.

C'est donc une relation mutuellement bénéfique qui peut se développer si la relation est entretenue par le client et que le prestataire saisit l'opportunité de renforcer son SMQ grâce à son suivi et notamment grâce aux observations faites à la suite d'audits.

Ces améliorations bénéficieront ainsi au prestataire qui accroît ses atouts pour conquérir de nouveaux marchés et consolide sa position concurrentielle, mais également au client qui se voit alors offrir une prestation avec un plus haut niveau de qualité et un niveau de confiance renforcé.

L'industrie pharmaceutique est un client exigeant sur le plan de la qualité alors qu'elle ne représente souvent qu'une faible part du chiffre d'affaires total des prestataires par rapport aux autres industries. Cependant, au vu des nombreux avantages liés à ces aspects relationnels, il est important de réussir à instaurer une confiance avec le prestataire.

2. La norme ISO 37500 (13)

La norme ISO 37500 a été publiée en 2014 par l'ISO et correspond aux lignes directrices relatives à l'externalisation. L'ISO 37500:2014 s'applique à tout type d'externalisation, indépendamment de la taille, du secteur d'activité ainsi que de l'acteur intervenant dans la relation.

Elle définit notamment le vocabulaire relatif à l'externalisation et permet ainsi aux différents acteurs concernés d'utiliser des termes communs pour communiquer.

La norme décrit les avantages et les risques de l'externalisation, elle est ainsi particulièrement utile pour s'y préparer en adoptant des pratiques permettant de compenser les risques et ainsi assurer une collaboration réussie.

Elle décrit un modèle de processus pour un projet d'externalisation dès la phase la plus précoce et propose une réflexion sur les aspects business et stratégies. Ainsi, la norme constitue un manuel dédié au management ou aux fonctions impliquées dans le management de projet.

On peut également y retrouver quelques éléments pouvant correspondre à une démarche qualité, il est donc intéressant d'en prendre connaissance pour les intégrer à notre processus de maîtrise des activités externalisées à impact pharmaceutique.

L'ISO 37500:2014 propose une stratégie de management ainsi que quatre phases composant le processus. Chacun de ces éléments y est largement décrit via les objectifs, les principales activités à réaliser, les facteurs clés de succès ainsi que les éléments d'entrées et de sorties principaux.

1. La phase 1 est l'analyse de la stratégie d'externalisation dont l'objectif est d'apprécier les opportunités d'externalisation et de définir une stratégie pour atteindre les objectifs économiques.
2. La phase 2 correspond à l'initiation et à la sélection c'est-à-dire la spécification des exigences correspondant au service à externaliser ainsi que la sélection des prestataires pouvant y répondre.
3. La phase 3 est celle de la transition qui consiste en un travail collaboratif (prestataire-donneur d'ordres) pour permettre au prestataire d'être en capacité de fournir le service attendu. Cela peut inclure la mise à disposition de ressources telles que du personnel ou du matériel ainsi que des adaptations des procédures par exemple.
4. La phase 4 correspond à la « prestation de valeur » qui a pour objectif de s'assurer que le service fourni par le prestataire crée de la valeur pour chacune des parties conformément aux accords convenus.

Enfin, la gouvernance de l'externalisation est au cœur du processus. Il s'agit de la boucle de management qui permet l'amélioration continue du processus.

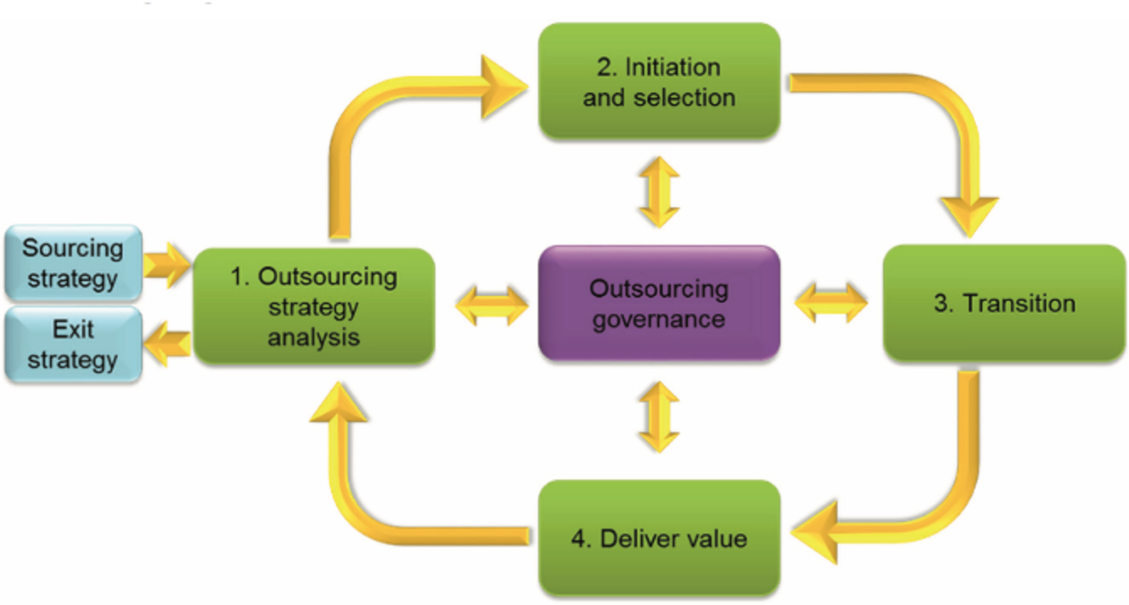


Figure 2: Le cycle de vie de l'externalisation (13)

B. Les exigences réglementaires pharmaceutiques

Au fil des années, l'industrie pharmaceutique s'est organisée pour assurer la qualité des produits de santé, des référentiels ont été publiés pour encadrer les pratiques. Comme précisé précédemment, certains référentiels réglementaires sont d'application obligatoire, ils sont dits opposables par les autorités de santé.

La partie suivante consiste à reprendre les exigences en termes d'externalisation des activités que l'on trouve dans les principaux référentiels opposables.

1. Les bonnes pratiques de fabrication et les bonnes pratiques de distribution

L'article L5121-5 du code de la santé publique précise que « *La préparation, l'importation, l'exportation, la distribution en gros et l'activité de courtage de médicaments ainsi que la pharmacovigilance, doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.* » (14). Les différents guides de « bonnes pratiques » publiées par l'ANSM (bonnes pratiques de fabrication, bonnes pratiques de distribution en gros, bonnes pratiques de pharmacovigilance) décrivent les principes que les établissements pharmaceutiques doivent respecter afin de garantir la qualité des médicaments et des produits de santé. Ces référentiels opposables s'appuient sur des directives européennes qui ont été transposées en droit national en prenant en compte les particularités relatives à la législation française.

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments à usage humain (Décision du directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015 publiée, modifiée par les décisions des 30 décembre 2016, 6 mai 2019 et 26 novembre 2020) s'appuient sur les good manufacturing practice (GMP) européennes qui correspondent au volume 4 de l'Eudralex ayant pour titre « Les règles régissant les médicaments dans l'Union européenne ». Elles correspondent aux orientations pour l'interprétation des principes et des lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire énoncés dans la directive 91/356/CEE de la Commission, révisée par la Directive 2003/94/CE et la 91/412/CEE.

Les bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG) des médicaments à usage humain (Décision du directeur général de l'ANSM du 20 février 2014) ont été élaborées à partir du guide de bonnes pratiques de distribution de médicaments à usage humain tel que publié par la Commission européenne (lignes directrices du 07 mars 2013 en application des articles 80 et 84 de la directive 2001/83/UE relative aux médicaments à usage humain modifiée par la directive 2011/62/UE). Elles rappellent les principes fondamentaux qui doivent être respectés en matière de distribution en gros des produits pharmaceutiques.

Au sein de ces deux référentiels, on retrouve de brefs chapitres « Activités externalisées » ainsi que quelques autres indications à propos de la sous-traitance ou l'externalisation des activités, mais les références restent discrètes. Ces textes nous donnent donc quelques pistes pour nous guider à travers l'obligation de maîtrise des activités externalisées mais laissent une flexibilité sur la gestion des opérations.

Ainsi, au sein des référentiels, les principes relatifs à la maîtrise des activités externalisées font ressortir cinq principes fondamentaux :

1. **<u>La qualification préalable à toute activité externalisée</u>**

En effet on retrouve, dans les bonnes pratiques de fabrication, la nécessité d'évaluer le prestataire avant toute externalisation d'activité et ceci pour apprécier son aptitude et sa compétence à exercer l'activité à confier : *« Avant d'externaliser des activités, le donneur d'ordre a la responsabilité d'évaluer la légalité, l'aptitude et la compétence du sous-traitant à mener à bien les activités externalisées. ». (15)*

La même notion est retrouvée au sein des bonnes pratiques de distribution en gros qui citent l'audit comme obligation préalable au début de l'externalisation d'activité : « *Le donneur d'ordre a la responsabilité d'évaluer les compétences du sous-traitant à réaliser correctement le travail demandé et de s'assurer, dans le cadre du contrat et au moyen d'audits, du respect des principes des lignes directrices des BPDG. Un audit du sous-traitant doit être réalisé avant le début des activités sous-traitées et à chaque modification*. » (16)

2. La responsabilité de l'assurance qualité

Les bonnes pratiques de fabrication citent l'assurance qualité comme responsable du système qualité pharmaceutique qui comprend le processus d'agrément et de contrôle des prestataires réalisant les activités à impact pharmaceutique *:* « *Les responsables de la production, du contrôle de la qualité et, s'il y a lieu, de l'assurance de la qualité ou le responsable de l'unité qualité se partagent, ou exercent conjointement, certaines tâches en rapport avec la qualité - incluant notamment la conception, la mise en œuvre efficace, le suivi et la maintenance du système qualité pharmaceutique. Cela peut comprendre, sous réserve des dispositions législatives nationales : […] l'agrément et le contrôle des fabricants sous-traitants et des prestataires d'autres activités externalisées liées aux BPF. ». (17)*

3. La gestion basée sur le risque

Selon les bonnes pratiques de fabrication, le processus de maîtrise des activités externalisées doit intégrer les principes de gestion du risque qualité, notamment en ce qui concerne la détermination de la criticité du prestataire :

- *« Ces processus doivent intégrer les principes de gestion du risque qualité » (15)*
- *« Les activités externalisées ayant une incidence critique sur la qualité du produit doivent être définies dans le respect des principes de la gestion du risque qualité, tels que décrits dans la partie III des BPF. » (18)*

Tandis que les bonnes pratiques de distribution en gros nous indiquent que la périodicité d'audit est basée sur le risque induit par la nature des activités du prestataire : « *La fréquence de l'audit doit être définie en fonction du risque, lequel dépend de la nature des activités de sous-traitance*. » (16)

4. L'évaluation des prestataires par les audits

Les bonnes pratiques de fabrication ne mentionnent pas directement les audits mais font référence au contrôle et à la revue des activités ce qui correspond aux évaluations du prestataire couramment nommées « audits » : *« Le système qualité pharmaceutique du donneur d'ordre doit inclure le contrôle et la revue de toute activité externalisée » (15)*

Tandis que les bonnes pratiques de distribution en gros citent l'audit comme moyen d'évaluation du prestataire : « *Le donneur d'ordre a la responsabilité d'évaluer les compétences du sous-traitant à réaliser correctement le travail demandé et de s'assurer, dans le cadre du contrat et au moyen d'audits, du respect des principes et des lignes directrices des BPDG*. » (16)

5. L'encadrement de la prestation par un contrat entre les parties

Les deux référentiels reprennent la même citation concernant l'obligation de contrat en cas de sous-traitance : « *Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie* ». (15) (16)

Les bonnes pratiques de fabrication reprennent cette exigence à de multiples reprises au sein du chapitre dédié aux activités externalisées *(16)* :

- *« Un contrat écrit doit couvrir les activités externalisées, les produits ou opérations auxquels elles sont liées, et les dispositions techniques prises à leur sujet. »*
- *« Un contrat doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant précisant leurs responsabilités respectives et les processus de communication concernant les activités externalisées. » (16)*

Aussi, les bonnes pratiques de distribution en gros font référence au contrat de façon sporadique au sein du référentiel.

2. La ligne directrice ICH Q10 (19)

Le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH pour *International « Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use »*), une structure internationale qui rassemble les représentants des organismes de réglementation ainsi que les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis, a pour objectif d'harmoniser la réglementation pharmaceutique des pays participants.

A cette égard, l'ICH publie des lignes directrices qui sont développées par un groupe spécifique d'experts appelé « *Expert Working Group* » (EWG) afin qu'elles soient soumises à délibération par les instances réglementaires. (21)

La ligne directrice ICH Q10, publiée le 4 Juin 2008, concerne le système qualité pharmaceutique et décrit l'organisation à mettre en place pour assurer un management efficace de la qualité. Cette ligne directrice correspond à une traduction pharmaceutique de la norme NF EN ISO 9001, elle permet d'introduire les grands principes présentés dans cette norme au sein de la réglementation pharmaceutique.

Le contenu de l'ICH Q10 a été pleinement intégré au sein du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication qui possède une sous-partie « Système qualité pharmaceutique (ICH Q10) », dans la partie III « Document relatifs aux bonnes pratiques de fabrication », ses principes sont donc opposables pour les établissements pharmaceutiques. (20)

Le référentiel définit les activités sous-traitées comme les *« activités conduites par un accepteur d'ordre (contractant) en vertu d'un accord écrit avec un donneur d'ordre »* et déploie une partie « Gestion des activités sous-traitées et des matières achetées » au sein du chapitre concernant la responsabilité de la direction.

Les exigences présentes au sein de cette ligne directrice sont les suivantes :

1. L'intégration de la gestion des activités externalisées dans une approche systémique du management de la qualité

Le référentiel précise que les informations relatives à l'assurance qualité des activités sous-traitées doivent être considérées au sein du système de management de la qualité de l'organisation :

- *« Le système qualité pharmaceutique doit inclure, de manière appropriée, les processus, ressources et responsabilités nécessaires à l'assurance de la qualité des activités sous-traitées »*
- *« Le système qualité pharmaceutique [...] s'applique au contrôle et à la revue de toutes les activités sous- traitées »*

2. La qualification préalable à toute activité externalisée

Tout comme au sein de la partie I des BPF, on retrouve la notion d'évaluation de l'éventuel contractant pour formaliser sa qualification avant le début de la prestation : « *Evaluer, avant toute externalisation d'une opération ou sélection d'un fournisseur, l'aptitude et les compétences de l'éventuel contractant à exercer l'activité ou à fournir les composants ».*

3. La gestion basée sur le risque

Les principes de gestion du risque qualité sont une fois de plus abordés au sein de cette ligne directrice qui précise que les processus mis en place pour maîtriser les activités externalisées *« doivent intégrer la question du risque qualité ».*

4. L'évaluation des prestataires par les audits

La ligne directrice fait référence à une surveillance du prestataire correspondant à son évaluation qui peut alors prendre différentes formes : *« Surveiller et examiner la performance du contractant ou la qualité des matières provenant du fournisseur. »*

5. L'encadrement de la prestation par un contrat entre les parties

La mise en place d'un contrat écrit entre le donneur d'ordres et le sous-traitant afin de décrire les interfaces de la relation est également un attendu de ce référentiel : *« Définir les responsabilités et les processus de communication pour les activités des parties impliquées liées à la qualité. En ce qui concerne la sous-traitance, cela doit faire l'objet d'un accord écrit entre le donneur d'ordre et le sous-traitant. »*

3. Le référentiel de certification de la HAS

L'article L162-17-4 du code de la sécurité sociale précise que les entreprises et le comité économique des produits de santé (CEPS) peuvent conclure des conventions déterminant notamment le prix de vente des médicaments. (22)

Les entreprises signataires doivent alors s'engager à respecter la charte mentionnée à l'article L. 162-17-8 du code de la sécurité sociale (23) et, selon une procédure établie par la Haute autorité de santé (HAS), à faire évaluer et certifier par des organismes accrédités la qualité et la conformité à cette charte de la visite médicale qu'elles organisent ou qu'elles commanditent.

Conformément à l'article L. 162-17-8 du code de la sécurité sociale, une charte de qualité des pratiques professionnelles des personnes chargées de la promotion des spécialités pharmaceutiques par prospection ou démarchage a été conclue entre le CEPS et le syndicat représentatif des entreprises du médicament « Les entreprises du médicament » (LEEM) le 15 octobre 2014. (24) Elle vise, notamment, à mieux encadrer les pratiques commerciales et promotionnelles qui pourraient nuire à la qualité des soins.

La charte précise que « *Conformément à l'article L. 162-17-4 du code de la sécurité sociale, il est établi, dans des conditions à déterminer par la Haute autorité de santé, un référentiel de certification garantissant le respect, par les entreprises certifiées, des dispositions de la présente charte.* »

En effet, la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie confie à la Haute autorité de santé (HAS) une mission d'adaptation de la charte de l'information promotionnelle pour en faire une procédure de certification. (25)

La HAS a donc élaboré un référentiel permettant d'auditer le système de management de la qualité des entreprises. La version en vigueur a été entérinée par la décision n° 2017.0044/DC/DEMESP du 30 mars 2017 du collège de la HAS portant adoption du référentiel de certification de l'activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments et de son rapport d'élaboration. (26)

Ce référentiel constitue une traduction de la charte en une procédure permettant à des organismes indépendants, accrédites par le Comité Français d'Accréditation (COFRAC) selon la norme NF EN ISO/CEI 17 021-1 (27), d'évaluer et de certifier la qualité et la conformité à la charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments.

La certification par un organisme accrédité est donc obligatoire pour toutes les entreprises signataires d'une convention avec le CEPS et qui ont une activité d'information promotionnelle ainsi que toutes les entreprises sous-traitantes réalisant ces activités pour le compte d'exploitants pharmaceutiques certifiés.

Un établissement exploitant peut externaliser ses activités d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion de médicaments exploités à un prestataire de services ou à une autre entreprise pharmaceutique. Ces prestataires sont appelés « entreprises sous-traitantes » (EST) dans le référentiel (28) et disposent d'un volet dédié relatif à la certification de leur activité. Lorsqu'une entreprise externalise ses activités, elle est responsable de la conformité à la charte des pratiques mises en œuvre par ce prestataire de services ou cette entreprise pharmaceutique.

Le référentiel de la HAS est un document construit autour de nombreuses exigences à respecter qui en font un référentiel guidant au sein duquel les conditions relatives à la sous-traitance sont détaillées (29). On y retrouve notamment les grands principes suivants :

1. L'encadrement de la prestation par un contrat entre les parties

Le référentiel précise qu'un contrat doit être mis en place entre l'entreprise exploitante (EPE) et l'entreprise sous-traitante (EST) pour encadrer la relation. Les exigences relatives à ce contrat sont énumérées au sein du référentiel :

- Le contrat doit être conforme à la charte ;
- Les spécialités concernées par cette prestation doivent être mentionnées au sein du contrat ;
- Les responsabilités des contractants sont précisées dans le contrat ;
- Les mentions obligatoires citées dans le référentiel sont présentes dans le document ;
- La signature du contrat par les dirigeants et responsables qualité concernés est nécessaire ;
- Le contrat est diffusé aux acteurs concernés dans les entreprises contractantes

2. La responsabilité pharmaceutique du pharmacien responsable du donneur d'ordres (29)

Le pharmacien responsable de l'EPE est défini comme le garant de la qualité de l'activité d'information par démarchage ou prospection. Il est en effet de la responsabilité de l'entreprise exploitante, ayant signé une convention pour la spécialité promue avec le CEPS, de s'assurer que les pratiques de l'EST sont conformes à la charte.

3. La qualification préalable à toute activité externalisée et l'évaluation périodique

On retrouve dans le référentiel, une référence à la nécessité d'évaluer le prestataire avant toute externalisation d'activité et de façon régulière afin d'apprécier la conformité à la charte des pratiques mises en œuvre par le sous-traitant. Il est notamment précisé que cette évaluation du sous-traitant peut être menée par le biais d'audits ou de « revues qualité ».

« L'EPE qui fait appel, pour la promotion de ses médicaments, à un sous-traitant s'assure de la conformité à la charte des pratiques mises en œuvre par ce sous-traitant, avant la signature du contrat et régulièrement par le biais d'audits et/ou de revues qualité basés sur le contrat et le cahier des charges selon des procédures définies par le pharmacien responsable. »

4. Le suivi des prestataires via l'analyse des données

En complément des évaluations du prestataire décrites ci-dessus, des précisions sont apportées concernant la vérification par le donneur d'ordres des modalités de suivi de la qualité de l'information et des pratiques par le prestataire.

Certains éléments de suivi font l'objet d'une attention particulière, il s'agit du respect des règles de déontologie, des obligations relatives à l'utilisation des documents ainsi que de la qualité de l'information dispensée auprès des professionnels de santé.

Le référentiel précise que le pharmacien responsable de l'EPE analyse les éléments de suivi transmis par le sous- traitant ainsi que les actions correctives éventuellement mises en place et intègre ces données à la revue qualité de l'EPE.

5. L'organisation de la formation et de l'évaluation

Certaines formations sont nécessaires pour les personnes ayant une activité d'information promotionnelle ainsi que les personnes ayant une activité d'évaluation de la conformité de l'information promotionnelle (visites duos).

L'EPE est responsable de la formation (formation d'intégration et formation continue) et de l'évaluation sur les 2 thèmes scientifiques spécifiques au produit et sur ses procédures particulières de recueil des données de pharmacovigilance et des réclamations « produits ».

Le référentiel précise que cette formation « *peut être mise en œuvre par le sous-traitant mais elle est de la responsabilité du donneur d'ordres qui fournit les supports de formation au sous-traitant dans des délais suffisants pour la réalisation de la formation, de l'évaluation et des éventuelles reprises en cas d'échec, avant toute rencontre avec les professionnels de santé. Ces délais sont fixés par contrat.* »

Les supports de formation ainsi que les supports d'évaluation doivent avoir été validés par le pharmacien responsable de l'EPE.

De plus, concernant la formation (formation d'intégration et formation continue) le pharmacien responsable de l'EPE doit s'assurer de la pertinence de la grille d'évaluation de l'EST au regard des objectifs.

6. Mise à disposition des ressources documentaires adaptées ainsi que de l'outil de recueil et d'analyse des informations provenant des professionnels de santé

Le référentiel précise que les supports présentés et/ou remis aux professionnels de santé durant la visite doivent être validés par le pharmacien responsable de l'EPE.

De plus, la liste de tous les documents nécessaires à la réalisation des missions des personnes exerçant une activité d'information promotionnelle plus communément appelée « liste positive » est validée, signée et transmise par le pharmacien responsable de l'EPE.

Aussi, le référentiel exige que des moyens soient mis en place pour le recueil et l'analyse des données qualitatives issues des appréciations des professionnels de santé sur la qualité des pratiques d'information par démarchage ou prospection de l'entreprise. Cela permet aux professionnels de santé

de régulièrement faire connaître sans frais leur appréciation de la qualité scientifique de l'information, son objectivité et sa conformité aux lois et règlements ainsi qu'à la charte.

Dans le cadre de la relation de sous-traitance, l'EPE doit définir les modalités de recueil et d'analyse de ces informations et fournir les outils nécessaires.

En conclusion, nous pouvons dire que, bien que ce référentiel soit plus détaillé concernant le rôle du donneur d'ordres au sein de la relation, on remarque que les exigences décrites reprennent certaines exigences des bonnes pratiques précédemment vues : l'encadrement de la relation par un contrat, la qualification préalable à toute activité ainsi que l'évaluation régulière du prestataire.

4. Les bonnes pratiques de pharmacovigilance

La pharmacovigilance est définie à l'article L5121-22 du code de la santé publique « *La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments [...].» (30)*

La notion de pharmacovigilance a fait son apparition en 2000 au niveau européen dans la directive 2000/38/EE de la Commission du 5 juin 2000. (31)
Le contexte réglementaire relatif à la pharmacovigilance a ensuite évolué pendant une dizaine d'années au sein de la directive 2001/83/CE (32) et du règlement (CE) n°726/2004 (33). En 2010, le Parlement européen et le Conseil des ministres adoptent la directive 2010/84/UE (34) et le règlement (UE) n°1235/2010 (35), entraînant des changements importants dans le contrôle de la sécurité des médicaments dans l'Union Européenne. Cette législation était accompagnée du règlement d'application (36), un acte juridiquement contraignant publié par la Commission européenne en juin 2012 qui détaille les aspects opérationnels de la législation.
Afin de faciliter l'exercice de la pharmacovigilance au sein de l'Union Européenne, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a élaboré dès 2012, en application des dispositions de l'article 108 bis de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil (32), des lignes directrices en matière de bonnes pratiques de pharmacovigilance appelées « *good pharmacovigilance practices* » (GVP).

Les lignes directrices prennent la forme de divers chapitres appelés « modules », complétés par des addendas, permettant de déployer les exigences relatives aux activités de pharmacovigilance :

- Module I : Pharmacovigilance systems and their quality system
- Module II : Pharmacovigilance system master file
- Module III : Pharmacovigilance inspections
- Module IV : Pharmacovigilance audits
- Module V : Risk management systems
- Module VI : Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products

- Module VI Addendum I : Duplicate management of suspected adverse reaction reports
- Module VII : Periodic safety update report
- Module VIII : Post-authorisation safety studies
- Module VIII Addendum I : Requirements and recommendations for the submission of information on non-interventional post-authorisation safety studies
- Module IX : Signal management
- Module IX Addendum I : Methodological aspects of signal detection from spontaneous reports of suspected adverse reactions
- Module X : Additional monitoring
- Module XV : Safety communication
- Module XVI : Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators
- Module XVI Addendum I : Educational materials

D'autres documents d'orientation sont également disponibles sur le site internet de l'EMA et traitent les sujets qui étaient prévus pour les modules XI, XII, XIII et XIV.

On y retrouve notamment les exigences applicables aux titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) :

1. La responsabilité du titulaire de l'AMM

Le module I du référentiel précise que, lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché sous-traite des activités de pharmacovigilance, il a la responsabilité de veiller à ce qu'un système de management de la qualité efficace soit appliqué en relation avec ces tâches.

2. L'encadrement de la prestation par un contrat entre les parties

Le référentiel reprend cette exigence à de multiples reprises au sein de divers modules. Les exigences relatives à ce contrat sont énumérées au sein du référentiel (37) :

- Les activités déléguées doivent être décrites de façon détaillée et des informations claires concernant la gestion pratique des activités de pharmacovigilance et les processus connexes doivent être données ;
- Les contrats doivent être à jour ;
- Les interactions entre le titulaire de l'AMM et les autres entités ainsi que les responsabilités associées sont présentées dans le contrat ;
- Le contrat doit avoir pour objectif de permettre une conformité aux exigences réglementaires par chacune des parties ;
- Les modalités de vérification du respect des dispositions convenues sont présentes dans le document ;
- La liste des contrats doit être reprise dans le PSMF.

3. La description des activités externalisées au sein de la documentation

Le système de pharmacovigilance est décrit au sein de la documentation, notamment dans un document général appelé le « *Pharmacovigilance System Master File* » (PSMF).

Le module II précise que le PSMF devrait contenir une description des activités sous-traitées relatives au respect des obligations de pharmacovigilance. Cette description doit notamment inclure les liens entre les parties. (38)

De plus, la liste des prestataires devrait être jointe en annexe du PSMF. (37) (38)

4. Évaluation du prestataire

De nombreuses indications relatives à l'évaluation des prestataires sont présentes dans les différents modules du référentiel.

D'abord, le module I précise que des audits réguliers doivent être menés ou que d'autres méthodes d'évaluation peuvent être envisagées. (37)

De plus, le module VI indique que les procédures des tiers doivent être revues pour vérifier qu'elles sont adéquates et conformes aux exigences applicables. (39)

Enfin, le module VII qui aborde le sujet du document appelé « *Periodic safety Update Report* » (PSUR), et le module IX qui traite des études post-AMM, précisent que les activités relatives à ces processus qui sont réalisées par un tiers doivent être auditées. (40)(41)

5. La gestion basée sur le risque

Selon le module I, les principes de gestion du risque doivent être intégrés en ce qui concerne la gestion des évaluations des prestataires. (37)

De plus, le module IV nous indique qu'une approche basée sur les risques doit être utilisée pour la gestion des audits concernant les activités de pharmacovigilance. (42)

La criticité des activités réalisées par un prestataire est même citée comme facteur de risque devant être pris en compte dans l'évaluation du risque utilisée pour la planification des audits.

5. Les sanctions

En cas de non-respect de la règlementation pharmaceutique opposable, plusieurs types de sanctions sont encourues par l'établissement pharmaceutique ou par le pharmacien responsable.

a) Les sanctions administratives

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut prendre des mesures administratives contre l'établissement allant d'une injonction à se mettre en conformité dans un délai fixé, jusqu'à une mesure de police sanitaire telle qu'une suspension d'activité ou un rappel de lot non conforme par exemple. (43)

Ces mesures font suite à des constats graves, le plus souvent faits lors des inspections menées par l'ANSM pour contrôler le respect des lois et règlements relatifs aux produits de santé, notamment la conformité aux bonnes pratiques applicables à l'opérateur inspecté.

- **L'injonction**

Tout d'abord, la direction de l'agence peut prononcer une injonction. A la suite d'une inspection, une procédure contradictoire est réalisée par l'envoi d'un rapport préliminaire d'inspection colligeant les constats. L'opérateur concerné a alors un délai de 15 jours pour répondre à ces constats et décrire les actions correctives nécessaires ainsi que leur délai maximum de mise en œuvre pour régulariser la situation. (44)

Selon les éléments apportés, un rapport définitif d'inspection conclut à la conformité des pratiques ou aux décisions adaptées en cas de non-conformité. Les injonctions sont des mises en demeures publiées sur le site internet de l'ANSM jusqu'à ce que la situation ait été régularisée sur l'ensemble des actions correctives.

Sur les deux dernières années, nous pouvons noter qu'une dizaine d'injonctions a été publiée pour défaillance dans la gestion des « activités externalisées », « sous-traitants » ou « prestataires ». (45) L'autorité a alors demandé aux établissements concernés de mettre en place une gestion satisfaisante des prestataires et sous-traitants, incluant leur qualification et leur suivi. Les actions enjointes aux établissements correspondent à la mise en place de l'ensemble des contrats qualité et des cahiers des charges ainsi que la réalisation des audits nécessaires. Celles-ci sont requises dans un délai de 3 à 12 mois selon les cas.

Ces décisions nous rappellent que la maîtrise des activités externalisées doit faire l'objet de processus en place dans le Système de Management de la Qualité (SMQ), il se dessine comme un processus essentiel sous la responsabilité pharmaceutique. Il est donc cohérent qu'un tel processus soit géré au sein du service Assurance Qualité mais ne saurait être bien géré sans la participation d'autres acteurs piliers de la relation fournisseurs que sont les experts métiers (ou SME pour « *Subject Matter Expert* »).

- **La sanction financière (43)**

De plus, en cas de manquements aux articles L.5421-8, L.5422-18, L.5423-8, L.5461-9, L.5462-8, R.5461-4, R.5462-4 du code de la santé publique, le directeur général de l'ANSM peut engager la procédure de sanction financière à l'encontre de l'opérateur.

Une procédure contradictoire est également en place pour remédier au manquement, elle permet en outre de déterminer le montant de la sanction et les éventuelles astreintes journalières selon plusieurs critères. Les sanctions financières sont susceptibles d'être publiées sur le site internet de l'ANSM pendant un mois ou jusqu'à la régularisation de la situation et sont également colligées dans le bilan annuel des sanctions financières disponible sur le site internet de l'ANSM.

- **La décision de police sanitaire (43)**

Enfin, en cas de risque pour la santé publique résultant de la mise sur le marché ou de l'utilisation d'un produit de santé ou de conditions de fabrication non conformes, l'ANSM peut prendre des mesures de police sanitaire proportionnelles au risque sanitaire (suspension de mise sur le marché, de fabrication, de distribution, d'autorisation d'ouverture, d'essais cliniques, …). Une procédure contradictoire existe également dans ce cas de figure, sauf en cas d'urgence pour la santé publique.

Ces décisions sont publiées sur le site internet de l'ANSM et au Journal officiel de la République française.

b) Les sanctions pénales

Les inspecteurs de l'agence sont également habilités au constat et à la recherche d'infractions pénales. Lorsqu'un manquement constaté lors d'une inspection constitue une infraction pénale, celle-ci peut être transmise au procureur de la République, qui pourra y donner suite. Le juge d'instruction peut ensuite diligenter une enquête à l'issue de laquelle il va rendre une ordonnance de non-lieu ou une ordonnance de renvoi ce qui mènera à un jugement au pénal.

L'ordonnance n° 2013-1183 du 19 décembre 2013 relative à l'harmonisation des sanctions pénales et financières relatives aux produits de santé et à l'adaptation des prérogatives des autorités et des agents chargés de constater les manquements (46), a opéré des changements au sein du code de procédure pénale et du code de la santé publique. Cela a permis de remplacer certaines sanctions pénales par des sanctions financières maintenant prononcées par le directeur général de l'ANSM ou les agences régionales de santé (ARS). De plus, cette ordonnance a établi des infractions pénales doublées d'une sanction financière afin de coordonner les sanctions administratives et pénales et ainsi renforcer la répression en matière de protection sanitaire.

La responsabilité pénale est personnelle. Elle concerne toute personne physique ou morale. Peuvent donc être pénalement responsables : l'entreprise à laquelle appartient l'établissement pharmaceutique ainsi que le pharmacien responsable.

IV. LE PROCESSUS

A. L'approche processus

La maîtrise des activités externalisées à impact pharmaceutique peut être considérée comme l'un des processus au sein d'un établissement pharmaceutique. Nous allons donc commencer par définir ce terme, présenter l'approche processus et appliquer cela au sujet de ce travail.

1. La norme NF EN ISO 9001 (11)

Comme détaillé dans la partie « III. Les exigences réglementaires et normatives », la dernière version de la norme NF EN ISO 9001, définit les exigences pour la mise en place d'un système de management de la qualité (SMQ) en s'appuyant sur 7 grands principes de management de la qualité. L'un de ces principes est appelé « l'approche processus », il s'agit d'une démarche qui consiste à concevoir les activités de l'entreprise comme des processus interdépendants constitutifs d'un système permettant d'atteindre des résultats cohérents et prévisibles. Cette approche permet alors aux équipes de mieux connaître l'environnement dans lequel elles effectuent leurs missions, de comprendre les interactions nécessaires au bon fonctionnement des processus. La gestion des activités comme des processus corrélés fonctionnant au sein d'un système cohérent permet d'améliorer les performances.

Selon l'ISO 9000:2015 (47), qui spécifie les termes et définitions s'appliquant à toutes les normes relatives au management de la qualité et aux systèmes de management de la qualité, un processus est un *« ensemble d'activités corrélées ou en interaction qui utilise des éléments d'entrée pour produire un résultat escompté »*, il s'agit donc de différentes étapes transformant des éléments d'entrée en éléments de sortie afin de leur apporter une valeur ajoutée.

De plus, les processus interagissent de telle sorte au sein d'un système de management de la qualité, que les éléments de sortie d'un processus forment souvent les éléments d'entrée du processus suivant.

Ainsi, pour un processus donné, nous pouvons représenter les interfaces critiques associées aux activités via une représentation couramment appelée « SIPOC » selon les abréviations suivantes :

- S pour « *suppliers* » utilisé pour symboliser les sources d'éléments d'entrée
- I pour « *input* » qui correspond aux éléments d'entrée du processus
- P pour « *process* » qui désigne le processus de réalisation
- O pour « *output* » qui correspond aux éléments de sortie du processus
- C pour « *customer* » utilisé pour symboliser les destinataires des éléments de sortie

On peut en effet représenter tout processus et l'interaction entre ses éléments comme ci-dessous :

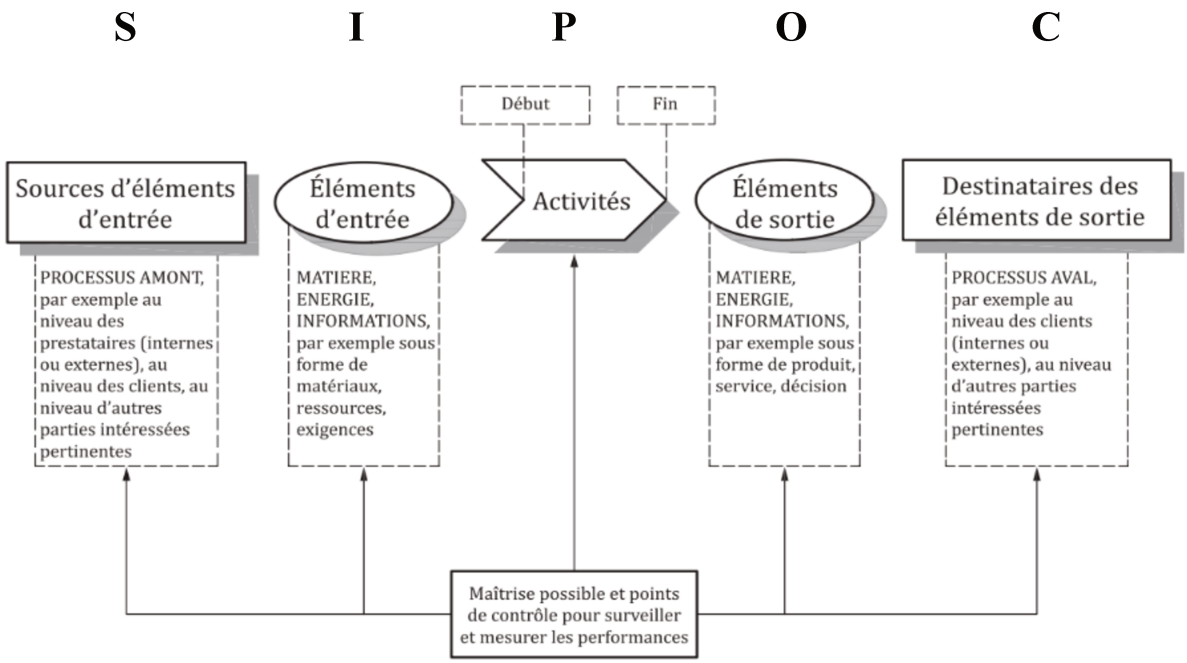


Figure 3 : Représentation schématique des éléments du processus (diagramme SIPOC)(11)

Une fois la démarche initiée pour un processus donné, les processus amont et aval sont identifiés ce qui permet alors de faire une cartographie pour connecter différents processus et ainsi choisir les processus clés.

L'identification des processus clés peut aider à déployer les objectifs autour desdits processus et à communiquer les résultats correspondants.

Chacun des processus doit être piloté, une boucle de management peut être réalisée en appliquant le cycle « PDCA » suivant :

- Planifier (« *Plan* »): cela consiste à identifier les objectifs du processus, les ressources nécessaires à ce processus mais également à identifier les risques et opportunités relatifs à ce processus ;
- Réaliser (« *Do* ») : il s'agit de la mise en œuvre de ce qui a été planifié, c'est à dire la mise en oeuvre des ressources dans le processus
- Vérifier (« *Check* ») : c'est l'évaluation des performances et de l'efficacité du processus, la surveillance des éléments de sortie obtenus par rapport aux exigences
- Agir (« *Act* ») : cela correspond à la mise en place d'actions pour améliorer les performances, ainsi que la remise à niveau des objectifs ou des ressources.

Ce cycle « PDCA » est également connu sous le nom de « roue de Deming » du nom du statisticien William Edwards Deming qui a popularisé ce concept dans les années 50.

Il s'agit en effet d'un cycle, dont les étapes s'enchaînent afin d'améliorer le processus en continu.

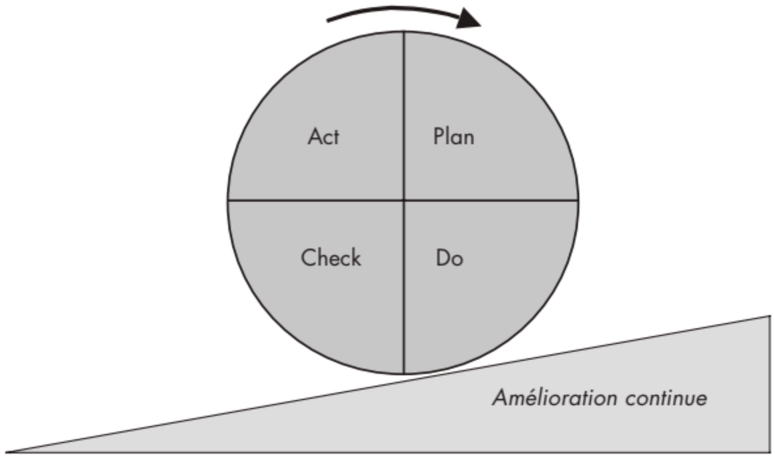
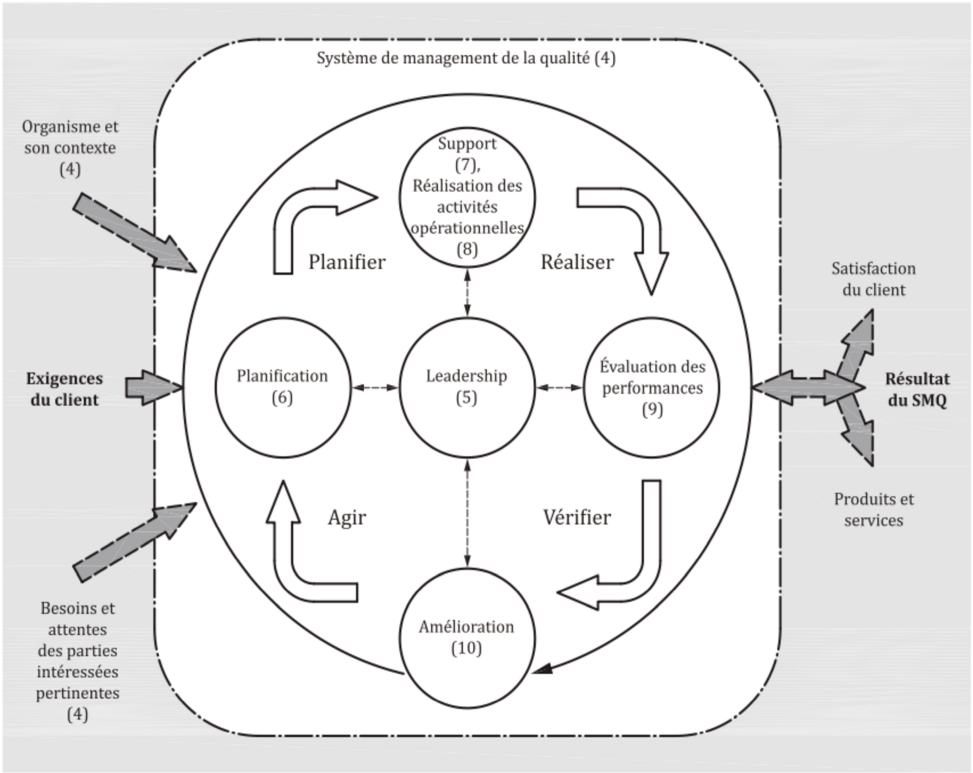


Figure 4: La roue de Deming (48)

Il est également possible d'envisager un « PDCA » global appliqué à l'ensemble du système qualité et non spécifiquement à un processus.

Lorsque ce cycle s'applique au système qualité dans son ensemble, cela permet à l'entreprise d'améliorer le système afin de prendre en compte les exigences du client et autres éléments d'entrée pour fournir des produits et services qui satisfont le client.



NOTE Les nombres entre parenthèses font référence aux articles de la présente Norme internationale.

Figure 5 : Représentation de la structure la norme 9001:2015 dans le cycle PDCA (11)

2. Application au processus

Afin de se représenter le processus dont il est question dans ce travail, nous allons appliquer l'approche « SIPOC » au processus de maîtrise des activités externalisées à impact pharmaceutique.

Cette démarche peut également être adoptée par les entreprises souhaitant mettre en évidence les interfaces critiques du processus. Cette cartographie est d'autant plus intéressante que l'externalisation des activités pharmaceutiques représente un risque, il s'agit donc d'un processus clé de l'entreprise.

Pour que cette représentation soit pertinente, il faut l'envisager pour une prestation donnée afin de décliner des éléments d'entrée, des éléments de sortie ainsi qu'une boucle de management spécifique à l'activité. Le schéma ci-dessous donne donc un cadre général qu'il convient de préciser pour chaque activité externalisée ou en projet d'externalisation.

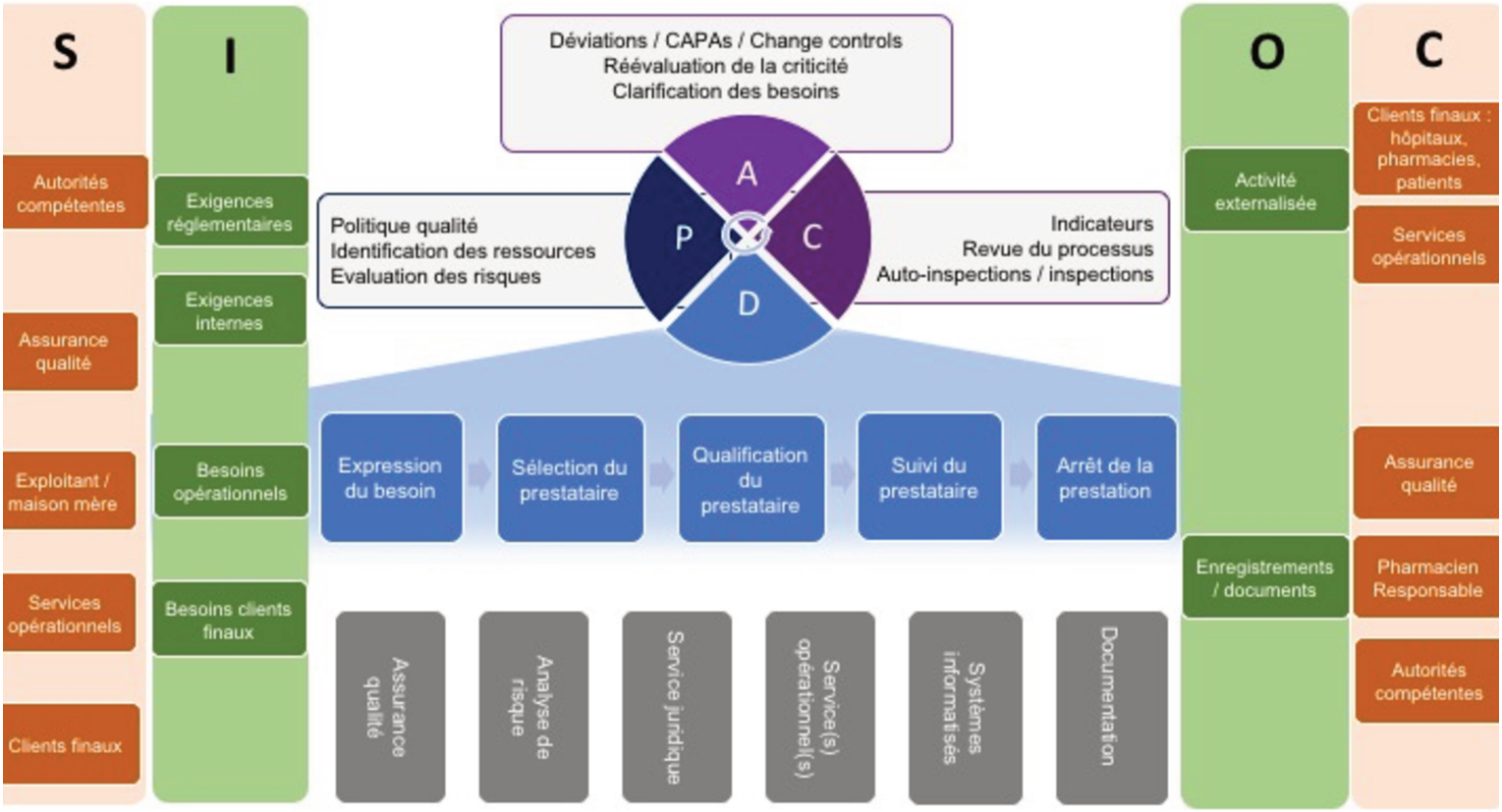


Figure 6 : Application du diagramme SIPOC au processus de maîtrise des activités externalisées à impact pharmaceutique

Les éléments d'entrées du processus sont :

- Les exigences réglementaires et lignes directrices relatives au processus (définies au sein de la partie I de ce travail) ainsi que les exigences relatives aux différentes opérations concernées par l'externalisation. Ces éléments sont fournis par les autorités compétentes qui sont les autorités de santé et autres organismes chargés de la publication de normes ou recommandations liées au domaine d'activité.

- Les exigences internes, qu'il s'agisse des exigences au sein de l'établissement pharmaceutique ou de politiques venant d'autres entités du même groupe telles que l'exploitant ou la maison mère par exemple.
- Les besoins internes qui sont le plus souvent communiqués par les services opérationnels en lien avec l'activité qui est externalisée. L'externalisation d'une activité intervient en effet dans le cadre d'un projet ou de l'accroissement d'une activité, les opérations concernées sont alors définies par les services qui ont l'expertise sur le sujet et interagissent ensuite avec le prestataire.
- Les besoins des clients finaux (hôpitaux, pharmacies, patients) qui sont particulièrement importants dans le domaine pharmaceutique au sein duquel les opérations et la législation sont basées sur la santé publique et la sécurité du patient.

Une fois le processus de réalisation finalisé, les éléments de sortie de ce processus sont :

- L'activité externalisée en elle-même, il s'agit du service fourni par le prestataire qui est à destination du client final (hôpitaux, pharmacies, patients) directement ou à destination des services opérationnels consommateurs du service.
- Les multiples enregistrements (fiche de non-conformité, plan d'action, change control, …) et documents (procédures et/ou mode opératoire, liste des prestataires qualifiés, état des lieux annuels de l'établissement de santé, PSMF, …) qui peuvent être à destination des autorités compétentes ou constituent autant de données exploitables pour piloter
- …

La boucle de management du processus permettant l'amélioration continue est assurée par les éléments suivants :

- La planification des activités (P) consiste à prévoir les ressources internes à l'entreprise, ainsi que la temporalité afin de mener à bien le processus en respectant les différentes exigences. Cela correspond donc à la fixation des exigences internes et des objectifs. Les exigences internes peuvent être une politique qualité, des procédures ou des modes opératoires qui permettent de préciser les responsabilités des parties prenantes ainsi que les conditions de réalisation des activités. Les objectifs sont les grandes directions à suivre dans la réalisation des activités, ils sont habituellement revus annuellement et peuvent se traduire par des indicateurs.
  Ces éléments de planification sont intégrés à la prestation au travers des éléments contenus dans le cahier des charges de la prestation.
- La réalisation des activités (D) correspond au processus de réalisation du SIPOC faisant l'objet d'une description au sein de la prochaine partie de ce travail « Les étapes du processus ».
- La vérification des activités (C) peut être réalisée sur la base de l'analyse des données (qualitatives ou quantitatives) relatives à l'activité. Cette vérification est rendue possible par le calcul d'indicateurs mis au regard d'objectifs préalablement définis.
  La vérification du processus peut être réalisée lors de réunions internes à l'entreprise communément appelées « revues » permettant de parcourir les différents processus.

De plus, dans le cadre de l'externalisation d'une activité, des réunions de pilotage peuvent être organisées avec le prestataire pour échanger à propos de l'activité réalisée. Ces réunions peuvent également être l'occasion de réaliser une revue du processus avec les différentes parties intéressées.

- L'amélioration des activités (A) consiste à corriger ou adapter le processus. Pour cela, il est possible d'enregistrer les non-conformités (ou « déviations ») de ce processus et d'y associer des actions correctives spécifiques à la cause identifiée pour ces non-conformités. De plus, des changements peuvent être apportés au processus afin de l'améliorer (changement du prestataire, changement de pratiques pour répondre de façon plus appropriée au cadre réglementaire, changement d'outils utilisés pour les activités). Ces changements doivent être maîtrisés, pour cela un processus de gestion des modifications (ou « *change controls* ») existe afin d'analyser leur impact et de lister les actions nécessaires pour organiser le changement. Il est également possible, au vu des éléments collectés sur l'activité ou en raison de changements internes, de réévaluer la criticité de l'activité externalisée. Enfin, il peut aussi s'agir de redéfinir les besoins ou d'adapter les ressources dédiées à l'activité.

B. Les étapes du processus

Ce processus peut se découper en 3 grands sous-processus que nous détaillerons dans cette partie :

- La sélection d'un prestataire
- La qualification du prestataire sélectionné
- Le suivi du prestataire qualifié

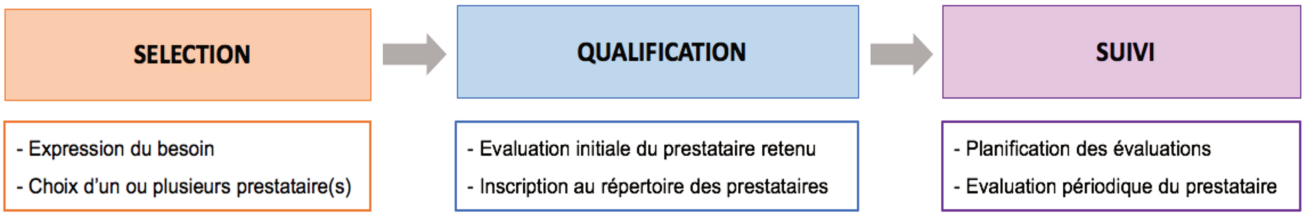


Figure 7 : Les 3 grandes étapes du processus de maîtrise des activités externalisées à impact pharmaceutique

Nous pouvons représenter les différentes étapes du processus au sein d'un logigramme qui sera suivi tout au long de cette partie.

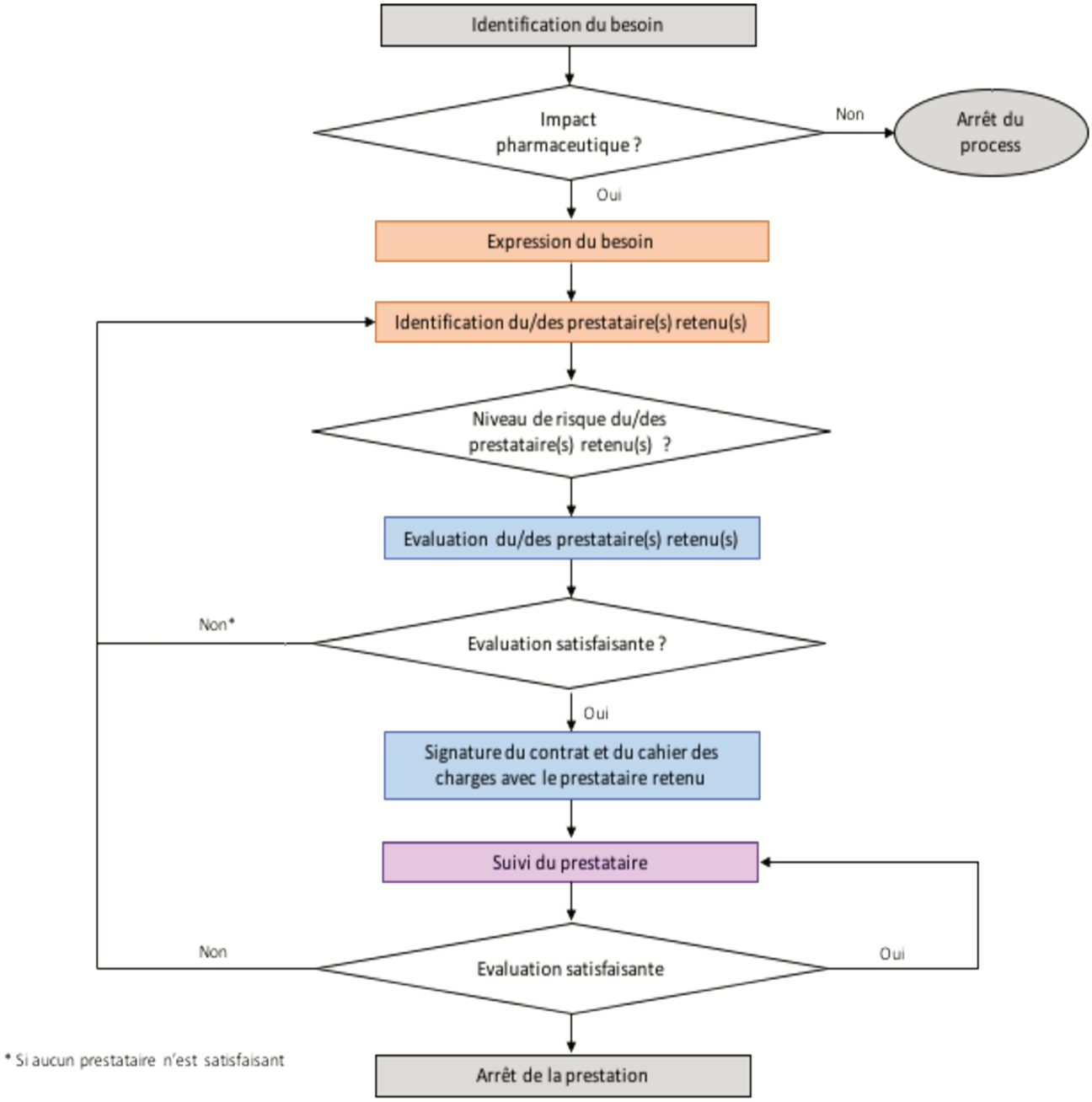


Figure 8 : Logigramme des étapes du processus de maîtrise des activités externalisées à impact pharmaceutique

Au sein d'un établissement pharmaceutique, dès qu'un besoin d'externalisation d'une activité est identifié, il est important de déterminer si l'activité concernée a un impact pharmaceutique.

Au même titre que n'importe quelle activité pharmaceutique, les activités externalisées ayant un impact pharmaceutique doivent être suivies et sont sous la responsabilité du pharmacien responsable, conformément à l'article R.5124-36 du code de la santé publique. (7)

Il est donc essentiel de pouvoir identifier ces activités afin d'en assurer le suivi. A partir du moment où un impact pharmaceutique est identifié pour une prestation, le processus de maîtrise de l'activité externalisée est enclenché pour l'activité concernée.

Exemples d'activités externalisées à impact pharmaceutique	
Sous-traitant de production / façonnier	Prestataire réalisant la prise de commande (vente directe)
Dépositaire	Prestataire permettant l'accès des informations relatives aux spécialités pharmaceutiques pour les personnes non/malvoyantes (transcription des notices en braille, caractères agrandis et format audio)
Prestataire de transport des produits de santé	Prestataire de gestion de la permanence téléphonique (en dehors des heures ouvrées)
Prestataire réalisant l'entretien des locaux de production et de stockage	Prestataire réalisant les activités d'information promotionnelle
Prestataire réalisant la gestion des nuisibles dans les locaux de production et de stockage	Prestataire réalisant les activités d'information non promotionnelle
Prestataire réalisant l'étalonnage d'équipements /la métrologie	Prestataire de gestion logistique de supports d'information promotionnelle
Prestataire réalisant l'entretien des utilités (HVAC)	Prestataire de gestion de l'information médicale
Sous-traitant d'activités de contrôle qualité	Prestataire de gestion de la pharmacovigilance
Prestataire de gestion de l'accueil physique / gestion des visiteurs	Prestataire réalisant des études de marché
Fournisseur de systèmes informatisés à impact pharmaceutique	Prestataire réalisant la revue de la littérature et des réseaux sociaux
Prestataire d'archivage de la documentation pharmaceutique	Opérateur délivrant des programmes d'apprentissage

Tableau 1: Exemples d'activités externalisées à impact pharmaceutique

Selon l'opérateur correspondant au donneur d'ordres, cette analyse est plus ou moins évidente. En effet, alors que l'impact pharmaceutique est facilement identifié pour des activités en lien direct avec la fabrication et la distribution du médicament ; l'impact sur la sécurité du patient, la qualité du produit ou bien la santé publique de certaines prestations est moins lisible.

De plus, nous pouvons imaginer qu'une petite structure, qui bénéficie d'une centralisation des activités, aura plus de facilités à réaliser cette tâche qu'une grande entreprise dans laquelle de nombreux projets peuvent voir le jour et être initiés par des collaborateurs de divers départements.

Au sein d'une telle structure, une aide à l'évaluation des prestataires, basée sur des critères prédéfinis, peut être déployée afin de renseigner l'initiateur du projet sur les qualifications nécessaires ainsi que les délais correspondants. Cela constitue une aide pour adopter un planning approprié et éviter les retards. Une fois l'initiateur du projet conscient du potentiel impact de la prestation, le collaborateur peut prendre contact avec l'assurance qualité pour s'assurer de la conformité aux réglementations applicables.
Nous pouvons imaginer, que toute personne souhaitant externaliser une activité, changer de prestataire ou arrêter une prestation à impact pharmaceutique doit se rapprocher du service assurance qualité pour signaler ce souhait.
Dans le cas où un logiciel de gestion des contrats est utilisé par l'entreprise, il est également possible d'intégrer un ensemble de questions dans le système afin d'identifier l'impact pharmaceutique avant toute contractualisation.
Ainsi, il est possible de détecter un éventuel impact pharmaceutique grâce aux questions suivantes :

- La prestation peut-elle avoir un impact sur la qualité du produit et/ou la sécurité des patients ?
- La prestation peut-elle avoir un impact sur l'information promotionnelle et/ou la qualité du matériel promotionnel et non promotionnel ?
- La prestation peut-elle avoir un impact sur l'information médicale et scientifique ?
- La prestation concerne-t-elle une étude de marché ?
- La prestation concerne-t-elle la gestion de réseaux sociaux ou sites web interactifs (commentaires ouverts, sondages, forum, …) ou la création de contenu en collaboration avec des professionnels de santé et/ou patients ?
- La prestation concerne-t-elle un programme d'apprentissage ?

Si la réponse à l'une de ces questions est positive, cela peut générer une notification au collaborateur concerné et/ou à l'assurance qualité. L'intégration d'un tel filtre au sein du processus de contractualisation avec un prestataire permet alors d'avoir connaissance de la totalité des activités à impact pharmaceutique sous-traitées et ainsi qualifier les prestataires selon le niveau de risque spécifique à la prestation confiée.

1. La sélection des prestataires

Pour toute nouvelle prestation, la phase de sélection du prestataire est importante et peut s'avérer complexe.

Afin d'identifier le meilleur candidat pour assurer la prestation confiée, il est nécessaire de baser la décision sur certains critères. Cette étape est communément appelée « *due diligence* » (13) et correspond aux vérifications nécessaires pour prendre la décision d'externalisation auprès d'un prestataire.

Nous pouvons par exemple utiliser les éléments suivants pour opérer une sélection :

- Des conditions économiques telles que la solidité financière de l'entreprise et la tarification de la prestation ;

- La réputation de l'opérateur au sein du monde pharmaceutique ou les références apportées (exemple : recommandation par un client présentant un volume d'affaire comparable) ;
- Les antécédents possibles avec ce prestataire (prestation de service antérieure) ;
- Les certifications obtenues par l'entreprise telles que la certification ISO 9001 précédemment citée ;
- La capacité de l'entreprise à répondre aux contraintes légales et réglementaires relatives à la prestation ;
- La capacité de l'entreprise à répondre aux besoins et objectifs définis. Cela va par exemple prendre en compte le modèle d'organisation de l'entreprise ou les locaux et ressources mises à disposition pour la prestation.

Pour pouvoir apprécier ce dernier point, il est nécessaire de formaliser l'ensemble des attendus de façon précoce, afin que les candidats puissent répondre de leur capacité à les satisfaire. L'expression des besoins est un prérequis essentiel à l'instauration d'un partenariat, il permet au client d'expliciter toute information concernant le cadre de la prestation afin de permettre au candidat de confronter son offre de service à la prestation attendue par le client.

Afin de formaliser les éléments relatifs à la recherche de prestataire, un dossier peut être mis à la disposition des candidats afin d'y :

- Présenter l'entreprise donneuse d'ordres : secteur d'activités, opérations réalisées, valeurs et objectifs définis par l'entreprise, positionnement sur le marché français et à l'international, effectifs employés par l'entreprise, produits commercialisés, …
- Donner un planning de l'étape de sélection voire du processus d'appel d'offre s'il y a lieu. En effet, la recherche de prestataire peut prendre la forme d'un appel d'offre, il s'agit alors d'une procédure formalisée au cours de laquelle l'offre est publiée dans des médias spécialisés et fera l'objet de propositions de la part d'entreprises qui seront donc mises en concurrence sur la base des réponses apportées. Pour les entreprises du secteur privé, il est maintenant courant de faire un appel d'offre si le chiffrage annuel d'une prestation est conséquent, il appartient à chaque entreprise de définir le seuil de cette procédure.
- Contextualiser la prestation afin d'expliciter s'il s'agit d'une nouvelle activité pour l'entreprise donneuse d'ordres ou d'un changement d'organisation pour la réalisation de l'activité ;
- Transmettre un document d'information (couramment appelé un « *brief* ») permettant de détailler l'activité destinée à être confiée et notamment le cadre de la prestation (détail des activités comprises et des activités exclues de la prestation), la volumétrie d'activité attendue, les spécificités relatives à l'activité confiée, les qualifications attendues chez le personnel dédié à la prestation, les données traitées et échangées lors des activités concernées, les modalités prévues pour le suivi de la prestation, la tarification proposée, …
- Joindre un modèle de contrat cadre de prestation de service et un modèle de cahier des charges afin de présenter les dispositions contractuelles de la relation ainsi que les responsabilités relatives aux opérations réalisées dans le cadre de la prestation ;

- Joindre tout autre support nécessaire à la bonne compréhension du périmètre de la prestation.

Sur la base des éléments communiqués par les entreprises candidates, l'entreprise donneuse d'ordres pourra juger de leur capacité à répondre aux besoins exprimés et départager les entreprises concurrentes s'il y a lieu.

Ainsi, l'étape de sélection prenant la forme d'un appel d'offre peut être représentée de la façon suivante

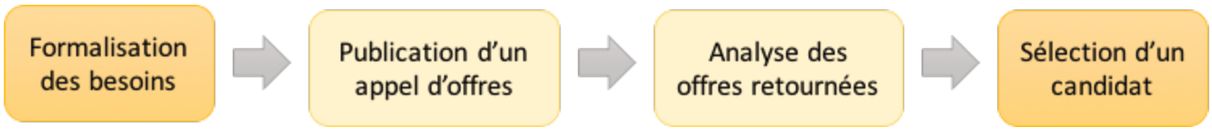


Figure 9 : Les étapes suivies lors du traitement d'un appel d'offre pour la sélection d'un prestataire

Un questionnaire détaillé et adapté à la prestation peut permettre d'orienter les réponses apportées et ainsi faciliter l'analyse du retour effectué par le potentiel prestataire.
Ce questionnaire peut être un questionnaire type ou peut être rédigé spécifiquement par le responsable de la prestation ainsi que le responsable qualité, cela permet alors d'interroger l'entreprise de façon personnalisée et ainsi une meilleure interprétation des questions par le répondant ainsi qu'une meilleure appréciation des réponses pour pouvoir mieux juger de la capacité à fournir le service prévu.
Ce questionnaire peut ainsi passer en revue le processus concerné, le recours à la sous-traitance, les modalités de suivi (quantitatif et qualitatif) de la prestation, l'organisation de l'entreprise et les responsabilités, la sécurité et la confidentialité des données récoltées et traitées, la gestion des notifications de sécurité ainsi que les éléments incontournables du système de management de la qualité tels que :

- La qualification, la formation et l'habilitation du personnel ;
- La gestion de crise ;
- La politique qualité et/ou le manuel qualité ;
- La gestion de la documentation ;
- L'amélioration continue (revue des processus, indicateurs, audits internes, gestion des non-conformités).

Afin qu'une évaluation pertinente du prestataire soit réalisée, la revue des réponses du prestataire peut être effectuée par le responsable de la prestation ainsi que le responsable qualité.

Lors de cette évaluation, si des éléments n'ont pas pu être clairement évalués, même avec des précisions supplémentaires, ou bien que le risque relatif à la prestation est important, un audit (audit sur site ou audit à distance) peut être jugé nécessaire.

Aussi, lorsqu'il est nécessaire de départager différentes entreprises candidates ou de s'assurer que le prestataire retenu est capable de réaliser la prestation envisagée, un audit peut être réalisé. Cela afin de s'assurer que les locaux et équipements dédiés à l'éventuelle prestation sont adaptés, que le SMQ en

place est dimensionné aux activités concernées par la prestation, d'observer directement la réalisation des activités concernant la prestation et d'interviewer le personnel concerné par ces activités.
Par exemple, pour une prestation de réception, stockage et distribution de produits de santé, un audit peut être d'une grande aide car des éléments tels que les suivants pourront être vérifiés à cette occasion:

- Contrôle d'accès au sein des locaux ;
- Gestion des nuisibles (rampants et volants) ;
- Règles d'hygiène et de sécurité ;
- Entretien des locaux ;
- Zones dédiées pour les différentes activités ;
- Gestion des conditions environnementales ;
- Traçabilité des produits ;
- Gestion des quarantaines et destruction ;
- Gestion des non-conformités ;
- Observation des opérations de réception, contrôle, stockage, traitement des commandes et expéditions et interview des opérateurs concernés.

2. La qualification des prestataires

Une fois le prestataire retenu à l'issue de l'étape de sélection, il est nécessaire de formaliser sa qualification en tant que prestataire. Cette qualification peut être ratifiée par différents éléments et enregistrements.

Tout d'abord, la revue du questionnaire de sélection du prestataire par le responsable de la prestation ainsi que le responsable qualité ou le pharmacien responsable peut être confirmée par la signature du document de la part de ces derniers ainsi que d'un commentaire permettant de conclure sur l'acceptation du prestataire. Cette démarche peut également prendre la forme de l'édition d'un certificat permettant de formaliser cette conclusion au sein d'un document dédié.

Ensuite, si le suivi des prestataires est géré au sein d'un système informatisé appelé « Logiciel de gestion des audits » (ou « *Audit Management Software* »), les actions menées pour sélectionner un prestataire peuvent être enregistrées. Lors de l'étape de sélection, un dossier est créé dans le système pour enregistrer l'entité puis il est renseigné avec les informations relatives au prestataire telles que le questionnaire renseigné lors de l'étape de sélection ainsi que les enregistrements d'un audit, le cas échéant. La conclusion relative à la sélection du prestataire peut être documentée dans le dossier et peut également faire changer le statut du dossier relatif au prestataire qui est alors reconnu comme qualifié dans le système.

De plus, la signature d'un contrat, complété par un cahier des charges, est une étape incontournable pour la qualification. En effet, comme nous le précisent les différents référentiels opposables, aucune activité pharmaceutique ne peut être externalisée sans qu'un contrat n'ait été établi en vue de fixer les obligations

de chaque partie ainsi que les modalités de communication entre les parties. Il engage le donneur d'ordres et le prestataire à mutuellement respecter certaines dispositions dans le cadre de la prestation. Dans le cadre de ces attributions, le pharmacien responsable est approbateur et signataire de tout contrat et cahier des charges à impact pharmaceutique.

Le contrat et le cahier des charges établis dans le cadre de l'externalisation d'une activité contiennent les éléments suivants :

- La description de l'activité ainsi que son périmètre ;
- La liste des produits concernés par la prestation ;
- Les modalités et lieux d'exécution de l'activité ;
- La durée du contrat ;
- Les éléments économiques ;
- Le partage des responsabilités entre le donneur d'ordres et le prestataire ;
- Les résultats attendus ainsi que la description des indicateurs permettant de mesurer ces résultats et les pénalités associées en cas de non-respect (si applicable) ;
- Les prestations de support et de maintenance associées ;
- Les exigences en termes d'évaluation de l'activité (audit) ;
- Les exigences de confidentialité des données traitées ;
- Les obligations en termes de remontées de cas de pharmacovigilance et réclamations qualité produit.

On considère que le prestataire est qualifié lorsqu'il a fait l'objet d'une évaluation favorable et qu'un contrat et cahier des charges ont été signés entre les parties.

Il est alors possible d'inscrire le prestataire qualifié au sein d'un « répertoire des prestataires » pour formaliser sa qualification. En effet, la plupart des entreprises effectuent un suivi des prestataires qualifiés, cela peut être effectué via l'ajout du prestataire ou la mise à jour de son statut dans le logiciel de gestion des audits depuis lequel une exportation peut permettre d'obtenir la liste des prestataires qualifiés. Il est également possible de rédiger et mettre à jour un document (au sein du SMQ) correspondant à cette liste des prestataires qualifiés.

Cette qualification étant préalable au commencement de l'activité, une fois le prestataire évalué et le contrat signé, l'activité peut commencer.

3. Le suivi des prestataires : suivi de performance et évaluation périodique

Les prestataires ainsi sélectionnés, qualifiés et pour lesquels un impact pharmaceutique a été identifié vont faire l'objet d'un suivi durant toute la durée de vie de la prestation.

a) La criticité / le niveau de risque associé aux prestataires

- **Le principe de gestion du risque (49) (50)**

Comme le précisent les différents référentiels, les activités doivent intégrer les principes de gestion du risque qualité, il s'agit alors d'identifier, d'analyser, d'évaluer et de maîtriser les risques associés aux activités externalisées.
En pratique, cette approche peut être utilisée pour adapter le niveau de suivi des prestataires, afin qu'il soit proportionnel au risque de l'activité qui leur est confiée.

Pour initier cette démarche, différentes méthodes peuvent être employées. Afin de guider l'établissement dans cette démarche, deux référentiels peuvent être utilisés :

- La norme NF ISO 31000:2018 : Management du risque - Lignes Directrices
- La ligne directrice ICH Q9 : Gestion du risque qualité

La norme NF ISO 31000:2018 fournit les lignes directrices en matière de gestion des risques pouvant être suivies par toute organisation appartenant à n'importe quel secteur d'activité. Il s'agit d'une approche générale de la gestion des risques, la norme ne propose pas d'outils pour mettre en œuvre la démarche de gestion du risque.

La ligne directrice ICH Q9, publiée le 19 Janvier 2006 par l'ICH, fournit des indications sur les principes de base de la gestion des risques et sur certains outils de gestion du risque qualité.
Le contenu de l'ICH Q9, tout comme le contenu de l'ICH Q10, est compris dans la partie III « Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication » du guide des bonnes pratiques de fabrication au sein d'une sous-partie « Gestion du risque Qualité (ICH Q9) ». (51)

La ligne directrice distingue deux principes essentiels pour la gestion du risque :

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

Selon les deux référentiels, la gestion du risque qualité est un processus suivant les étapes représentées ci-dessous :

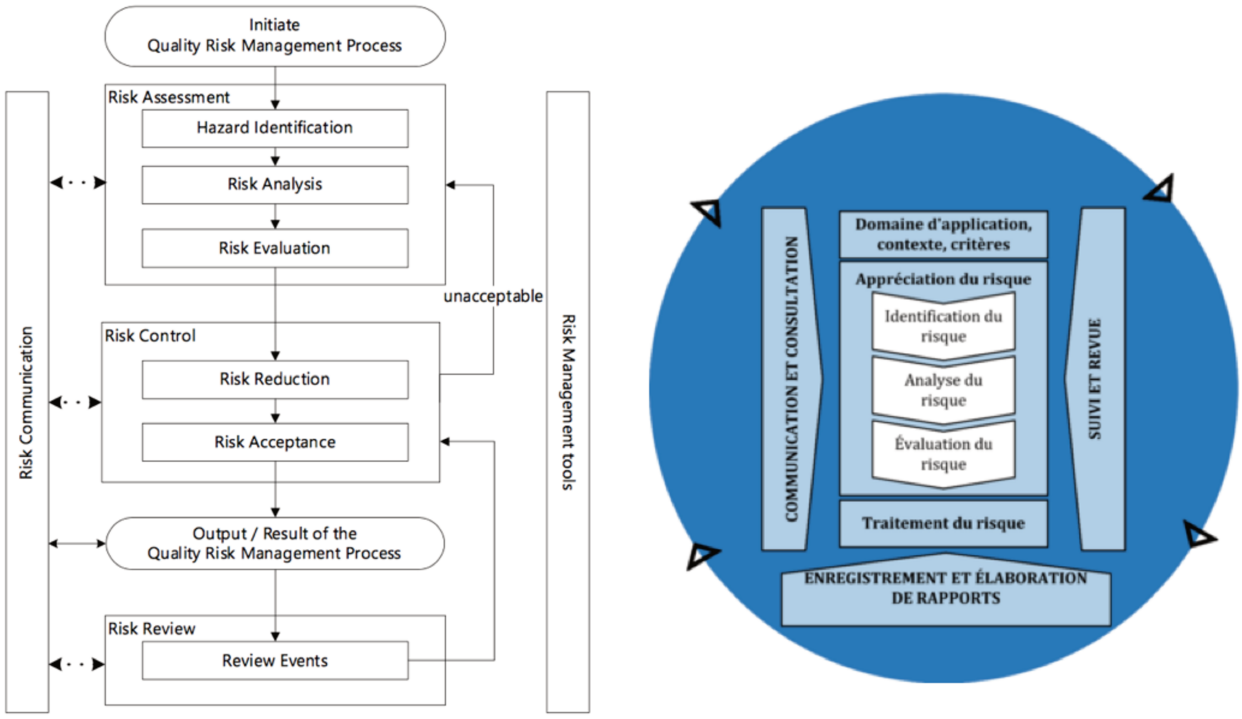


Figure 10 : Représentations du processus de gestion du risque qualité selon la ligne directrice ICH Q9 - à gauche - (49) et la norme NF ISO 31000:2018 - à droite - (50)

L'identification du danger consiste à utiliser différentes informations et données recueillies pour identifier les potentiels dangers et facteurs de risque.

L'analyse du risque correspond à l'estimation du risque associé au danger identifié. Les notions de risque et de danger sont imbriquées, un danger est une cause possible de dommage et devient un risque lorsqu'il y a une exposition au danger. Le risque correspond donc à une probabilité de survenue d'un dommage lorsqu'il y a exposition à un danger. (52)

Ainsi l'analyse d'un risque consiste à estimer cette probabilité grâce à des éléments définis selon le contexte susceptible de générer un risque. Une des approches les plus utilisées consiste à exploiter des éléments généraux tels que l'occurrence, la gravité et la détectabilité du dommage concerné. A l'issue de cette analyse, chaque élément constitutif du risque (par exemple l'occurrence, la gravité et la détectabilité) se décline en critères de risques permettant d'évaluer le risque.
L'évaluation du risque consiste, pour une évaluation quantitative, à attribuer une cotation à chaque critère de risque analysé. La multiplication des notes obtenues pour chaque critère aboutit à un score global permettant de déterminer la criticité du risque.
Une évaluation qualitative peut également être réalisée, elle se base alors sur une description qualitative des critères de risques pour donner une estimation globale de la criticité du risque.

L'évaluation est donc subjective puisque l'attribution d'une cotation ou d'une description qualitative dépend des individus réalisant cette étape, de leur niveau de connaissance ainsi que de leur sensibilité vis à vis du risque.

La maîtrise du risque a pour objectif de ramener le risque à un niveau acceptable. Il s'agit alors d'un arbitrage concernant le niveau de risque acceptable ainsi que les mesures prises pour réduire le risque et/ou accepter le risque. Les mesures mises en œuvre doivent être proportionnelles à l'importance du risque.

La communication relative au risque est le partage d'informations entre les différents acteurs impliqués dans le processus et ceci tout au long du processus de gestion des risques.

La revue du risque correspond à l'analyse des données et résultats du processus de façon périodique afin de prendre en considération les nouveaux risques qui interviennent, de s'assurer de l'efficacité des modalités de maîtrise du risque et d'identifier si une adaptation de l'évaluation du risque initiale est nécessaire.

Les outils de gestion du risque sont nombreux, la ligne directrice ICH Q9 présente différentes méthodes et les outils associés pour l'évaluation des risques. Le choix de l'outil est effectué en fonction de la situation analysée ainsi que de l'appétence des personnes réalisant l'analyse pour les outils.

- **L'application de la démarche**

La démarche de gestion des risques constitue une aide importante à la décision dans les activités pharmaceutiques.

Elle peut être appliquée pour la maîtrise des activités externalisées via l'attribution d'un niveau de risque pour chaque prestation. Le niveau de risque relatif à l'activité externalisée permet alors de justifier par exemple de la périodicité ou des modalités d'évaluation de la prestation.

Ainsi, ce travail propose une analyse de risque générale pouvant être utilisée par les entreprises afin de réaliser l'évaluation des risques concernant les prestataires réalisant des activités à impact pharmaceutique.

Deux approches peuvent être utilisées concernant la prise en compte de la performance du prestataire. Il est en effet possible d'intégrer directement cette dimension au sein de l'analyse de risque du prestataire (exemple avec la mise en application de la méthode AMDEC) ou de faire le choix de maintenir une analyse de risque applicable à une activité externalisée et de pondérer le niveau de risque final de la prestation par la performance du prestataire afin d'adapter par la suite les modalités de suivi du prestataire donné.

Une multitude de méthodologie est à disposition, il est possible de combiner les outils d'analyse de risque en adaptant le degré de rigueur et de formalisme au processus tel que prescrit dans ICH Q9.

- **L'analyse de risque selon la méthode AMDEC**

La méthode AMDEC pour « Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets, et de leur Criticité » est un outil d'analyse de risque couramment utilisé. Cette méthode se base sur 3 paramètres permettant de définir la criticité d'un mode de défaillance :

- La sévérité
- L'occurrence
- La détectabilité

En effet, l'indice de criticité final est obtenu par le produit des trois cotations :

Criticité = Sévérité * Occurrence * Détectabilité

SÉVÉRITÉ (S) *Impact d'un dysfonctionnement sur la qualité du produit, sur la sécurité du patient/de l'utilisateur, sur la santé publique ou sur la conformité réglementaire*	
Cotation	Signification
1	Sans impact
2	Impact qualité produit/réglementaire mineur en cas d'apparition d'une anomalie
3	Impact qualité produit/réglementaire majeur en cas d'apparition d'une anomalie : risque que le produit soit non-conforme mais non nocif pour le patient/l'utilisateur
4	Impact qualité produit/réglementaire critique en cas d'apparition d'une anomalie : risque que le produit soit nocif pour le patient/l'utilisateur

Tableau 2 : Tableau d'aide pour la cotation du critère « Sévérité », dans la mise en œuvre d'une AMDEC

OCCURRENCE (O) *Fréquence d'apparition d'un dysfonctionnement (déviation et/ou observation)*	
Cotation	Signification
1	Aucune défaillance survenue au cours des 12 derniers mois
2	Au moins 1 déviation ou observation mineure survenue au cours des 12 derniers mois
3	Au moins 1 déviation ou observation modérée ou majeure survenue au cours des 12 derniers mois
4	Au moins 1 déviation ou observation critique survenue au cours des 12 derniers mois

Tableau 3: Tableau d'aide pour la cotation du critère « Occurrence », dans la mise en œuvre d'une AMDEC

INDICE INTERMÉDIAIRE		SÉVÉRITÉ			
		1	**2**	**3**	**4**
OCCURENCE	**1**	1	2	3	4
	2	2	4	6	8
	3	3	6	9	12
	4	4	8	12	16

Tableau 4 : Tableau d'aide pour le calcul de l'indice intermédiaire dans la mise en œuvre d'une AMDEC

DÉTECTABILITÉ (D) *Capacité de détection d'un dysfonctionnement*	
Cotation	Signification
1	Un contrôle à 100% existe pour l'activité
2	Des contrôles réguliers sont réalisés pour l'activité
3	Des contrôles aléatoires existent pour l'activité
4	Aucun contrôle n'existe pour l'activité

Tableau 5 : Tableau d'aide pour la cotation du critère « Détectabilité », dans la mise en œuvre d'une AMDEC

INDICE FINAL		SÉVÉRITÉ * OCCURENCE								
		1	**2**	**3**	**4**	**6**	**8**	**9**	**12**	**16**
DÉTECTABILITÉ	**1**	1	2	3	4	6	8	9	12	16
	2	2	4	6	8	12	16	18	24	32
	3	3	6	9	12	18	24	27	36	48
	4	4	8	12	16	24	32	36	48	64

Tableau 6 : Tableau d'aide pour le calcul de l'indice final dans la mise en œuvre d'une AMDEC

RISQUE FINAL	Niveau de risque	
Indice final	**1-6**	Faible
	8-18	Moyen
	24-64	Elevé

Tableau 7: Tableau de l'analyse du risque final des prestataires selon une AMDEC avec les critères « Sévérité », « Occurrence » et « Détectabilité »,

Ainsi, ce modèle intègre, dès l'initiation de la démarche d'analyse de risque, la performance du prestataire via l'occurrence et la détectabilité des défaillances qui constituent des indicateurs de la maîtrise de l'activité par le prestataire.

Ce modèle prenant en compte l'occurrence du danger (sur 12 mois dans l'exemple choisi ci-dessus), l'application de cette méthode suppose qu'un recul suffisant existe dans la relation d'externalisation. Aussi, afin de pouvoir utiliser cette approche AMDEC lors de la définition de la criticité du prestataire à l'occasion de sa qualification, il est envisageable de s'affranchir de ce paramètre en fixant une valeur fixe pour l'occurrence correspondant à l'absence d'anomalie lors des 12 derniers mois.

La mise en application de l'AMDEC nécessite habituellement une importante phase d'état des lieux des modes de défaillances possibles par tous les acteurs concernés. C'est donc une démarche laborieuse lorsqu'elle est appliquée avec rigueur et mise en place par des groupes de travail dédiés. Cependant, dans le cas de l'externalisation des activités, il est difficile de la déployer pour différents modes de défaillance, on peut alors prendre en compte le « dysfonctionnement » dans sa globalité, il peut s'agir de toute déviation ou observation relative à l'activité externalisée.

Cette méthodologie a l'avantage d'être standard ce qui en fait un outil simple à utiliser lorsque les données nécessaires sont disponibles. L'analyse AMDEC peut donc être appliquée de façon périodique, à la suite de l'exportation des données nécessaires pour l'établissement du planning annuel d'audit et/ou la revue de direction par exemple.

Cependant, les critères utilisés tels que décrits ci-dessus sont quelconques, ils ne sont pas représentatifs des facteurs de risques existants en dehors de la survenue d'un dysfonctionnement. En effet, certains facteurs de risques peuvent exister alors même qu'aucun dysfonctionnement n'a été identifié.

- **L'analyse de risque applicable à un type de prestation et pondérée par la performance du prestataire**

Une des approches consiste à utiliser l'analyse de risque pour attribuer un niveau de risque de base spécifique au type de prestation qu'il convient ensuite d'adapter en fonction des facteurs de risques relatifs au prestataire.

Ainsi, la maîtrise de l'activité est également prise en compte au sein de l'attribution du niveau de risque via l'intégration de facteurs de risques spécifiques aux prestataires dès lors que ceux-ci sont identifiés. Afin d'avoir un modèle adaptable, qui permet de prendre en compte la grande diversité de facteurs de risque existante, la détermination du niveau de risque du prestataire est effectuée sans attribuer de cotation aux facteurs de risques. Cette pondération par le biais de facteurs de risque est alors informelle mais constitue une démarche de gestion de risque et doit faire l'objet d'enregistrements permettant de documenter l'analyse effectuée.

Cette approche est donc déployée en deux temps que nous allons présenter ci-dessous.

Lors de la première étape, un niveau de risque est attribué à la prestation. A cet effet, nous pouvons par exemple choisir les critères de risque suivants pour initier la démarche d'analyse de risque :

- La « proximité » de l'activité par rapport au produit et au patient
- La probabilité de survenue d'un dysfonctionnement

D'abord, on peut déterminer la « proximité » de l'activité concernée par la prestation par rapport au produit et au patient. Selon les activités, ce critère peut être qualifié de « directe », « indirecte » ou « nulle » pour le produit et le patient. Le niveau de proximité le plus élevé des deux est ensuite sélectionné pour la suite de l'analyse de risque.

Le tableau ci-dessous donne des exemples pour illustrer la détermination de ce critère.

PROXIMITÉ PAR RAPPORT AU PRODUIT ET/OU AU PATIENT				
Produit	Directe	- Production de produits - Stockage de produits - Transport des produits - Destruction des produits - Contrôle qualité	- Archivage de la documentation pharmaceutique - Accès des informations relatives aux spécialités pharmaceutiques pour les personnes non/malvoyantes	- Programme d'apprentissage
	Indirecte	- Métrologie / étalonnage des équipements - Maintenance des équipements - Entretien des locaux de production et de stockage des produits - Gestion des nuisibles dans les locaux de production et de stockage des produits	- Commande clients (vente directe)	- Signalement de réclamations ou d'effets indésirables
	Nulle	N/A	- Etudes de marché - Revue de littérature et des réseaux sociaux - Information promotionnelle / non-promotionnelle	- Téléassistance - Permanence téléphonique
	Niveaux	Nulle	Indirecte	Directe
	Patient			

Tableau 8 : Tableau d'aide pour l'appréciation du critère « Proximité par rapport au produit et au patient » de la classification du niveau de risque de prestation

Ensuite, il est possible de déterminer un niveau de « probabilité de survenue d'un dysfonctionnement » selon l'occurrence attendue et/ou la détectabilité d'un dysfonctionnement.

La détectabilité est ici dépendante des outils de contrôle en place dans le cadre de la prestation.

PROBABILITÉ DE SURVENUE D'UN DYSFONCTIONNEMENT	
Niveaux	Signification
Elevée	Il n'existe pas d'outils de contrôle et/ou la survenue d'un dysfonctionnement est attendue à plusieurs reprises durant la durée de la prestation.
Moyenne	Des outils de contrôle sont en place pour détecter un dysfonctionnement et/ou un dysfonctionnement peut survenir occasionnellement durant la durée de la prestation sous certaines conditions.
Faible	Des outils de contrôle sont en place pour prévenir un dysfonctionnement et/ou il est improbable qu'un dysfonctionnement survienne durant la durée de la prestation.

Tableau 9 : Tableau d'aide pour l'appréciation du critère « Probabilité de survenue d'un dysfonctionnement »

En fonction des deux valeurs retenues pour les critères précédemment présentés, on peut définir trois différents niveaux de risques pour les prestations associées :

CLASSIFICATION DU RISQUE				
Proximité de l'activité par rapport au produit et au patient	Directe	Faible	Moyen	Elevé
	Indirecte	Faible	Moyen	Elevé
	Nulle	Faible	Faible	Moyen
		Faible	Moyenne	Elevée
	Probabilité de survenue d'un dysfonctionnement			

Tableau 10 : Tableau de l'analyse de risque des prestataires selon les critères « Proximité de l'activité par rapport au produit et au patient » et « Probabilité de survenue d'un dysfonctionnement »

Cette démarche, basée sur des critères génériques applicables à tout type de prestation, est donc déployable à priori pour toutes les prestations pouvant exister. Ainsi, il est possible de proposer un support récapitulatif regroupant, pour chaque type de prestation, le niveau de risque déterminé à l'issue de cette analyse des risques :

Prestation	**Niveau de risque**
Production (façonnier)	Elevé
Distribution (dépositaire)	Moyen
Transport des produits de santé à température contrôlée	Moyen
Transport des produits de santé à température non contrôlée	Faible
Fourniture de matières premières	Elevé

Fourniture d'articles de conditionnement (primaire, secondaire et tertiaire)	Moyen
Fourniture de dispositifs médicaux (pour les produits combinés)	Selon la classification du dispositif médical conformément à l'annexe VIII du règlement Européen 2017/745 : - Moyen pour les dispositifs de classes I et IIa - Élevé pour les dispositifs de classes IIb et III et/ou stériles
Impression, logistique et destruction de matériel promotionnel	Faible
Essais libératoires et études de stabilité (laboratoires de contrôle qualité)	Elevé
Prise de commandes clients (vente directe)	Faible
Etalonnage/métrologie des équipements	Faible
Entretien des utilités	Faible
Destruction des produits	Moyen
Entretien des locaux (zones de production et zones de stockage)	Faible
Maintenance des équipements de production	Faible
Gestion des nuisibles (zones de production et zone de stockage)	Faible
Traduction de documentation (incluant l'adaptation de la documentation aux mal-voyants)	Faible
Accueil physique / gestion des visiteurs	Faible
Archivage de la documentation pharmaceutique	Faible
Gestion de la permanence téléphonique (en dehors des heures ouvrées)	Faible
Gestion de l'information médicale	Faible
Gestion de programme d'apprentissage	Faible
Revue de la littérature et des réseaux sociaux	Moyen
Etude de marché	Faible
Recueil et enregistrement des cas de pharmacovigilance et réclamations qualité produit	Moyen

Tableau 11: Tableau récapitulatif des niveaux de risques calculés pour chaque type de prestation à l'issue d'une analyse des risques selon les critères « Proximité de l'activité par rapport au produit et au patient », et « Probabilité de survenue d'un dysfonctionnement »

Dans un deuxième temps, le niveau de risque de l'activité peut être pondéré par des critères de performance du prestataire. Cela permet alors d'attribuer un niveau de risque plus élevé au prestataire selon l'historique ou les facteurs de risque associés.
Certains de ces critères sont à priori prévisibles, cependant la prise en compte de la performance ne se limite pas à des critères prédéfinis car les facteurs de risque sont ici propres aux prestataires.
Qu'il s'agisse d'éléments présents lors de la qualification ou d'événements spécifiques survenant durant la prestation, les exemples de facteurs de risque suivant peuvent être pris en compte :

- Sanction réglementaire, inspection/certification non satisfaisante ;
- Résultat d'évaluation non satisfaisant, satisfaisant sous conditions ou observation critique ;
- Refus d'évaluation ;
- Refus de signer le contrat et cahier des charges ;
- Refus de fournir des documents et informations prévus par le cahier des charges ;
- Indicateurs de performance non satisfaisants ou objectifs de performance non atteints ;
- Durée et/ou fréquence de la prestation ;
- Volume d'activité/monopole ;
- Localisation du prestataire (classification des pays selon l'appartenance à la communauté Économique Européenne, selon l'environnement réglementaire ou selon la dangerosité correspondant à la zone) ;
- Projet de l'entreprise : déménagement, extension de l'activité, changement de fournisseurs, mono-sourcing, …

Cette approche est elle aussi basée sur le risque mais la méthodologie n'est ici plus uniquement basée sur la cotation de critères. Ainsi, l'intégration d'une multitude de facteurs de risque permet une analyse de risque plus représentative. Malgré l'absence de cotation de ce dernier critère, il est indispensable de formaliser la démarche appliquée et le niveau de risque final attribué au prestataire.

Il convient, lors de l'utilisation de cette approche, de suivre cette démarche de risque de façon continue en intégrant les facteurs de risque dès lors que l'on en a connaissance et non de façon périodique. Cela nécessite donc une bonne communication entre les personnes en charge de la prestation et les personnes formalisant l'analyse de risque. Il s'agit donc une fois de plus, d'une démarche collective, l'approche par le risque est en effet pertinente dès lors que l'expérience et la compétence de chaque acteur est mise à profit.

b) La périodicité d'évaluation des prestataires

Comme évoqué précédemment, le niveau de risque attribué à chaque prestataire peut constituer le point de départ pour déterminer les modalités de suivi du prestataire (audit sur site, audit à distance ou audit documentaire) ainsi que la périodicité qui s'applique pour ces évaluations de suivi.

Ainsi, le tableau ci-dessous propose de relier chaque niveau de risque à une périodicité d'évaluation minimum ainsi que des modalités d'évaluation :

Niveau de risque de la prestation	Périodicité d'évaluation minimum	Modalités d'évaluation possibles
Elevé	24 ± 6 mois	Audit nécessaire
Moyen	36 ± 6 mois	Audit nécessaire au moins tous les 72 ± 6 mois Questionnaire possible
Faible	48 ± 6 mois	Questionnaire possible

Tableau 12 : Tableau de détermination de la périodicité et du type d'évaluation des prestataires selon leur niveau de risque

Ce tableau constitue une proposition réalisée sur la base des pratiques courantes observées au sein de différents établissements, cependant ces dispositions sont adaptées selon le type d'activité de l'établissement donneur d'ordres concerné ainsi que selon le contexte ou les enjeux de la prestation. Il s'agit ici de modalités « par défaut », qu'il est possible de pondérer lors de la survenue de facteurs de risque, tel qu'exposé précédemment dans le dernier modèle d'analyse de risque décrit.

Ainsi, il est par exemple possible, pour un prestataire à niveau de risque moyen pour lequel un facteur de risque est présent (par exemple un projet de déménager de site pour les activités concernées par la prestation), de raccourcir le délai de 36 mois prévu et de pratiquer un audit sur site afin de comprendre et d'évaluer l'impact du facteur de risque (du changement de site) sur les activités externalisées.

De plus, cette proposition tient compte d'un délai de 6 mois entourant la date théorique d'évaluation qui constitue une tolérance afin d'adapter la planification aux contraintes et disponibilités de l'établissement tout en étant en conformité avec les modalités définies en interne.

Enfin, cet exemple ne laisse pas apparaître de distinction entre les audits « sur site » et « à distance ». Actuellement, les pratiques divergent selon les établissements et la possibilité de réaliser un audit « à distance » n'est pas nécessairement intégrée au sein des analyses de risques. Il est possible de considérer l'audit sur site comme méthode d'audit par défaut et de réaliser une analyse d'impact spécifique à chaque nouvelle évaluation pour la réalisation d'un audit « à distance ».

La notion d'audit à distance ainsi que les éléments pris en compte pour ce type d'analyse d'impact sont détaillées dans la partie « V.B.2.b) L'audit à distance ou audit virtuel » de ce travail.

c) *La liste des prestataires*

Le document préalablement cité permettant de lister les prestataires qualifiés peut également contenir d'autres éléments critiques relatifs à ces prestataires afin d'être une base de travail concernant le suivi des prestataires.
Ainsi, une mise à jour régulière du document ou des dossiers du système permettant d'éditer le document est nécessaire pour qu'un suivi effectif soit en place.

Ce document permet de colliger les informations nécessaires pour obtenir une vue d'ensemble utile aussi bien pour la planification des évaluations que pour la présentation du processus lors d'une inspection des autorités ou d'une auto-inspection. Ces informations peuvent être choisies parmi la liste suivante :

- La catégorie de la prestation ;
- La référence du prestataire au sein du système informatisé utilisé pour piloter l'activité ;
- Le nom de la société du prestataire ;
- L'adresse du site concerné par la prestation ;
- La description de la prestation ;
- La présence d'un impact pharmacovigilance ;
- L'utilisation d'au moins un système informatisé classé GxP ;
- Le traitement de données de santé par le prestataire ;
- Le niveau de risque du prestataire ;
- La méthode utilisée pour la dernière évaluation ;
- La fréquence d'évaluation minimum ;
- La date limite et les modalités prévues pour la prochaine évaluation ;
- Les informations relatives au contrat signé avec le prestataire (référence, date de signature, date de fin de contrat prévue, …)
- Les commentaires relatifs (si applicables).

Ainsi, l'inscription d'un prestataire sur la liste permet de :

- Formaliser l'impact pharmaceutique de la prestation confiée ;
- Définir le niveau de risque de chaque prestataire ;
- Planifier les évaluations via les informations contenues concernant la date de la dernière évaluation et la fréquence d'évaluation minimum ;
- Anticiper les compétences requises pour l'évaluation du prestataire. En effet, la catégorie de la prestation, l'impact pharmacovigilance, l'utilisation d'un système informatique GxP ainsi que le traitement de données de santé par le prestataire guident le choix d'auditeur selon les compétences que demandent leur évaluation.

De plus, ce document est un outil précieux pour la préparation de l'état annuel de l'établissement pharmaceutique. En effet, conformément aux dispositions de l'article R. 5124-46 du code de la santé publique, les établissements pharmaceutiques « *adressent chaque année, au moyen d'un portail internet*

dédié, au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé un état de leur établissement dont la forme et le contenu sont fixés, sur décision du directeur général de l'agence. » *(53)*

Le contenu de l'état annuel a été défini par décision du directeur général de l'ANSM du 27 décembre 2019, il comprend plusieurs fiches selon le statut de l'établissement. (54)

La « Fiche « B » : ÉTABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE EXPLOITANT » concerne l'établissement pharmaceutique exploitant et comporte une partie B.9 « Suivi des sous-traitants et des prestataires » dans laquelle il faut reporter:

- Les activités confiées en sous-traitance
- Le nom et l'adresse des sous-traitants/ prestataires
- Les dates des derniers contrats signés avec les prestataires
- Les produits concernés par les contrats
- Les dates des dernières évaluations des prestataires réalisées

B.9. Suivi des sous-traitants et des prestataires

Activité confiée en sous-traitance	Nom et Adresse (ville et pays)	Date du dernier contrat	Produits concernés par le contrat	Date du dernier audit réalisé par l'exploitant ou le titulaire d'AMM
... / ...				

Figure 11 : Tableau récapitulatif des sous-traitants présent dans la fiche B de l'état annuel de l'ANSM

La « Fiche « C » : ETAT D'UN ÉTABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE FABRICANT/IMPORTATEUR - SITE MASTER FILE » relative à l'établissement fabricant ou importateur permet également de recueillir les informations relatives aux activités de fabrication et d'analyse externalisées dans la partie 5 « Fabrication et analyse en sous-traitance (prévues à l'article R.5124-47 du CSP) » de l'Annexe 9 « Informations complémentaires dont la déclaration annuelle est prévue par des dispositions réglementaires- [spécifique à la France] »

5.1. Fabrications confiées en sous-traitance

Sous-traitant (nom et adresse)	Nom(s) du (des) produit(s) concerné(s)	Opération(s) sous-traitée(s)	Date du contrat en cours	Date du dernier audit
... /...				

5.3. Analyses confiées en sous-traitance

Sous-traitant (nom et adresse)	Nom(s) du (des) produit(s) concerné(s)	Analyse (s) sous-traitée(s)	Date du contrat en cours	Date du dernier audit	Justifications (1)

Les fabricants et les importateurs de médicaments peuvent, à condition de justifier de ce recours auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, sous-traiter certaines des opérations de contrôle de qualité mentionnées à l'article R. 5124-53 à un laboratoire. (1) Ces justifications sont récapitulées dans l'état annuel.

Figure 12 : Tableaux récapitulatifs des sous-traitances présents dans la fiche B de l'état annuel de l'ANSM

Ainsi, on remarque que la tenue d'une liste de prestataires à jour et colligeant l'ensemble des informations relatives à l'externalisation de l'activité permet d'avoir l'ensemble des données à disposition pour renseigner les parties relatives à la sous-traitance dans l'état annuel.

d) La planification

Comme évoqué précédemment, la liste de prestataires est le point d'entrée pour la planification des évaluations. En effet, la rédaction d'une liste de prestataires adaptée ainsi que sa mise à jour régulière ont l'avantage de fournir la plupart des données nécessaires pour la planification des évaluations.

La planification peut être établie par le service assurance qualité de façon annuelle par exemple. Ainsi, les besoins d'évaluation de l'année n+1 sont identifiés en fin d'année selon la liste de prestataires ainsi que les événements et risques identifiés comme par exemple :

- Les projets de commencement ou d'arrêt d'une prestation
- La mauvaise performance d'une activité
- Un changement important impactant l'activité
- Les éventuels reports d'audits préalablement prévus et non réalisés
- …

Les besoins colligés sont ainsi reportés dans un document communément appelé le « planning prévisionnel annuel d'audits ».

Il est à noter que le terme « audit » est utilisé pour ce type de document mais il concerne l'ensemble des évaluations pouvant être réalisées, peu importe les modalités utilisées. De plus, le planning prévisionnel d'audits d'un établissement peut être commun aux audits de prestataires et aux auto-inspections afin de rationaliser la documentation.

La date prévisionnelle de l'audit peut, dans un premier temps, s'exprimer en semestre (« semestre 1 » ou « semestre 2 ») afin d'adapter le planning au contexte. En effet, comme évoqué précédemment, un délai de 6 mois peut entourer la date théorique d'évaluation autorise une flexibilité sur le planning. Cela

offre la possibilité d'équilibrer la planification sur l'année afin de laisser des disponibilités pour effectuer les autres tâches et permet également d'adapter le planning selon les projets ou ressources disponibles sur l'année. En effet, nous pouvons imaginer différentes situations pouvant impacter la planification telles que par exemple :

- Un départ d'employé de l'entreprise créant un manque d'auditeur qualifié sur une période donnée ;
- Un changement d'employé à un poste clé concernant le suivi d'un prestataire, influençant ainsi le choix de la personne participant à l'audit dans un sens ou dans l'autre : audit réalisé par la personne quittant le poste afin de profiter des connaissances acquises sur l'activité externalisée ou d'un audit réalisé par la personne nouvellement recrutée afin de lui permettre d'acquérir une vision plus précise de l'activité et de se familiariser avec le prestataire ;
- Un projet de fusion de deux entités, qu'il concerne le donneur d'ordres ou le prestataire ;
- …

Il est intéressant de reporter sur le document, pour chaque audit, l'expert métier concerné qui est la personne interne à l'établissement désignée comme responsable de l'activité auditée. Cela est l'occasion de vérifier l'interlocuteur concerné ainsi que l'exactitude des données concernant le prestataire et permet, via la communication des informations aux personnes intéressées, de les impliquer de façon précoce dans la préparation de l'audit.

Le document peut également préciser le processus ou service concerné par chaque audit afin de catégoriser les audits pour opérer plus aisément une analyse des données. Par exemple, si l'audit concerne les activités d'information promotionnelle, sa catégorisation permet d'identifier que l'évaluation fait l'objet d'une attention particulière lors de la « Revue de Direction Qualité de l'Information Promotionnelle » et à l'occasion de l'audit de certification de l'activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments. Aussi, si la prestation comporte un impact pharmacovigilance, cela permet d'informer le département gérant la pharmacovigilance des audits prévus et de proposer l'intervention d'un auditeur spécifique pour le périmètre concernant la pharmacovigilance.

De plus, il est possible d'intégrer les évaluations réalisées par des personnes extérieures à l'établissement, notamment lorsque la maison-mère réalise des évaluations afin de mutualiser les évaluations de différentes entités du groupe. Afin de considérer ces évaluations, il convient de vérifier que le périmètre de l'audit prend en compte toutes les opérations pharmaceutiques réalisées par le prestataire pour le compte de l'établissement.

Il est alors pertinent de préciser les évaluateurs prévus sur le document, qu'il s'agisse de collaborateurs de la maison-mère, de consultants mandatés par l'établissement ou même de collaborateurs internes à l'établissement. En effet, dans ce dernier cas, la précision est l'occasion de vérifier l'habilitation de

l'évaluateur interne, le détail concernant l'habilitation des auditeurs fait l'objet de la partie « V.D. Les auditeurs » de ce travail.

Ainsi, les informations suivantes viennent renseigner un planning annuel prévisionnel d'audits :

- Date prévisionnelle de l'évaluation : le semestre prévu ;
- Modalités d'évaluation : sur site, à distance, questionnaire ;
- Opérateur évalué : dans le cas d'un audit de prestataire, il est pertinent de préciser son nom, son adresse, une brève description de la prestation ainsi que l'interlocuteur privilégié chez le prestataire ;
- Périmètre de l'évaluation : processus ou service concerné permettant la catégorisation des évaluations ;
- Responsable du processus évalué : expert métier interne à l'établissement ;
- Evaluateur ;
- Date réelle d'évaluation : colonne non renseignée lors de la planification et destinée à être actualisée lors de la mise à jour du document.

Date prévisionnelle de l'évaluation	Modalités d'évaluation	Opérateur évalué	Périmètre de l'évaluation	Responsable du processus évalué	Evaluateur	Date réelle d'évaluation

Tableau 13 : Tableau pouvant servir de trame de planning annuel d'audits

En raison de la nature des activités évaluées, il convient de faire approuver le document par le pharmacien responsable (ou une personne ayant délégation du pharmacien responsable) ainsi que par le responsable pharmacovigilance (RPV) afin de formaliser le pilotage des activités externalisées par les personnes qui en ont la responsabilité.

Le document ainsi finalisé et approuvé sert à planifier les audits avec les protagonistes de ceux-ci : évaluateur(s), prestataire évalué ainsi qu'expert métier si applicable.

En complément de cette planification annuelle, il est pertinent de revoir le document à mi-année calendaire. En cas de modification apportée à l'occasion de la revue, une justification doit être apportée et une nouvelle version du document est établie et validée selon le même circuit

Par ailleurs, une mise à jour en fin d'année calendaire sert de bilan annuel des évaluations réalisées. Ce bilan est également justifié et approuvé selon le même circuit. Un tel bilan permet de vérifier l'atteinte

des objectifs, leur adaptation ainsi que la re-planification des évaluations si besoin. Il s'agit ainsi d'un élément constitutif des étapes « *Check* » et « *Act* » de la boucle PDCA relative à l'amélioration continue des processus.

e) *La surveillance de la prestation*

On parle ici de la mesure des activités exercées par les prestataires via des indicateurs.

Selon l'AFNOR, la surveillance est « *un ensemble d'actions (vérifications, supervisions ou observations critiques) qui permet de relever les caractéristiques d'un produit, les paramètres d'un processus ou les performances du système de management concerné, afin d'en assurer la maitrise* ». (55)

Ainsi, la surveillance d'une prestation peut prendre diverses formes parmi lesquelles on retrouve les audits ainsi que la mesure d'indicateurs.

Le détail concernant l'audit fait l'objet de la partie « V. L'audit » de ce travail.

L'indicateur est défini par l'AFNOR comme « *une valeur ou un type de surveillance retenu pour suivre de manière quantifiée des évolutions de caractéristiques, des paramètres d'un processus ou des performances de ce processus ou du système de management concerné. Il permet notamment d'apprécier le niveau d'atteinte d'un objectif* ». (55)
Ainsi, l'indicateur est un instrument de mesure qui permet, lorsqu'il est pertinent, de donner une indication sur l'état d'une activité grâce à une comparaison avec une valeur cible préalablement définie et qui caractérise un objectif.

Afin de pouvoir vérifier les activités, les indicateurs doivent répondre aux critères « SMART » (56) :

- Spécifique (S) : c'est-à-dire qu'il doit être clairement défini et en lien direct avec l'activité concernée. Un indicateur spécifique est précis, compréhensible et sans équivoque pour la personne réalisant l'activité.
- Mesurable (M) : en d'autres termes, l'indicateur peut être quantifié ou qualifié. Il s'agit d'y appliquer un seuil (valeur cible) ou un critère permettant de savoir si l'objectif est atteint.
- Atteignable (A) : autrement dit, il doit être d'un niveau raisonnable pour favoriser l'adhésion des participants. Il doit donc prendre en compte les ressources et compétences à disposition pour fixer le résultat à atteindre. Il doit cependant être d'un niveau suffisamment important pour représenter un défi et ainsi motiver les personnes participant à l'activité.
- Réaliste (R) : à savoir qu'il permet d'obtenir une vision fidèle et pertinente du système étudié. Il existe une relation entre ce que l'indicateur mesure et les théories qui aident à créer les résultats.
- Temporel (T) : c'est à dire délimité par une date ou un délai fixe et précis.

En effet, il est important de définir une périodicité adaptée (hebdomadaire, mensuelle, trimestrielle, semestrielle, annuelle, …) à laquelle va être calculé l'indicateur. Cette périodicité est à adapter selon le type de données nécessaires pour le calcul afin d'obtenir un indicateur représentatif.

De plus, il est important de définir la méthodologie de calcul de chaque indicateur de façon précise. Pour un même intitulé, il est parfois possible de réaliser des calculs différents. Il convient alors de choisir la méthode la plus adaptée. Aussi, la définition claire de la méthode de calcul assure une reproductibilité (inter-individuelle) et une répétabilité (intra-individuelle) dans l'utilisation des données. Ces aspects peuvent également être garantis par l'utilisation de tableaux de bords dans lesquelles des formules sont intégrées pour faciliter l'exploitation des données choisies pour le calcul de l'indicateur.

Afin de définir l'indicateur pertinent et la méthode de calcul associée, il est possible de suivre les étapes de conception d'un indicateur proposées dans le fascicule de l'ISO dédié au sujet : FD X50-171 Systèmes de management de la qualité – Indicateurs et tableaux de bord. (57)

Élément de conception	Champs de mesure	Objectif	Critère	Paramètre	Indicateur
Objet	Déterminer le cadre et les limites dans lesquelles va s'appliquer la mesure	Déterminer les résultats à atteindre et les buts d'amélioration	Se situer par rapport aux objectifs	Quantifier le critère	Transcrire en données chiffrées le paramètre choisi
Exemple	Le traitement des commandes	Livrer les commandes dans les délais	Conformité des livraisons aux délais annoncés	Nombre de commandes livrées dans les délais	Taux de conformité = nombre de commandes livrées dans les délais/nombre de commandes total

Tableau 14 : Tableau récapitulatif des éléments de conception d'un indicateur proposés dans le fascicule FD X50-171 Systèmes de management de la qualité – Indicateurs et tableaux de bord (57)

Enfin, il convient d'envisager cette démarche de façon collective, qu'il s'agisse de la détermination des indicateurs, de l'exploitation des données ou de la communication des résultats.
En effet, lors de la conception d'un indicateur, les interlocuteurs chez le prestataire apportent leur expérience sur le sujet, les experts métiers concernés par la prestation ainsi que les collaborateurs du service qualité (internes à l'établissement pharmaceutique) partagent leurs attentes concernant la prestation. De même, pour l'exploitation des données, il est possible de colliger les données des systèmes des différents acteurs afin de simplifier la méthode de calcul. Aussi, la communication des

résultats est essentielle pour sensibiliser l'ensemble des acteurs afin de favoriser l'acceptation et implication de chacun dans l'atteinte des objectifs. Il s'agit parfois d'une démarche complexe car ces mesures peuvent être perçues négativement, appréhendées comme une surveillance visant à sanctionner. Il est alors nécessaire d'informer les acteurs à ce sujet, différents modes de communication sont possibles pour cela :

- Expliquer que la mise en place d'indicateurs s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue ;
- Expliciter les indicateurs utilisés pour qu'ils soient compris de tous ;
- Renseigner sur l'évolution des résultats ainsi que les éventuelles actions définies suite aux résultats obtenus.

Certains de ces paramètres et/ou indicateurs peuvent être intégrés au sein du cahier des charges signé par chacune des parties. Ils peuvent également permettre d'alimenter les « revues qualités » des prestataires.

Les indicateurs relatifs aux activités externalisées peuvent être regroupés sous différentes catégories, certains paramètres de surveillance concernant la qualité, d'autres relatifs au relationnel et d'autres encore relatifs à la « performance » de la prestation.
Ainsi, des paramètres mesurés seront communs à différents prestataires, notamment ceux concernant le relationnel.

De plus, conformément au principe d'amélioration des performances au travers de la démarche qualité, on observe que de nombreux indicateurs servent à apprécier à la fois le niveau de qualité du prestataire ainsi que sa performance dans la réalisation des activités (taux de conformité, taux de réclamations, …).

Exemples de paramètres pour la surveillance d'une prestation	
Qualité	Taux de notification des cas de pharmacovigilance dans les délais
	Taux d'envoi de la documentation qualité dans les délais *(envoi des PQR, des CoA/CoC, des rapports de déviation, des rapports d'investigation de réclamation fournisseur, des rapports de simulation de rappel de lot, ...)*
	Taux de formation des collaborateurs dédiés
	Taux de réussite aux évaluations *(notifications de sécurité, modules réglementaires et scientifiques pour les personnes chargées de l'information promotionnelle)*
	Taux de rotation du personnel (« *turn over* »)
	Taux de clôture des déviations dans les délais

	Taux de mise en place de CAPA dans les délais
	Taux de réclamations
Performance	Taux de réalisation des tâches (*nombre de visites d'information promotionnelle réalisées, taux de réponse du prestataire d'information médicale aux sollicitations*)
	Taux des tâches réalisées dans les délais (*intervention de maintenance, analyse en laboratoire de contrôle, ...)*
	Taux de conformité des services ou produits (*taux de lots conformes*)
	Taux de modifications approuvées
Relationnel	Délai moyen de réponse aux demandes
	Taux de présence aux réunions de pilotage de l'activité
	Réalisation d'enquêtes de satisfaction client / Certification ISO9001

Tableau 15 : Exemples de paramètres pour la surveillance d'une prestation

C. Le pilotage du processus

1. La documentation

La documentation constitue une partie essentielle du SMQ. Elle décrit, pour un établissement, les attentes concernant les différentes activités ayant un impact sur la qualité des produits et la sécurité du patient et permet ainsi d'assurer la conformité des opérations aux exigences définies en interne et aux exigences réglementaires.

Ainsi, les documents qualité doivent être régulièrement actualisés de manière à constituer un support fiable.

L'architecture du système documentaire est souvent représentée par une pyramide documentaire :

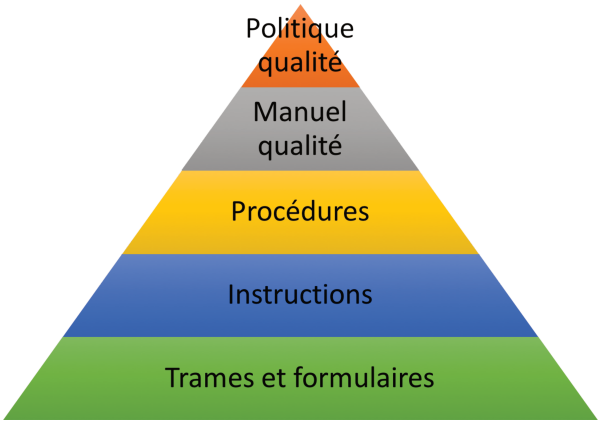


Figure 13 : La pyramide documentaire

Les documents du système documentaire sont les suivants :

- La politique qualité décrit les intentions globales et les orientations de l'entreprise en matière de qualité ;
- Le manuel qualité écrit les processus au sein du système de management de la qualité ainsi que les responsabilités associées. On peut donc y retrouver une description du processus de maîtrise des activités externalisées à impact pharmaceutique ;
- Les procédures donnent l'organisation générale nécessaire dans la réalisation de certaines opérations, par exemple une procédure relative à la maîtrise des prestataires ainsi qu'une procédure spécifique à la gestion des audits peuvent être mises en place ;
- Les instructions détaillent les différentes tâches relatives aux opérations afin de guider les collaborateurs, par exemple des guides d'utilisation peuvent être rédigés pour l'utilisation de logiciel de gestion des audits ;
- Les trames et formulaires fournissent un modèle à suivre afin d'effectuer les enregistrements. Par exemple, un formulaire peut être défini dans le système qualité pour la liste des prestataires et servira de modèle pour renseigner et mettre à jour le document.

Le processus de maîtrise des activités externalisées à impact pharmaceutique est donc encadré par la documentation. Les procédures doivent décrire les exigences relatives aux activités, les modalités de réalisation des activités ainsi que les responsabilités associées concernant :

- L'identification de l'impact pharmaceutique des prestations ;
- La sélection des prestataires ;
- La détermination du niveau de risque des prestataires ;
- La gestion des évaluations ;
- La tenue d'une liste de prestataires ;
- La gestion des contrats et cahiers des charges ;
- La qualification des auditeurs.

2. L'auto-inspection du processus

L'existence d'un « *processus pour l'auto-inspection et/ou audit qualité qui évalue régulièrement l'efficacité et la mise en application du système qualité pharmaceutique* » est une exigence des BPF. (58)

L'auto-inspection permet de vérifier, à intervalles réguliers, l'application des processus et de proposer les mesures correctives nécessaires. Ces vérifications sont conduites par des personnes compétentes qui n'ont pas de lien avec les activités auditées.

Afin de réaliser des auto-inspections régulières du processus de maîtrise des activités externalisées à impact pharmaceutique, il est nécessaire d'intégrer ce processus à la liste des processus pharmaceutiques de l'établissement. En effet, la démarche de planification des auto-inspections nécessite d'abord de répertorier les différents processus pour vérifier que toute opération pharmaceutique est vérifiée de façon périodique. Selon les établissements, il sera choisi de réaliser une auto-inspection de tous les processus à la fois à fréquence régulière (tous les 3 ans par exemple), de réaliser l'auto-inspection de chaque processus à fréquence régulière (processus A audité 1 fois tous les 3 ans) ou de préciser une fréquence d'auto-inspection selon la criticité du processus (processus A audité tous les 2 ans et processus B audité tous les 4 ans).

Abstraction faite de la fréquence choisie pour ce processus, il est nécessaire que l'établissement pharmaceutique puisse justifier que le processus de maîtrise des activités externalisées à impact pharmaceutique ait fait l'objet d'auto-inspections régulières. Des comptes rendus doivent donc être enregistrés pour attester de la réalisation de l'évaluation de conformité de l'ensemble des éléments constituant le processus, ces rapports contiennent les observations relevées lors de l'auto-inspection. De plus, les mesures d'amélioration proposées et implémentées en réponse aux observations doivent également être enregistrées.

3. La revue de processus

Des revues périodiques sont mises en place pour analyser la performance du système de management de la qualité. Elles prennent souvent la forme de réunions de différents types selon l'établissement et les processus concernés :

- Les « revues qualité de processus » dont la fréquence peut être hebdomadaire, mensuelle ou trimestrielle. Ces réunions peuvent permettre de présenter les indicateurs d'un processus particulier et constater l'avancée par rapport aux objectifs avec les différents acteurs des processus.
- Les « revues de direction qualité » qui peuvent avoir lieu de façon semestrielle ou annuelle. Ces réunions, où sont présents des membres de la direction, permettent de faire le bilan sur l'atteinte

des objectifs des différents processus et de fixer les objectifs et ressources pour la période suivante.

Ainsi, le processus de maîtrise des activités externalisées à impact pharmaceutique est périodiquement revu, cela permet de s'assurer de la performance du processus et de l'adéquation d'attribution des ressources nécessaires pour remplir les obligations réglementaires.

Afin d'apprécier la performance du processus, il est intéressant de surveiller ses paramètres via des indicateurs qui doivent alors respecter les mêmes caractéristiques que ceux utilisés pour la mesure des activités exercées par les prestataires. C'est à dire que les paramètres permettant de surveiller le fonctionnement du processus de maîtrise des activités externalisées à impact pharmaceutique doivent répondre aux critères « SMART », être déterminé par les acteurs concernés (service Assurance Qualité), faire l'objet d'une méthode de calcul clairement définie et être communiqués aux personnes impliquées dans le processus.

La présentation de ces indicateurs lors des revues prend communément la forme de graphiques facilitant la visualisation par rapport aux valeurs attendues. Lors des « revues de direction qualité », il est intéressant de déployer, pour chaque objectif, les indicateurs relatifs. Cela permet de mettre les résultats obtenus au regard des objectifs définis afin de conclure à ce sujet, que ce soit sur la pertinence de suivi de l'indicateur, de l'ajustement de la valeur cible ou encore de la mise en place d'actions correctrices.

Ces revues sont également l'occasion de présenter les résultats des évaluations réalisées sur la période et de les comparer aux périodes précédentes afin d'observer les tendances et de donner une vision des relations entretenues avec les prestataires pour l'ensemble des collaborateurs concernés.

V. L'AUDIT

A. Introduction

1. Définition

La norme NF EN ISO 19011 (59), dont la dernière version a été publiée en juillet 2018, présente les principes de management d'un audit, les compétences attendues par les auditeurs et les étapes du déroulement d'un audit. Il s'agit d'un outil pratique permettant d'organiser et d'optimiser les activités pour toute entité volontaire pour appliquer une démarche d'audit, peu importe son secteur d'activité.

L'audit y est défini comme « *un processus méthodique, indépendant et documenté, permettant d'obtenir des preuves objectives et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audit sont satisfaits* ».

L'audit, par nature, va donc consister à récupérer les preuves documentées relatives aux activités auditées afin de vérifier que les pratiques sont en accord avec les critères de l'audit que sont :

- D'une part les exigences réglementaires (CSP, RGPD, BPF, BPDG, BPPV, …)
- D'autre part l'ensemble des requis internes définis au sein de la documentation (procédures, mode-opératoires, cahiers des charges, ….).

2. Intérêts

Cette récolte de preuves peut ainsi être perçue par les collaborateurs audités comme une pratique visant à surveiller les activités via une vérification des enregistrements pour sanctionner les erreurs commises dans leur travail.

La pratique de l'audit s'est démocratisée, son recours dans les entreprises de différents secteurs économiques depuis de nombreuses années a permis une évolution de sa perception par la direction. Désormais, l'audit est davantage appréhendé comme une aide pour gagner en efficacité et en productivité et ainsi améliorer les performances de l'entreprise.

En effet, l'objectif final d'un audit qualité est de déterminer les actions correctives et les axes d'amélioration adaptés afin de remédier aux observations faites à l'occasion de la revue des activités. C'est donc un outil d'amélioration continue destiné à renforcer la maîtrise des processus et à faire évoluer le système de management de la qualité en place.

Afin que l'opportunité que constitue l'audit soit perçue par l'audité et que l'audit ne paraisse pas être une contrainte, il est nécessaire que les principes suivants, définis au sein de l'ISO 19011:2018, soient suivis durant l'audit :

- La déontologie
- La restitution impartiale
- La conscience professionnelle
- La confidentialité
- L'indépendance
- L'approche fondée sur la preuve
- L'approche par les risques

Un audit réalisé selon ces principes représente « *un outil efficace et fiable sur lequel la direction peut s'appuyer pour gérer ses politiques et contrôles en fournissant des informations à partir desquelles l'organisme peut agir pour améliorer ses performances.* ».

Les audits s'inscrivent dans le cadre de la démarche d'amélioration continue de la qualité. La conduite des audits a pour objectifs de :

- Contrôler la conformité du domaine audité aux exigences de l'entreprise (contrat, cahier des charges, spécifications, procédures locales et procédures du groupe, …) et aux exigences réglementaires applicables ;
- Vérifier que les politiques et procédures locales sont connues, comprises et appliquées par les personnes concernées ;
- S'assurer que le SMQ est mis en œuvre et entretenu afin de satisfaire les objectifs qualités définis.

Le but principal d'un audit qualité est d'identifier les dérives de processus pour y pallier ainsi que les pistes d'amélioration adaptées afin de gagner en simplification et agilité. C'est donc un outil d'amélioration continue destiné à renforcer la maîtrise des processus et faire évoluer le SMQ.

En complément des objectifs précédemment cités, l'audit présente des intérêts divers :

- Explorer des cas pratiques, sélectionnés via l'échantillonnage, afin de déployer la méthode utilisée et ainsi éclaircir d'éventuelles zones d'ombre qui persistent sur les pratiques ;
- Effectuer une revue périodique des processus afin de vérifier qu'ils évoluent en prenant en compte les actions correctives nécessaires ainsi que les évolutions réglementaires relatives ;
- Effectuer une étude comparative de différents opérateurs afin de bénéficier d'un « *benchmark* »
- Avoir un état des lieux détaillé d'une activité afin de préparer une inspection, la fusion avec une autre entité, la réorganisation des activités au sein de l'entreprise ou un changement de collaborateur ;
- Dialoguer avec un prestataire et ainsi comprendre des zones d'ombres concernant les pratiques ou la structuration de l'entreprise (groupe) et maintenir des bonnes relations pour pérenniser le partenariat.

Au sein d'une relation « client-fournisseur », c'est en se représentant l'intérêt que représente l'audit que chacune des parties prenantes permettra d'en faire une pratique profitable. En effet, lorsque l'exercice aboutit à des constats appropriés, cela est l'occasion de proposer un système de management adapté à la taille de l'entreprise et aux enjeux des activités réalisées.

Au-delà d'être un outil désormais incontournable d'un système de management de la qualité d'une structure, l'audit est un attendu des référentiels opposables aux établissements pharmaceutiques. En effet, nous y retrouvons des exigences concernant la réalisation d'auto-inspections ainsi que des mentions relatives aux audits de prestataires comme nous l'avons vu au sein de la première partie de ce travail. La tenue d'audit est donc un élément susceptible d'être vérifié lors des inspections menées par l'ANSM.

B. Les différents audits

1. Classification des audits selon la relation auditeur-audité (59)

Une classification est présente au sein de la norme NF EN ISO 19011:2018 et permet de regrouper les différentes situations d'évaluation possibles selon la relation auditeur-audité en trois catégories

Audit de première partie	Audit de seconde partie	Audit de tierce partie
Audit interne	Audit des prestataires externes	Audit en vue d'une certification et/ ou d'une accréditation
	Audit d'autres parties intéressées externes	Audit à des fins légales, réglementaires et similaires

Figure 14 : Les différents types d'audits présentés dans la norme NF EN ISO 19011:2018 (59)

a) L'audit de première partie

L'audit de première partie correspond à l'auto-inspection. Il s'agit de l'audit d'une ou plusieurs activités par un ou plusieurs auditeurs de l'établissement audité ou diligentés par l'établissement audité.

Le terme « *audit interne* » est parfois utilisé pour désigner tantôt l'auto-inspection, cependant il est parfois utilisé pour qualifier l'« audit de groupe », qui correspond à l'audit d'un établissement par un ou plusieurs auditeurs appartenant au même groupe de sociétés.

Par ailleurs, on retrouve notamment l'utilisation du terme « audit interne » au sein des référentiels pharmaceutiques où il désigne alors l'auto-inspection telle que définie au sein des BPF qui y consacre notamment le chapitre 9 de la partie I. (60)

L'audit de première partie constitue un outil d'amélioration continue indispensable au sein du système de management de la qualité d'une entreprise. Il permet en effet de vérifier la mise en œuvre des différentes activités afin de définir des actions permettant d'améliorer les processus.

b) L'audit de seconde partie

L'audit de seconde partie est un audit externe réalisé auprès d'un prestataire au sein d'une relation contractuelle prestataire-donneur d'ordres. L'audit est alors conduit par un ou plusieurs auditeurs du donneur d'ordres ou diligentés par le donneur d'ordres (auditeur externe) afin de s'assurer de la conformité du système de management du prestataire.

c) L'audit de tierce partie

L'audit de tierce partie est l'audit réalisé par un organisme indépendant en vue d'une certification ou par une autorité compétente. Ce terme peut alors désigner :

- L'audit de certification qui est un audit réalisé par un organisme accrédité par une autorité de tutelle ;

- L'inspection qui est l'audit d'un établissement réalisé par une autorité de tutelle ;

L'organisme réalisant l'audit est indépendant, il n'a pas d'intérêt à l'égard de l'entreprise.

2. Distinction contextuelle

Au sein d'une relation de prestation, l'audit peut intervenir dans différents contextes qui nous permettent de dégager plusieurs termes relatifs à l'audit.

Bien que plus rares, le vocable décrit ci-dessous, ou des termes équivalents, peuvent également être utilisés pour les audits de première partie ainsi que certains audits de tierce partie.

a) L'audit initial ou audit de qualification

Il s'agit du premier audit du prestataire réalisé sur ordre du donneur d'ordres. Il a vocation d'attester de la capacité du prestataire à effectuer les activités prévues dans le cadre de l'externalisation.

Ainsi, lorsque le prestataire est sélectionné à l'issue de cet audit, on peut parler d'audit de qualification.

b) L'audit de routine ou audit de surveillance

Il désigne l'audit qui est planifié régulièrement, qui suit une certaine périodicité en fonction du risque associé aux activités concernées.

c) L'audit pour cause

Ce type d'audit survient dans le cadre d'un dispositif particulier suite à la détection d'une anomalie lors d'un précédent audit ou en une autre occasion.

3. Distinction selon les modalités de réalisation

A côté de cette distinction contextuelle, nous pouvons également distinguer différentes modalités de réalisation de ces évaluations et ainsi distinguer 3 catégories d'audit.

a) L'audit sur site

C'est la modalité d'audit utilisée par défaut, qui est le plus souvent désignée lorsque le terme « audit » est utilisé.

Il implique que les auditeurs se rendent sur le lieu de réalisation de l'activité soumise à l'audit et interagissent avec les personnes auditées en « face à face ».

b) L'audit à distance ou audit virtuel

Il s'agit de l'audit pour lequel une solution électronique (vidéoconférence le plus souvent) est mise en œuvre pour réaliser l'audit.

Il est notamment utilisé lorsque l'audit sur site n'est pas possible ou n'est pas souhaité. Il s'est particulièrement démocratisé à l'occasion des restrictions de déplacements et règles de distanciation sociales liées à la pandémie de COVID-19. En effet, de nombreux audits qui étaient planifiés et prévus sur site n'ont pas pu être réalisés en raison du risque sanitaire important que représentait la visite d'auditeurs. Au vu de la durée des mesures sanitaires et des politiques d'entreprises relatives à cette pandémie, l'audit à distance a permis d'adapter les pratiques afin de réaliser les audits prévus et ne pouvant être reportés à plus tard sans visibilité sur la fin des restrictions sanitaires.

Cependant, il est important d'apprécier le risque relatif à l'activité et d'analyser l'impact de la réalisation d'un audit en distanciel sur l'évaluation des activités pour ainsi justifier de sa faisabilité. L'impact de ce mode d'évaluation peut en effet être jugé acceptable du fait de certains critères, qu'ils soient intrinsèques à l'utilisation des TIC (Technologies de l'Information et de la Communication) ou spécifiques à la prestation concernée.

La ligne directrice concernant les audits à distance de l'ISO 9001 Auditing Practices Group, publiée en avril 2020, nous renseigne à ce sujet. (61) Elle récapitule les principaux éléments pouvant compromettre la tenue d'un audit à distance afin de les prendre en compte pour une analyse de risque :

- **La confidentialité, sécurité et protection des données** (CSPD) : en cas d'utilisation d'un outil de visioconférence, il est nécessaire que celui-ci garantisse la confidentialité des données. Dans un contexte professionnel, on préférera un logiciel qui ne réutilise pas les données collectées et avec lequel les communications sont chiffrées de bout en bout. De plus, il est important que l'auditeur s'engage à respecter la confidentialité des données concernant les informations portées à sa connaissance.
- **La stabilité de la connexion internet des participants (audités et auditeurs)** : la connexion internet des différents participants, que ceux-ci soient connectés depuis leurs bureaux ou en télétravail, doit permettre des interactions fluides lors de l'audit.
- **L'accès aux enregistrements nécessaires (logiciels, bases de données, dossiers, …)** : l'utilisation d'une TIC doit permettre à l'auditeur d'accéder aux différents documents et enregistrements nécessaires pour assurer l'évaluation des activités.
- **La possibilité d'avoir des images des opérations auditées** : lorsque l'audit concerne des activités opérationnelles, il est préférable d'observer la réalisation des opérations et d'interviewer les personnes réalisant les tâches. On favorise donc l'utilisation d'une TIC permettant une captation vidéo synchrone afin que l'auditeur puisse constater les pratiques.

- **La disponibilité des parties prenantes :** La technologie doit permettre de contacter les personnes concernées en temps voulu, que celles-ci soient présentes sur leur lieu de travail ou également connectées depuis leur domicile.
- **La tenue des opérations auditées** : en cas d'audit de processus opérationnels, il est nécessaire de pouvoir auditer les opérations sous-traitées ou des opérations réalisées selon des conditions équivalentes.
- **La complexité de l'activité concernée** : pour les opérations pharmaceutiques on peut prendre en compte les facteurs de risque tels que la nature de la prestation (présence de produits de l'entreprise sur le site du prestataire) ou l'historique de la relation avec le prestataire (conclusion de l'audit précédent).

	FEASIBILITY AND RISK ANALYSIS FOR REMOTE AUDITS
1.	**Confidentiality, Security and Data Protection (CSDP)**
	Ensure agreement between auditor and auditee about CSDP issues. Document any arrangements to ensure them.
2.	**Use of ICT**
	There is a stable connection with good online connection quality
	The ICT allows access to relevant documented information including software, databases, records, etc.
	It is possible to make the authentication/identification of interviewed people preferably with image
	If observation of facilities, processes, activities, etc, is relevant to achieve audit objectives, it is possible to access them by video
3.	**People in the organization**
	It is possible to access and interview people relevant for the QMS
4.	**Operations**
	If the organization is not operating regularly, due to contingency situations, the processes/activities being performed are representative and allow fulfilment of the audit objectives
5	**Complexity of the organization and Audit Type**
	In case of complex organizations, processes, or products and services and where the objectives of the audit type require full assessment of the standard and wider sampling (e.g. initial assessment or reassessment) a careful analysis of feasibility of remote audits to fully evaluate the organization conformity to all requirements should be performed.
6	**Conclusions**
	The audit objectives can be attained with the remote audit - proceed to remote audit
	The audit objectives can be achieved partially - a remote audit may be done partially and later complemented with a on site audit
	The audit objectives cannot be attained via remote audit
7	**Validate risk analysis with audit program manager**

Figure 15 : Les éléments constituants un risque pour la tenue d'un audit à distance identifiés dans la ligne directrice concernant les audits à distance de l'ISO 9001 Auditing Practices Group (61)

Par ailleurs, à l'occasion de la crise sanitaire du COVID-19 et afin d'aider les établissements pharmaceutiques, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a mis à jour ses directives sur les attentes réglementaires dans le contexte de la pandémie de COVID-19 ainsi que les questions et réponses associées (62) pour y intégrer des indications sur la réalisation d'audit à distance. Ces documents laissent la possibilité d'adapter les modalités d'audit selon le risque que représente l'activité en cas d'impossibilité de réaliser un audit sur site. On y retrouve notamment l'alternative de l'« audit documentaire » pour certaines activités ou bien la nécessité d'inclure une interview du personnel et une

revue des enregistrements voire une observation des opérations pour d'autres activités plus critiques comme la production d'API.

Dans le cas où l'analyse d'impact conclut à la nécessité de procéder à un audit du site d'activité du fait de la complexité des activités, il est en effet possible de prendre toutes les dispositions nécessaires pour évaluer les activités en cas de contexte restrictif.

A l'occasion des restrictions de déplacements de la pandémie de COVID-19, certaines entreprises se sont adaptées à la situation et ont mis en œuvre diverses solutions afin de compenser l'absence des auditeurs sur site telles que des outils de visioconférence, des intranets, la tenue de visites virtuelles des lieux avec caméra embarquée, …

A l'heure actuelle, la pratique montre que la réalisation d'audits à distance subsiste malgré la levée des restrictions sanitaires. Lorsque sa pratique est jugée acceptable, c'est une façon de mettre à profit les adaptations faites à l'occasion de la crise et d'inclure les outils digitaux présentant un avantage.

Les risques et opportunités de l'audit à distance ont fait l'objet d'un intérêt spécifique à l'occasion de la crise sanitaire, on retrouve par exemple une analyse des différentes technologies envisageables lors d'un audit à distance au sein de la ligne directrice concernant les audits à distance de l'ISO 9001 Auditing Practices Group. (61)

Information and Communication Technology (ICT)	Potential Use	Risks	Opportunities
Video call (synchronous) (e.g.: Skype, WebEx, ZOOM, Hangouts)	Conducting Interviews Guided site tours	Security and confidentiality violations; Differences in time zones; Authentication of the person; Low Quality of communication; The possibility to observe the organization in a more autonomous and free way is weakned as the auditor does not command the camera The possibility to observe reactions from several auditess to communication may be weaker	Interview with relevant personnel working remotely, e.g. home office, project teams in design and development; Opening closing meeting in multisite audits; Remote site/activities where physical observation is not critical; Travel time/costs reduction and associated environmental impacts; Greater geographical range
	Documentary review with auditee participation	Security and confidentiality violations; Potential difficulty in responding to documentation requests; Increased time required (potentially time-consuming process); Potential data manipulation; Interaction with auditees may be weakened Diminished quality of information collected	Document reviews where site travel is not feasible, e.g. first stage audits where site visit is not critical to the achievement of objectives and time/travel constraints exist; Multi-site - good for remote sites where site visit can be skipped or where annual visits within the audit program are not necessary, but some follow up is needed; Travel time/costs reduction and associated environmental impacts
Surveys, Applications	Filling out checklists and questionnaires	Guarantee of authenticity; Need to pre-develop checklist and possibly prepare respondent to answer them, which increases costs	Better knowledge of the organization, applicable at preparation stage of the audit; Allows to prepare audit work, which needs to be verified during the audit by gathering other evidence; Allows the organization to prepare to the onsite visit
Document and data review (asynchronous) (e.g.: web document review)	Viewing records, procedures, workflows, monitors, etc.	Security and confidentiality; Procedural difficulty in document viewing (e.g. accessing remotely and navigating in the organization website); Increased time required (potentially time consuming process); Potential data manipulation; Lack of interaction with the auditees does not allow clarification of issues; Transparency - Auditee loses perception of what is being audited and the sample	Eases organization and allows for a more flexible use of time by the audit team; Allows for better, more independent from the auditee and deeper exploration of information; Possibility of integrating expertise that would not be able to travel to the site; Provides good basis for understanding the organization's QMS, and potentially provides audit trails that the auditor may utilize during interviews.
Video (synchronous) (e.g.: drone, live stream)	Monitoring of remote or high risk work; Guided site visit; Ability to view high risk processes or operations Witnessing running processes	Risks inherent in the use and presence of equipment; e.g. drone drop, use of equipment, unfavourable weather conditions; Quality of image; Full appreciation of the site, equipment and conditions Veracity of the data	Easy monitoring of high risk tasks; Increased sampling; Ideal for auditing activities where the safety requirements do not allow the presence of the audit team, or to observe places and facilities where the ratio travel time versus audit time is high; Good for complementing field visits in outdoor activities (e.g. forest and agricultural sites, mining)
Video (asynchronous) (e.g.: surveillance camera, video recordings purposely taken for audit)	Monitoring of activities that are not ongoing at the time of the audit; Process videos; Call center voice recordings. Recorded training webinars	Security and confidentiality; Quality of image; Full appreciation of the site, equipment and conditions Veracity of the data	Higher profitability (possibility of selecting only the moments of interest of the video); Possibility of observing places, hard to reach facilities and improving sampling If the electronic record contains sensitive data that CSDP criteria considers not elegible for remote auditing, the auditor should consider reassigning that record review for onsite audit.

Figure 16 : Analyse des différentes technologies envisageables lors d'un audit à distance (61)

c) L'« audit documentaire » ou « questionnaire qualité à valeur d'audit »

L'évaluation peut prendre une autre forme, elle peut être basée sur la revue de la documentation d'un prestataire ainsi que d'un questionnaire préparé en avance et auquel l'auditeur répond avant qu'une revue soit effectuée par l'auditeur. Le formulaire peut alors être composé de diverses questions générales concernant le système de management de la qualité en place ainsi que des questions plus spécifiques concernant l'activité auditée.

Il s'agit d'une évaluation par écrit, cette démarche peut être complétée par un accompagnement de l'audité afin de le guider dans la bonne compréhension des questions. De plus, il peut être nécessaire de solliciter le prestataire après l'envoi du fichier complété, lorsque des éléments complémentaires sont requis pour l'évaluation.

Cette modalité d'audit est notamment utilisée lorsque le niveau de risque le permet, nous pouvons ainsi envisager son utilisation pour une activité ayant fait l'objet d'un audit récent avec un résultat satisfaisant ou bien pour un prestataire à niveau de risque faible. De plus, l'acceptabilité des réponses apportées par l'audité est à analyser au regard des enjeux de l'activité ou de la prestation.

d) Comparatif des différentes modalités d'audit

Ces divers formats offrent des possibilités différentes concernant la revue des processus.

En effet, la distance physique ainsi que les possibilités laissées par la méthode d'audit ont une incidence sur la spontanéité des échanges, la consultation des documents, l'exhaustivité des réponses apportées.

Le tableau ci-dessous compare les modalités précédemment décrites selon diverses considérations (technique, communication et organisation) explicitées par différents critères.

	Audit sur site	**Audit à distance**	**Audit documentaire**
TECHNIQUE			
Questions/réponses sur les processus en place (SMQ, gestion du personnel, contrôle qualité, sécurité des données, relation clients, …)	Formulation des questions/réponses à l'oral avec une possibilité d'adapter extemporanément les questions selon les réponses apportées.		Questions définies et rédigées avant la réponse de l'audité. Un délai est laissé à l'audité qui peut élaborer la réponse. Il est possible de demander un complément d'information si besoin.
Présentation de l'activité de l'entreprise	Une présentation peut être faite et l'auditeur peut demander des compléments d'information immédiatement ou lors de la suite de l'audit si besoin pour sa compréhension.		Un support de présentation ou des éléments spécifiques peuvent être demandés à l'audité (organigramme, turn-over, certification, relation « mère-filiale », …). Il est possible de demander un complément d'information si besoin.
Consultation des documents	Possibilité de consulter des enregistrements papier présents sur site ainsi que les documents en version électronique sur	Partage d'écran possible afin de consulter les documents en version électronique sur demande de l'auditeur.	La consultation de documents est possible uniquement après réception de fichiers, il est donc nécessaire de demander l'envoi des

	demande de l'auditeur.	La visualisation d'enregistrements papiers peut également se faire si une solution technique adaptée est mise en place (numérisation du document ou retransmission via une caméra).	documents souhaités.
Interview du personnel	Possibilité de choisir un membre du personnel présent sur site lors de l'audit pour l'interviewer sur ses activités. Configuration « face à face » favorisant les échanges spontanés entre l'auditeur et un ou plusieurs audité(s).	Possibilité d'organiser une interview de personnel sur le poste de travail ou non. Les échanges sont alors réalisés à distance et des interactions non-verbales avec une personne se trouvant avec la personne interviewée peuvent exister sans être visibles par l'auditeur.	Interview du personnel impossible.
Visite du site	Configuration favorable à une visite guidée du site audité afin d'observer les installations et les opérations.	Possibilité d'organiser une visite du site synchrone ou asynchrone selon la technologie utilisée. Cela permet d'observer les installations et les opérations mais il est plus difficile de se représenter l'environnement pour l'auditeur. De plus, les images visualisées peuvent être orientées afin de mettre en avant ou dissimuler certains éléments.	Une visite du site et une observation des opérations sont impossibles.
COMMUNICATION			
Spontanéité des échanges	Configuration « face à face » favorisant les échanges spontanés entre l'auditeur et un ou plusieurs audité(s).	Interactions plus ou moins fluides et spontanées selon la maîtrise des outils informatiques, les fonctionnalités de l'outil, la performance du réseau internet ou les dispositions de l'audité.	Les réponses apportées peuvent faire l'objet d'une longue réflexion avant rédaction influençant la tournure utilisée. Les questions peuvent même être à l'origine de changements internes avant rédaction et envoi des réponses.

Communication non-verbale	Observation du langage corporel possible.	Difficultés possibles pour observer le langage corporel via la caméra (cadrage utilisé, fenêtre de partage d'écran occupant la quasi-totalité de la fenêtre). De plus, la concentration peut être plus difficile via ce moyen de communication, influençant ainsi le comportement des personnes auditées et les capacités d'analyse de l'auditeur.	Communication non-verbale non présente.
ORGANISATION			
Intervenants	Limitation du nombre de participants simultanés selon les dispositions de l'audit (taille de la salle), nécessitant d'organiser les thèmes et les interventions associées (adaptation du planning possible). Sollicitation de personne(s) supplémentaires présente(s) sur site facilitée.	Possibilité de connexion d'un nombre important de personnes afin d'être en capacité de répondre au maximum de questions selon les champs d'action des différentes personnes. Intervention de personnes non prévues possible via un partage du lien d'invitation à l'audit.	L'entreprise auditée s'organise concernant les personnes apportant les réponses et un interlocuteur dédié est en relation avec l'entreprise auditrice.
Logistique	Nécessite de prévoir une salle adaptée (superficie, matériel à disposition, …) ainsi que la réservation des moyens de transport, du repas et du logement si nécessaire.	Implique de prévoir un lien de connexion à la plateforme choisie et d'envoyer les invitations aux personnes impliquées.	Il est important de définir une date d'envoi et un délai de réponse compatible avec la disponibilité des personnes impliquées afin de faciliter le processus.
Déplacement	Potentiellement soumis à des contraintes : imprévus concernant les moyens de transport, restrictions de déplacement, obtention d'un visa, …	Solution adaptable selon les possibilités de déplacement (connexion à la visioconférence depuis le lieu d'habitation ou depuis les bureaux)	Aucun déplacement nécessaire pour ce type d'audit.
Cout	Certains éléments peuvent s'avérer coûteux	Le matériel et les outils informatiques nécessaires constituent	Ne demande aucun coût particulier (en

	(déplacements, logement, restauration, …).	un investissement utile pour diverses situations.	dehors du temps de travail nécessaire).
Temps	Nécessite du temps pour l'organisation de l'audit, pour la rédaction du rapport d'audit ainsi que pour le déplacement si nécessaire (audit sur site).		Nécessite du temps pour établir le questionnaire, préciser les demandes ou solliciter des informations complémentaires ainsi que pour la rédaction des réponses. Il est également nécessaire de prévoir un temps dédié pour la revue des réponses apportées par le prestataire.

Tableau 16 : Tableau comparatif des 3 types d'audit selon diverses considérations (technique, communication et organisation) explicitées par différents critères

C. La méthodologie

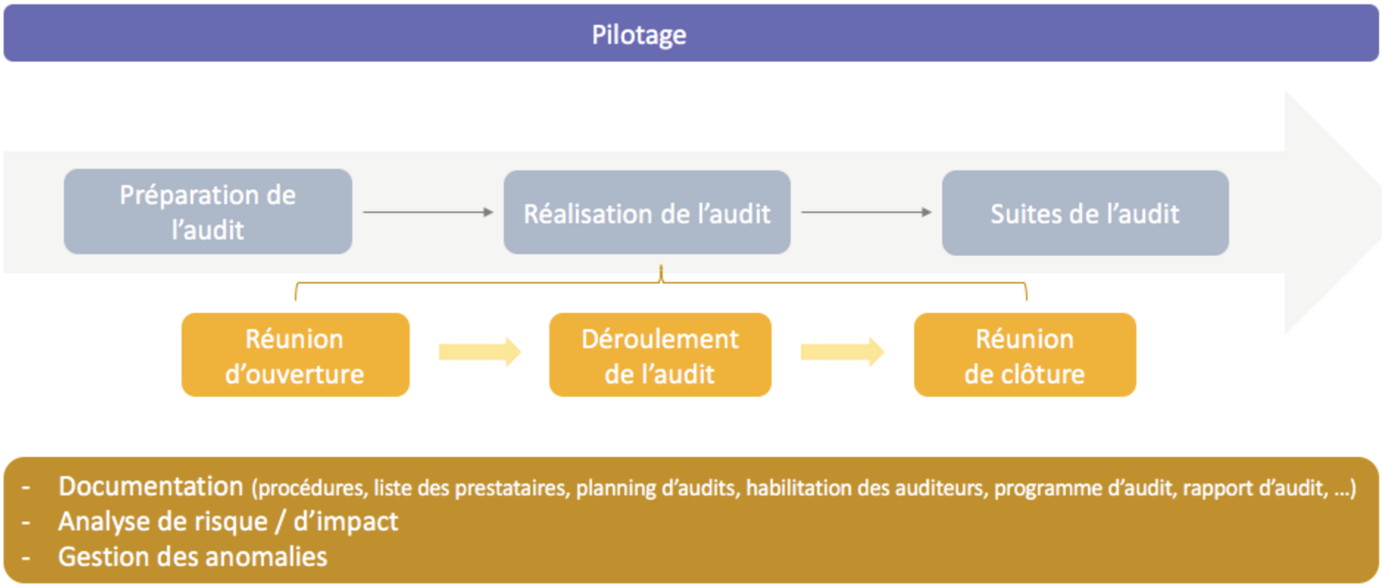


Figure 17: Représentation schématique de la méthodologie générale utilisée pour la réalisation d'un audit

1. La préparation

La phase de préparation de l'audit du prestataire commence une fois l'audit planifié c'est-à-dire intégré dans un « planning prévisionnel d'audits » tel que décrit précédemment. Différentes étapes rythment la préparation de l'audit pour l'auditeur et peuvent être réalisées selon les délais prédéfinis ou non.

a) *Établir le contact avec les audités*

Tout d'abord, afin d'introduire l'audit au prestataire concerné, il convient que le donneur d'ordres prévienne le prestataire de la volonté de réaliser un audit en donnant une explication sur le contexte (audit de qualification, audit de routine ou audit pour cause).

Cette notification peut alors être l'occasion de présenter les auditeurs qui seront les interlocuteurs pour l'organisation de l'audit, qu'ils soient internes à l'entreprise donneuse d'ordres ou diligentés par celle-ci. Ensuite, il est nécessaire de faire valider une date par l'ensemble des participants (les interlocuteurs pertinents chez le prestataire, les auditeurs ainsi que l'expert métier si applicable) afin de prévoir la logistique relative à l'audit (transport, repas, matériel, lien d'invitation à la visioconférence, …)

Pour certains audits, il peut également être nécessaire de préciser les disponibilités de certains interlocuteurs afin de les prendre en compte pour l'élaboration du programme d'audit.

Par ailleurs, pour des raisons pratiques, il est utile de relever les numéros de téléphone des interlocuteurs ainsi que le plan d'accès au site audité si nécessaire.

b) *Préparer le programme d'audit (ou « planning/plan/agenda » d'audit)*

L'objectif de ce document est de définir le déroulé prévisionnel de l'audit. Ce document est synthétique, il inclut les thèmes audités et les points clés relatifs qui seront vérifiés ainsi que les temps forts de l'audit (réunions d'ouverture et de clôture, visite des locaux, interviews du personnel concerné, pauses, …). Pour chaque élément, il est intéressant d'indiquer une durée prévisionnelle.

De plus, le programme inclut généralement les éléments suivants :

- Les objectifs de l'audit ;
- Le périmètre d'audit ;
- Le type d'audit ;
- La durée et les dates de l'audit
- La localisation de l'audit ;
- Les critères d'audit ;
- La constitution de l'équipes d'audit ;
- Le contact du prestataire audité ;
- Les processus de traitement des questions relatives à la confidentialité, à la sûreté des informations, à la santé et à la sécurité, et autres sujets similaires.

Afin de déterminer les éléments qui seront évalués lors de l'audit, il est nécessaire de comprendre le périmètre de la prestation. Pour cela, il peut être bénéfique de relire le contrat et le cahier des charges ainsi que les précédents rapport d'audit si applicables et de prévoir un temps d'échange avec l'expert métier qui sera en mesure de fournir des précisions sur la prestation fournie ou attendue.

L'auditeur principal, qui peut être un collaborateur interne à l'entreprise donneuse d'ordres ou diligenté par celle-ci, est généralement responsable de ce programme d'audit. Il se charge alors de rédiger le document et de le proposer aux autres parties prenantes de l'équipe d'audit.

Ce programme d'audit est envoyé au prestataire en amont de l'audit afin que celui-ci puisse se préparer. Dans la pratique, le délai d'envoi du document varie entre 1 mois et 2 semaines avant la date de réalisation de l'audit.

Il convient de demander à l'audité un retour concernant le programme prévisionnel ; il peut alors demander des modifications ou l'approuver puis le diffuser aux personnes concernées.

c) *Revoir la documentation applicable*

Les constats effectués lors de l'audit sont mis au regard des exigences opposables relatives à l'activité évaluée que l'on appelle les « standards d'évaluation » ou « critères d'audit ». Il s'agit alors de connaître les éléments attendus ; une revue voire une prise de connaissance de la documentation applicable peut alors être effectuée en amont de l'audit.

Ces critères d'audit peuvent être catégorisées en :

- Critères d'audit externes : les guides de bonnes pratiques, les lignes directrices de l'ANSM, le code de la santé publique, le règlement général sur la protection des données, le référentiel de la HAS, …
- Critères d'audit internes : les cahiers des charges signés par le prestataire ou les procédures en place dans la structure audité, … Ces documents sont parfois envoyés par l'audité en amont de l'audit.

Par ailleurs, d'autres éléments peuvent aider à évaluer les activités lors d'un audit :

- Les informations recueillies dans le cadre de la veille réglementaire. Par exemple, les compte-rendus diffusé par l'ANSM (45) à la suite des réunions des comités d'interface organisées avec les industriels, le guide pratique de l'exploitant proposé par le LEEM (63), les informations partagées lors des réunions des groupes de travail tel que celui de l'Association Française des Affaires Réglementaires (AFAR) ;
- Les guides édités par la Convention sur l'inspection pharmaceutique et programme de coopération en matière d'inspection pharmaceutique (PIC/S pour *Pharmaceutical inspection convention and pharmaceutical inspection co-operation scheme*). Le PIC/S est un accord informel entre les autorités compétentes en matière de médicaments à usage humain et à usage vétérinaire. Il compte à ce jour 54 autorités membres de 52 États et travaille à la reconnaissance mutuelle des rapports d'inspection entre ses membres. Le PIC/S a pour objectif de former les inspecteurs des différentes autorités afin d'harmoniser les pratiques d'inspection. (64) A cet effet, il édite une documentation à destination des inspecteurs et des industries de la santé permettant d'orienter les pratiques sur les BPF. (65) Parmi ces documents, on retrouve

notamment des « Aide mémoire » qui regroupent les éléments à vérifier afin d'inspecter un processus donné. Cela peut donc être utile lors de la préparation d'un audit soumis aux BPF.

d) Préparer le déroulé

Lorsque le programme d'audit a été validé et que le temps prévu pour la préparation de l'audit le permet, il est possible de préparer une liste des vérifications à effectuer (« *check-list* ») ou tout autre support permettant de colliger les points clés à vérifier. Cela permet de passer en revue la conformité aux différentes exigences d'un processus. Certaines entreprises ont intégré ce type de « *check-list* » au sein du système documentaire pour les prestations qui nécessitent des vérifications techniques prédéfinies.

D'un point de vue pratique, il est également possible d'anticiper le rapport d'audit en préparant un modèle pré-rempli avec les informations disponibles et les différents éléments supposés être revus lors de l'audit.

Par ailleurs, si une équipe de plusieurs auditeurs est prévue, il est important de définir les rôles au sein de l'équipe. En amont de l'audit, des échanges entre auditeurs, expert métier, observateur s'il y a lieu, peuvent être organisés pour préciser les personnes responsables de la prise de note, l'interview du personnel ou pour se répartir les questions par thème.

2. Le déroulé de l'audit

L'audit se décompose en 3 phases :

- La réunion d'ouverture ;
- La phase d'audit à proprement parler ;
- La réunion de clôture.

a) La réunion d'ouverture

Il s'agit d'un temps dédié en début d'audit pendant lequel l'auditeur principal rappelle quelques éléments tels que l'objectif de l'audit, le cadre de l'audit ainsi que le périmètre des activités évaluées.

C'est également l'occasion de présenter l'équipe d'audit et les personnes de l'entreprise auditée présentes, un « tour de table » est ainsi réalisé afin que chaque personne donne son nom ainsi que son rôle.

Cette réunion regroupe les principaux interlocuteurs et permet donc de confirmer des éléments d'organisation :

- Le déroulé de l'audit : le programme d'audit est validé une nouvelle fois, on peut demander si des ajustements sont nécessaires pour certains thèmes.

- La gestion du repas ainsi que du transport en fin d'audit : les contraintes relatives à ces éléments influent sur les horaires de l'audit.

Il est d'usage de profiter de cette introduction pour préciser que des observations seront faites au fil de l'audit, que l'audit se base sur un échantillonnage du système qualité et qu'il s'agit d'un temps d'échange lors duquel la discussion est possible entre les différentes parties.

De plus, il permet d'initier la démarche d'audit par la présentation de l'entreprise et des changements récemment intervenus.

b) *La phase d'audit à proprement parler*

L'audit doit se baser sur le programme en respectant les horaires et les modalités définies à l'avance tout en s'adaptant aux imprévus pouvant survenir.

Cette phase consiste à analyser les différentes activités pour récolter des preuves afin d'établir les constats d'audit. Les preuves récoltées peuvent avoir diverses origines :

- Le questionnement à propos des systèmes qualités par les différents auditeurs ;
- L'échantillonnage : procédures et modes opératoires, enregistrements, cahier des charges, fiches de postes, prises de connaissance, gestion des accès, …
- La visite des locaux ;
- L'interview du personnel ;
- L'observation des opérations.

Il est donc indispensable de collecter les constatations de non-conformité, les axes d'amélioration ainsi que les références des éléments de preuves correspondant. Pour cela, une prise de note doit être effectuée tout au long de l'audit avec pour objectif de rédiger le rapport.

Au fil de l'audit, des opérations peuvent sembler non conformes, il est alors nécessaire d'échanger avec l'audité pour les clarifier. Il convient de ne jamais anticiper une non-conformité et de comprendre clairement les pratiques avant de formuler une observation (axes d'amélioration, observation mineure, observation majeure, observation critique) avec objectivité et assertivité. Pour cela il est possible de reformuler le constat effectué à la suite des échanges, puis le mettre au regard des exigences réglementaires avant d'expliciter les risques associés à la non-conformité relevée.

c) *La réunion de clôture*

La réunion de clôture, qui se déroule à l'issue d'une période de préparation, est l'occasion de remercier les personnes auditées et de donner la conclusion générale de l'audit et les points forts qui ont été soulevés durant l'audit.

C’est un temps fort de l’audit car il permet de restituer, de façon exhaustive, les observations de l’audit avant la rédaction du rapport d’audit. Cela permet d’échanger avec l’audité pour confirmer les constats effectués et éventuellement discuter des actions à mettre en place afin d’y répondre.

Ce moment est également l’occasion de préciser les suites de l’audit, c’est à dire s’engager sur le délai de revue des observations entre auditeurs pour attribuer une criticité et un résultat d’audit et de se mettre d’accord sur les délais d’envoi du rapport d’audit et de réception du plan d’action.

3. La rédaction du rapport d’audit

A la suite de l’audit, l’auditeur principal rédige un rapport d’audit en coordination avec les autres auditeurs. Celui-ci contient de nombreuses informations détaillées ci-dessous :

1. Les informations générales liées à la tenue de l’audit qui apparaissaient déjà dans le programme d’audit :
    - Le type d’audit réalisé (audit initial/de qualification, audit de routine/surveillance ou audit pour cause) ;
    - Le nom de l’entreprise auditée ;
    - L’adresse du site audité ainsi que les modalités d’audit (sur site ou à distance) ;
    - La ou les date(s) de l’audit ;
    - L’objectif de l’audit ;
    - Le périmètre de l’audit ;
    - Les processus ou systèmes évalués ;
    - Les standards d’évaluation/critères d’audit ;
    - Les auditeurs et leurs rôles ;
    - Les personnes auditées et leurs rôles.
2. La conclusion sur la conformité des processus et systèmes audités. Elle peut être exprimée sous forme de résultat général de l’audit qui peut être :
    - Satisfaisant
    - Satisfaisant sous conditions
    - Non satisfaisant

Des critères peuvent être définis pour standardiser l'attribution du résultat en fonction des observations relevées et ainsi aider dans la détermination de la conclusion :

Résultat de l'audit	**Critères d'évaluation**
Audit non satisfaisant	- 1 observation ou plus est classée critique ; - Et il y a la preuve d'une non-conformité critique qui pourrait avoir des conséquences sérieuses sur la qualité du produit, la sécurité du patient et/ou sur la conformité aux réglementations applicables.
Audit satisfaisant sous conditions	- Il n'y a pas d'observation critique, 3 observations majeures ou plus sont enregistrés lors de l'audit ; - Et il est constaté une anomalie pouvant avoir un effet modéré sur la qualité du produit, la sécurité du patient et/ou la conformité aux réglementations applicables ; - Et que cette anomalie peut être adressée par des actions correctives.
Audit satisfaisant	Dans les autres cas que ceux cités ci-dessus.

Tableau 17 : Exemple de tableau d'attribution d'un résultat d'audit selon les critères d'évaluation

La décision appartient aux auditeurs et se base sur les critères préalablement cités. Cependant, en raison des enjeux de la prestation et de la multiplicité des facteurs pour conclure sur le résultat de l'audit, la décision peut être discutée par les différents acteurs de l'équipe d'audit. Cela permet de prendre en compte l'ensemble des critères de décision et la relation avec le prestataire dans sa globalité.

3. Une présentation générale de l'entreprise auditée :
    - Produits/services/activités fournis par le site ;
    - Historique de la relation / changements depuis le dernier audit ;
    - Structure générale (organigramme et relation « mère-filiale ») ;
    - …
4. Un historique des inspections et certifications de l'audité (si applicable).
5. Un rappel du dernier audit (si applicable) avec une conclusion concernant la vérification de l'implémentation des CAPAs de l'audit précédent.
6. Une précision des délais laissés pour l'envoi du plan d'action.
7. Une description sur le déroulé de l'audit. Cette partie est plus ou moins détaillée selon les attentes de l'établissement donneur d'ordres. Il convient de préciser si l'intégralité des points prévus au programme ont pu faire l'objet d'une vérification, cela permet de reprogrammer un prochain audit si cela est nécessaire.

8. Les documents revus lors de l'audit. Ils sont listés avec leurs titres, références, dates de révision/d'applicabilité.

9. Les observations relevées lors de l'audit, que l'on classe en plusieurs niveaux par rapport aux critères suivants :
    - A l'impact réglementaire ;
    - Au risque induit pour le patient ou la santé publique ;
    - Au risque de distribuer des médicaments falsifiés ;
    - La récurrence de la déviation par rapport à un audit précédent.

    Ainsi il est possible de classifier les observations. Les termes couramment utilisés sont « observation critique », « observation majeure », « observation mineure ou autre observation » ainsi que « commentaire ou axe d'amélioration ».

    Le PIC/S a édité un guide sur la classification des non-conformités aux GMP « PIC/S guidance on classification of GMP deficiencies » (66) qui fournit une définition de chaque criticité, des logigrammes d'aide à la détermination du niveau de criticité ainsi qu'une liste non exhaustive d'exemples pour chaque criticité. Ce document peut nous guider dans l'établissement des différents niveaux de criticité :

Criticité	**Critère de classification**
Observation critique	Toute déviation par rapport aux référentiels opposables, qui représente un risque significatif pour le patient ou la santé publique ou accroître celui de distribuer des médicaments falsifiés. La combinaison de plusieurs observations, isolément non considérées comme critiques, mais qui peuvent indiquer, une fois cumulée, une défaillance importante des systèmes. La récurrence d'une observation majeure identifiée lors d'un audit précédent peut également justifier une classification en observation critique.
Observation majeure	Observation qui n'est pas critique mais qui : - A conduit ou peut conduire à la fabrication, la distribution, au maintien sur le marché et/ou à l'utilisation d'un produit qui n'est pas conforme à son autorisation ; - Indique une déviation majeure par rapport aux termes et conditions de l'autorisation d'ouverture de l'établissement. - Ne garantit par la mise en œuvre des exigences des référentiels opposables, La combinaison de plusieurs observations, isolément non considérées comme majeures, mais qui peuvent constituer une fois cumulées une défaillance du système et doivent être signalisées comme telles. La récurrence d'une observation mineure identifiée lors d'un audit précédent peut également justifier une classification en observation majeure.

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

Tableau 18 : Exemple de tableau d'attribution de criticité des observations selon les critères de classification

Chaque observation se voit donc attribuer, par les auditeurs, une criticité et est mise au regard d'un processus qualité et d'une exigence réglementaire.

En cas d'utilisation d'un logiciel de gestion des audits, le rapport d'audit peut également mentionner les références de l'audit et les références de chaque observation.

Lorsque le rapport d'audit a été validé par l'ensemble de l'équipe d'audit, celui-ci est signé par les personnes concernées (auditeurs et personnes compétentes concernant la maîtrise de prestataires) puis envoyé à l'audité afin que celui-ci transmette un plan d'action.

4. Les suites de l'audit

L'auditeur a l'occasion de rappeler le délai d'envoi du plan d'action par le prestataire lors de la réunion de clôture, dans le rapport d'audit ainsi que dans le mail d'envoi du rapport d'audit. Ce délai est généralement d'un mois après le jour de réception du rapport d'audit mais peut être rallongé en cas d'indisponibilité des répondants (congés ou inspection par une autorité par exemple).

L'audité peut effectuer une demande motivée de modification du rapport d'audit s'il estime que des adaptations sont nécessaires.

Les informations suivantes peuvent figurer dans le plan d'action proposé par l'audité :

- L'investigation effectuée pour déterminer la ou les causes de la non-conformité ;
- Les actions requises : actions de correction, actions correctives, actions préventives et revues d'efficacité si nécessaire ;
- La personne responsable de chacune de ces actions ;
- Les dates cibles de réalisation de chacune de ces actions ;
- L'approbation du responsable.

Il convient qu'une revue du plan d'action proposé soit effectuée par les auditeurs qui jugent si celui-ci est satisfaisant :

- S'il est jugé satisfaisant : l'auditeur principal communique l'acceptation du plan d'action à l'audité et l'implémentation des actions proposées sera vérifiée. Selon le niveau de risque du prestataire, il peut être choisi de vérifier cela à l'approche des dates définies pour chaque action ou lors de l'audit suivant.
- S'il est jugé non satisfaisant : une demande de complément et/ou de modification est adressée à l'audité et une phase de suivi et de dialogue peut être initiée pour aboutir à une réponse satisfaisante.

Dans le cas d'un audit satisfaisant sous conditions, d'un audit non satisfaisant ou d'un plan d'action non satisfaisant, une analyse d'impact peut être faite pour justifier de l'acceptabilité du résultat et de continuer à travailler avec le prestataire malgré l'issue de l'audit. En complément, un suivi particulier doit être mis en place afin de réduire les risques relatifs à la situation, il peut s'agir de la planification de réunions de travail, de l'envoi de documentation, de l'organisation d'un audit pour cause, …

D. Les auditeurs

Deux types d'auditeurs mènent les audits de prestataires :

- Les collaborateurs internes qui sont habilités auditeurs
- Les auditeurs qualifiés diligentés par le donneur d'ordres

Qu'il s'agisse de l'un ou l'autre, l'indépendance de l'auditeur est considérée comme le fondement de l'impartialité de l'audit et de l'objectivité des conclusions d'audit. (59) En effet, afin que l'auditeur ne soit pas à la fois juge et partie de l'évaluation, il convient d'établir des relations sans parti pris avec la structure auditée.

De plus, la capacité de réaliser les objectifs de l'audit dépend de la compétence des auditeurs. Cette dernière peut dépendre de l'expérience professionnelle ainsi que de la formation spécifique au processus d'audit. Il convient de déterminer les modalités d'évaluation de la compétence des auditeurs, de documenter leur habilitation et d'effectuer une revue périodique des habilitations afin de garantir que les compétences des auditeurs sont maintenues. Cela peut prendre différentes formes selon le type d'auditeurs.

1. Les auditeurs internes

Pour les auditeurs internes, un parcours d'habilitation peut donc être défini en se basant sur divers éléments :

- Une formation pratique à l'audit, parfois appelée « compagnonnage », prenant la forme d'un accompagnement par un auditeur qualifié lors d'audits. Cela permet d'acquérir l'expérience

nécessaire pour préparer et mener des audits de façon autonome. Le fait d'assister à plusieurs audits en tant qu'observateur ou co-auditeur peut justifier d'une expérience avant de jouer le rôle d'auditeur principal.

- Une formation théorique au processus d'audit peut également exister. Elle peut être constituée de modules de formation en ligne (« *e-learning* ») ou par la prise de connaissance de la documentation relative aux audits et à la maîtrise des prestataires.
- Une formation spécifique sur l'audit suivie dans le cadre universitaire (diplôme universitaire d'auditeur par exemple) ou lors d'un séminaire animé par un organisme de formation
- Une formation spécifique permettant d'avoir les connaissances techniques relatives au domaine de prestation et/ou les connaissances réglementaires associées. L'expérience professionnelle acquise dans le cadre des différentes missions accomplies peut également justifier ces compétences techniques nécessaires à l'évaluation de certains processus.

Il est intéressant de constituer un dossier regroupant l'ensemble des éléments pouvant justifier de la compétence à auditer et ainsi conclure sur l'habilitation en tant qu'auditeur. Il est souhaitable que cette habilitation soit revue et validée par la personne compétente au sein de l'établissement pharmaceutique. Cette dernière peut alors prendre en compte ces éléments pour anticiper la participation du collaborateur aux audits afin de réaliser le planning annuel d'audit mais aussi d'anticiper le maintien de l'habilitation via une participation périodique aux audits.

2. Les auditeurs externes

Lors du recours à des auditeurs externes, il est également nécessaire de vérifier les qualifications des personnes diligentées. Il convient de leur demander de présenter les différents éléments permettant de justifier des compétences sur le périmètre audité. Ces éléments sont alors soumis à la personne compétente au sein de l'établissement donneur d'ordres pour approbation de l'habilitation de l'auditeur.

Par ailleurs, il est intéressant d'organiser un temps d'échange avec l'auditeur externe afin de leur présenter le processus d'audit en place au sein de l'établissement et de détailler le périmètre de la prestation afin de s'assurer qu'il corresponde au domaine de compétence de l'auditeur.

E. Le logiciel de gestion des audits

De nos jours, les systèmes informatisés sont largement utilisés dans le cadre des différentes activités réalisées au sein d'un établissement pharmaceutique. Par leur impact direct sur la qualité des produits et la sécurité des patients, ces systèmes de traitement informatisé des données utilisés dans le cadre d'opérations pharmaceutiques doivent être validés. Le niveau de validation dépend alors de la diversité, de la complexité et de la criticité de l'application informatique.

La validation est définie dans les BPF comme un *« programme documenté qui apporte un haut degré d'assurance qu'un procédé spécifique, une méthode ou un système, fournira de manière régulière un résultat conforme à des critères d'acceptation prédéterminés* ».

De nombreux établissements pharmaceutiques utilisent des logiciels de gestion des audits (ou « *Audit Management System* »*)* validés pour la gestion des audits car ils permettent de formaliser les différentes étapes du processus de maîtrise des prestataires à impact pharmaceutique et d'enregistrer et extraire toutes les données nécessaires au pilotage de l'activité.

1. Les avantages offerts par un tel outil

L'utilisation d'un logiciel de gestion des audits présente de nombreux avantages pour la gestion des audits :

- Il permet de faire évoluer le statut des dossiers au fur et à mesure de la mise en œuvre du processus et demande les informations associées à l'étape en cours. Il est donc très guidant. De plus, la nécessité de renseigner certains champs obligatoires pour l'avancement dans le processus évite les oublis et assure la complétude du dossier.
- Il envoie des notifications par mail aux acteurs concernés lorsque les dates butoirs associées à l'envoi du rapport et à la réception du plan d'action sont proches ou dépassées. Cela assure un rappel dans le suivi de l'audit et permet de respecter les délais définis.
- Il enregistre chaque action et fournit ainsi un historique (« *audit trail »*) complet qui permet de vérifier et/ou justifier les opérations effectuées dans le système. De plus, il regroupe l'ensemble des dossiers, même ceux qui sont clôturés et qui ne sont plus modifiables. Cela garantit des archives complètes et assure une intégrité des données concernant le processus.
- Il permet une exploitation simplifiée des données, notamment utile dans le cadre des « revues qualité », grâce à l'exportation des informations sélectionnées.
- Il centralise les données de toutes les entités au sein d'un groupe. Les informations ainsi enregistrées sont accessibles par tous les collaborateurs disposant des accès adaptés au sein du logiciel, ce qui favorise la remontée d'informations aux équipes du global qui pilotent les activités d'audits. Cela permet également la recherche de données concernant d'autres entités du groupe en cas de besoin.
- Il standardise la saisie d'information, ainsi l'ensemble des enregistrements concernant les audits est homogène.

2. Les informations disponibles dans l'outil

Au sein d'un tel système, chaque prestataire qui doit faire l'objet d'une évaluation (à l'occasion d'une qualification ou d'un suivi périodique) y est enregistré sous la forme d'une « entité » qui fait l'objet d'un dossier « audité » qui comprend les informations suivantes :

- Nom et adresse du prestataire ;
- Contact de l'interlocuteur défini chez le prestataire ;
- Responsabilité des audits : champs permettant de préciser l'entité responsable du suivi du prestataire dans le cas où les responsabilités peuvent être partagées au sein d'un groupe (Titulaire d'AMM, maison-mère, exploitant/filiale, site de production, site de distribution) ;
- Domaine du prestataire : catégorisation de l'activité pouvant être choisi au sein d'une liste prédéfinie ;
- Niveau de risque du prestataire ;
- Fréquence d'évaluation du prestataire ;
- Mode d'évaluation de la prochaine évaluation.

Ce dossier « audité » peut avoir plusieurs statuts selon le cycle de vie de la prestation :

- « Pré-qualification » lorsqu'il s'agit d'un nouveau prestataire faisant l'objet d'une première évaluation en vue d'une éventuelle qualification ;
- « Clôturé – Refusé » si le prestataire, précédemment en statut « Pré-qualification », est non retenu en raison d'une évaluation non satisfaisante ;
- « Actif » lorsque la prestation est activée suite à la qualification du prestataire ;
- « Résilié » lorsque la prestation prend fin en raison d'une cessation d'activités par le prestataire ou d'un arrêt de prestation.

Un sous-dossier « audit », peut ensuite être créé pour chaque évaluation du prestataire. Il peut alors être ouvert dès la planification des audits puis renseigné tout au long de l'évaluation et enfin clôturé lorsqu'un plan d'action acceptable est reçu de la part du prestataire (si applicable) et les informations associées implémentées dans le système.

Différents renseignements et documents peuvent être implémentés au long du sous-processus d'évaluation :

1. Lors de la création du dossier « audit », certaines informations peuvent être fournies :
    - La description du dossier, il est souhaitable que la description respecte certains standards permettant une homogénéité des dossiers et garantissant de retrouver simplement le dossier en question en naviguant dans le logiciel.
    - La date butoir de réalisation de l'évaluation (les logiciels éditent des rappels périodiques à l'approche de la date définie) ;
    - La raison de l'audit : audit de qualification, audit de surveillance ou audit pour cause.

2. Lorsque la date de l'évaluation est confirmée dans le cadre de son organisation, d'autres informations peuvent être intégrées au système :
    - Le responsable du dossier « audit » dans le système ;
    - Le nombre de jours alloués à l'évaluation ;

- Le type d'évaluation : audit sur site, audit à distance ou audit documentaire ;
- Les dates programmées pour le début et la fin de l'audit ;
- La date butoir d'envoi du rapport d'audit (calculée selon les délais définis par l'établissement et/ou convenus avec l'auditeur).

3. Avant l'évaluation, certains documents peuvent également être attachés dans le dossier « audit » :
    - Le plan d'audit (qui est envoyé à l'audité en amont de l'audit);
    - La qualification des auditeurs (parcours de compétence approuvé en interne) ;
    - D'autres documents transmis par l'audité en amont de l'audit (si applicable).

4. Une fois l'évaluation réalisée et le rapport d'audit rédigé (si applicable), d'autres éléments peuvent être ajoutés dans le système :
    - Les observations prennent la forme de sous-dossiers « observation » ;
    - Le dossier « audit » est renseigné avec les informations suivantes :
        - Les standards/critères d'évaluation c'est à dire les référentiels sur lesquels est basée l'évaluation ;
        - Les systèmes qualité évalués ;
        - L'objectif et le cadre de l'évaluation ;
        - Le résultat de l'évaluation ;
        - Les dates effectives de début et de fin d'évaluation ;
        - La date butoir de réception du plan d'action par l'audité (si applicable);
        - Le rapport d'audit (si applicable) est attaché
        - D'autres documents peuvent également être attachés tels que les présentations d'ouverture et de clôture de l'audit ou la présentation de l'entreprise faite par l'audité.

5. Lorsqu'un plan d'action acceptable est reçu de la part de l'audité (si applicable):
    - Le plan d'action est attaché au dossier « audit » et ce dernier est clôturé ;
    - Les dossiers « observation » sont complétés avec le contenu du plan d'action puis sont clôturés ;
    - Les sous-dossiers « CAPA » sont créés dans le système (si applicable)

6. Les dossiers « CAPA », font ensuite l'objet d'un suivi jusqu'à implémentation de actions, les preuves peuvent alors être attachées et les dossiers clôturés.

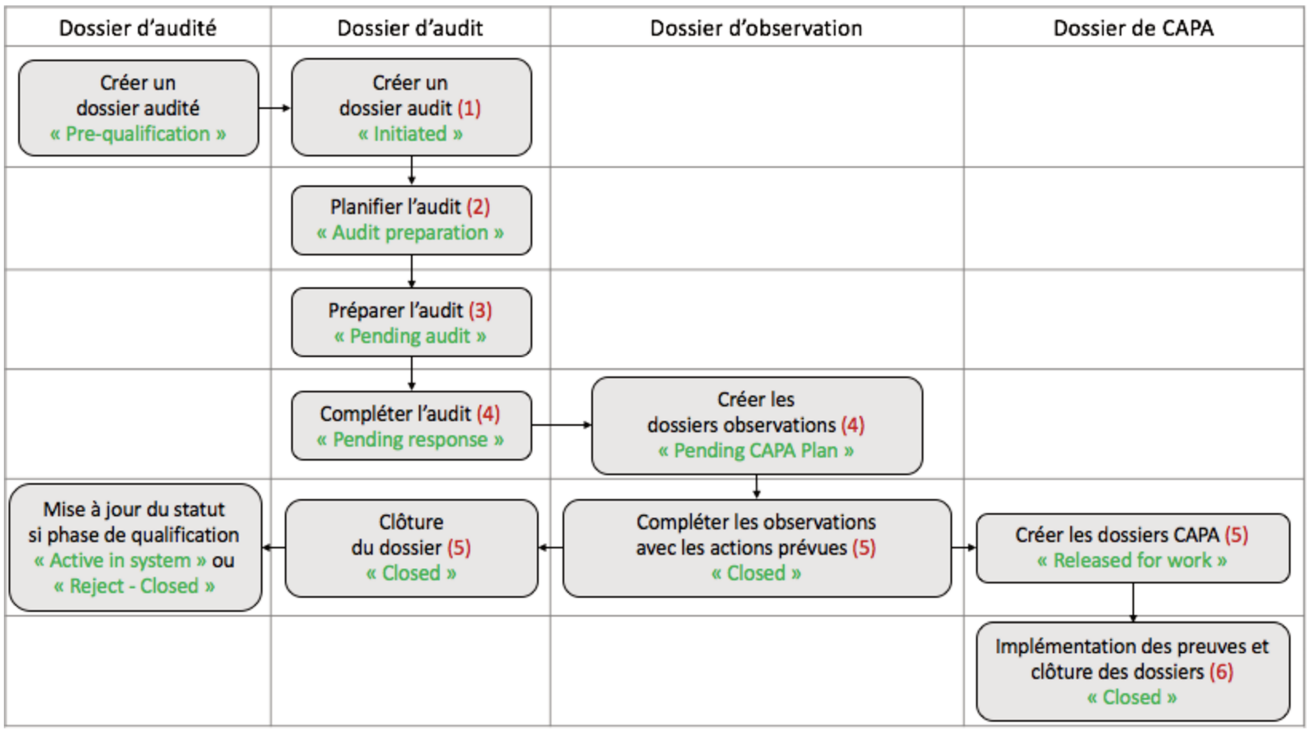


Figure 18 :Logigramme de suivi d'un audit dans un logiciel de gestion des audits

A l'issu de l'évaluation nous avons donc une multitude de dossiers liés relatifs à l'audit :

- Le dossier « audit » correspondant à l'entité évaluée et auquel se rattachent toutes les évaluations relatives à l'entité ;
- Le dossier « audit » ;
- Le(s) dossier(s) « observation » (si applicable) ;
- Le(s) dossier(s) « CAPA » (si applicable).

De plus, le système utilisé peut également permettre de créer un dossier correspondant à la planification annuelle des audits. Ce dossier peut être relié à l'ensemble des références des audits de l'année puis être clôturé lorsque tous les audits ont eu lieu et que les dossiers correspondant ont été clôturés.

VI. CONCLUSION

Le recours à des prestataires semble être devenu un incontournable au sein des établissements pharmaceutiques, que ce soit pour la fabrication, la recherche et le développement ou les fonctions marketing et commerciales. Depuis les années 2010, on remarque une tendance forte à l'utilisation de services externes pour la réalisation d'opérations pharmaceutiques. (67) (68)

On peut cependant se demander si toutes les entreprises ont pris la mesure des exigences relatives à cette problématique lors de leur démarche d'externalisation. On remarque en effet que le sujet fait l'objet de nombre d'injonctions émises par l'autorité sanitaire compétente en France. (45)

Au sein d'un établissement pharmaceutique, il apparaît incontournable d'identifier un processus spécifique à la gestion des prestations. Cela constitue la base pour définir puis implémenter les actions nécessaires à la maîtrise des activités concernées.

Lorsqu'une telle démarche doit être initiée ou améliorée, il semble nécessaire d'établir un état des lieux des pratiques existantes, des acteurs concernés, des prestataires utilisés et des exigences réglementaires qui s'appliquent. Cela constitue les fondements sur lesquels établir les exigences internes : prestations éligibles (détection de l'impact pharmaceutique), rôles et responsabilités dans les activités, étapes à suivre pour pouvoir confier une prestation et pour la suivre. Les exigences alors définies doivent faire l'objet d'une adhésion des collaborateurs concernés ainsi que d'une description au sein de la documentation.

Ce travail propose des réflexions et des outils dont les établissements peuvent disposer pour l'implémentation d'un processus de maîtrise des activités externalisées à impact pharmaceutique.

Toutefois, lors de la mise en œuvre de ce processus, il convient d'appliquer le principe de gestion du risque et d'adapter le niveau d'effort déployé au risque identifié. Il est également nécessaire de formaliser et d'enregistrer les actions menées et les prises de décisions relatives afin de pouvoir justifier des pratiques en place.

Enfin, le processus doit faire l'objet d'une revue périodique afin d'identifier les points d'amélioration et les nouveautés réglementaires pour adapter les exigences internes.

Bien que le bon déroulement d'une relation client-fournisseur ne puisse se faire sans la participation de tous les acteurs concernés, l'assurance qualité est la garante du processus de par son rôle de coordinateur. Elle organise les pratiques, planifie les actions, orchestre les interactions nécessaires et gère les enregistrements relatifs au processus afin d'assurer la maîtrise des prestations externalisées et de répondre aux exigences des autorités de santé.

BIBLIOGRAPHIE

1. France Stratégie. LES POLITIQUES INDUSTRIELLES EN FRANCE [Internet]. 2020 [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: https://www.strategie.gouv.fr/sites/strategie.gouv.fr/files/atoms/files/fs-2020-rapport-politique_industrielle-novembre.pdf

2. Meier O, Missionier A, Torset C. Stratégies et changement. Innovations et transformations des organisations - Chapitre 6. Les stratégies d'externalisation [Internet]. Dunod. 2013. Disponible sur: https://doi.org/10.3917/dunod.meier.2013.01.0115

3. Martini M, Hilaire-Pérez L, Riello G. Pratiques du travail au forfait. Métiers, techniques et sous-traitance dans une perspective euro-asiatique, XVIIIe-XXIe siècles. Une introduction. Rev Synthèse. 2019;140(1‑2):13‑27.

4. Code de la santé publique - Article L5111-1 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922

5. Code de la santé publiqe - Article L5124-1 [Internet]. Code de la santé publiqur. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028655444/

6. Code de la santé publique - Article L5124-2 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689976

7. Code de la santé publique - Article R.5124-36 [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025787712/2012-05-01

8. Loi n° 75-1334 du 31 décembre 1975 - Article 1 [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000889241

9. AFNOR Editions. FD X50-300 - Organisation et gestion de la production industrielle – Sous-traitance industrielle – Vocabulaire [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/fd-x50300/organisation-et-gestion-de-la-production-industrielle-soustraitance-industr/fa059452/44638

10. AFNOR Editions. Norme XP Z67-801-1 - Traitement de l'information - Référentiel d'infogérance - Partie 1 : spécification de service [Internet]. 1995. Disponible sur: https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/xp-z678011/traitement-de-linformation-referentiel-dinfogerance-partie-1-specification-/fa041270/1570

11. AFNOR Editions. Norme NF EN ISO 9001 - Systèmes de management de la qualité - Exigences [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-9001/systemes-de-management-de-la-qualite-exigences/fa050447/1517

12. Code de la santé publique - Article R5124-40 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000019378276

13. AFNOR Editions. Norme ISO 37500:2014 - Lignes directrices relatives à l'externalisation [Internet]. 2014. Disponible sur: https://m.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/iso-375002014/lignes-directrices-relatives-a-lexternalisation/xs023008/124068

14. Code de la santé publique - Article L5121-5 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur:

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689884/2007-02-27

15. ANSM. Cuide des bonnes pratiques de fabrication - Partie I - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain - Chapitre 7 : Activités externalisées [Internet]. 2020. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/08/20210111-guide-bpf.pdf

16. ANSM. Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain - Chapitre 7 : Activités externalisées [Internet]. 2014. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/uploads/2020/11/23/sts-20140009-0001-p000.pdf

17. ANSM. Guide des bonnes pratiques de fabrication - Partie I - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain - Chapitre 2 : Personnel [Internet]. 2020. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/08/20210111-guide-bpf.pdf

18. ANSM. Guide des bonnes pratiques de fabrication - Annexe 16 : Certification par une personne qualifée et libération des lots [Internet]. 2020. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/08/20210111-guide-bpf.pdf

19. ICH. Phamaceutical quality system Q10 [Internet]. 2008. Disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf

20. ANSM. Guide des bonnes pratiques de fabrication - Partie III - Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication - Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10) [Internet]. 2020. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/08/20210111-guide-bpf.pdf

21. ICH. Working groups [Internet]. Disponible sur: https://www.ich.org/page/working-groups

22. Code de la sécurité sociale - Article L162-17-4 [Internet]. Code de la sécurité sociale. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042685804

23. Code de la sécurité sociale - Article L162-17-8 [Internet]. Code de la sécurité sociale. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028393751

24. Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2018-02/charte%20vm%20signee%2015%2010%202014%20%283%29_1.pdf

25. Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie - [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000625158

26. HAS. Décision n°2017.0044/DC/DEMESP du 30 mars 2017 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption du référentiel de certification de l'activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments et de son rapport d'élaboration [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-04/dir3/dc_2017_0044_referentiel_de_la_vm_cd_30_03_2017.pdf

27. AFNOR Editions. Norme NF EN ISO/IEC 17021-1 - Évaluation de la conformité - Exigences pour les organismes procédant à l'audit et à la certification des systèmes de management - Partie 1 : exigences [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-iec-170211/evaluation-de-la-conformite-exigences-pour-les-organismes-procedant-a-laudi/fa178190/45881

28. HAS. Référentiel de certfication de l'activité d'information par démarchage ou

prospection visant à la promotion des médicaments [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-04/dir3/referentiel_de_certification_ip_mars_2017.pdf

29. HAS. Référentiel de certfication de l'activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments - VOLET 1 : entreprise pharmaceutique exploitante - 5. Recours à la sous-traitance [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-04/dir3/referentiel_de_certification_ip_mars_2017.pdf

30. Code de la santé publique - Article L5121-22 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025086407

31. Directive 2000/38/CE de la Commission du 5 juin 2000 modifiant le chapitre V bis (Pharmacovigilance) de la directive 75/319/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques [Internet]. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32000L0038

32. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000518889

33. Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments [Internet]. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/ALL/?uri=CELEX:32004R0726

34. Directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0084&from=de

35. Règlement (UE) n°1235/2010 du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) no 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) no 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante [Internet]. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:FR:PDF

36. Règlement d'éxécution (UE) n°520/2012 de la commission du 19 juin 2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil et par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil [Internet]. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0520&from=SK

37. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices - Module I - Pharmacovigilance systems and their quality systems [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-i-pharmacovigilance-systems-their-quality-systems_en.pdf

38. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices - Module II -

Pharmacovigilance system master file (Rev. 2) [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-ii-pharmacovigilance-system-master-file-rev-2_en.pdf

39. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices - Module VI - Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev. 2) [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf

40. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices - Module VII - Periodic safety update report [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf

41. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices - Module IX - Signal management (Rev. 1) [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf

42. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices - Module IV – Pharmacovigilance audits (Rev 1) [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-iv-pharmacovigilance-audits-rev-1_en.pdf

43. ANSM. Les suites de l'inspection : mesures administratives [Internet]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/page/les-suites-de-linspection-mesures-administratives

44. ANSM. Synthèses des campagnes d'inspection [Internet]. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj5irLarO38AhXWSKQEHRpFA5oQFnoECCAQAQ&url=https%3A%2F%2Fansm.sante.fr%2Fdocuments%2Freference%2Fsyntheses-des-campagnes-dinspection&usg=AOvVaw00YrFVGpWL3UxcdbwpyY-B

45. ANSM. Actualités [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/actualites/?filter%5Bcategories%5D%5B%5D=19#

46. Ordonnance n° 2013-1183 du 19 décembre 2013 relative à l'harmonisation des sanctions pénales et financières relatives aux produits de santé et à l'adaptation des prérogatives des autorités et des agents chargés de constater les manquements [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000028346594

47. AFNOR Editions. Norme NF EN ISO 9000 - Systèmes de management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaire [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-9000/systemes-de-management-de-la-qualite-principes-essentiels-et-vocabulaire/fa171778/1515

48. Duret D, Pillet M. Qualité en prodution - De l'ISO 9000 à Six Sigma. Editions Eyrolles. 2005.

49. ICH. Quality risk management Q9(R1) [Internet]. 2023. Disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2023_0126_0.pdf

50. AFNOR Editions. Norme NF ISO 31000 - Management du risque - Lignes Directrices

[Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-iso-31000/management-du-risque-lignes-directrices/fa189884/1731

51. ANSM. Guide des bonnes pratiques de fabrication - Partie III - Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication - Gestion du risque qualité (ICH Q9) [Internet]. 2020. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/08/20210111-guide-bpf.pdf

52. INERIS. Comment définir le risque ? [Internet]. Disponible sur: https://www.ineris.fr/fr/risques/est-risque/comment-definir-risque

53. Code de la santé publique - Article R5124-46 [Internet]. Code de la santé pubique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033856800

54. ANSM. Décision du 27 décembre 2019 modification la décision du 11 janvier 2017 prise en application de l'article R5124-46 du code de la santé publique et modifiant le contenu de l'état des établissements pharmaceutiques visés aux 1° à 15° de l'article R5124-2 du même code [Internet]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/08/20201008-decisiondg-20191227-2.pdf

55. AFNOR Certification. Fiche pratique QE – 0047/3. 2015.

56. Grangier L. Comment fixer des objectifs SMART ? [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.manager-go.com/vente/methode-smart.htm

57. AFNOR Editions. FD X50-171 - Systèmes de management de la qualité – Indicateurs et tableaux de bord [Internet]. 2000. Disponible sur: https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/fd-x50171/systeme-de-management-de-la-qualite-indicateurs-et-tableaux-de-bord/fa104076/17391

58. ANSM. Guide des bonnes pratiques de fabrication - Partie I - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain - Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique [Internet]. 2023. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/uploads/2023/02/01/20230201-guide-bpf-2022.pdf

59. AFNOR Editions. Norme NF EN ISO 19011 - Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-19011/lignes-directrices-pour-laudit-des-systemes-de-management/fa189563/81329

60. ANSM. Guide des bonnes pratiques de fabrication - Partie I - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain - Chapitre 9 : Auto-inspection [Internet]. 2023. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/uploads/2023/02/01/20230201-guide-bpf-2022.pdf

61. ISO 9001 Auditing Practices Group. Guidance on remote audits [Internet]. 2020. Disponible sur: https://committee.iso.org/files/live/sites/tc176/files/documents/ISO%209001%20Auditing%20Practices%20Group%20docs/Auditing%20General/APG-Remote_Audits.pdf

62. EMA. Questions and answers on regulatory expectations for medicinal products for human use during the covid-19 pandemic [Internet]. 2022. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/guidance_regulatory_covid19_en.pdf

63. LEEM. Guide pratique de l'exploitant - Définition des activités selon l'article R. 5124-2 du CSP. 2022.

64. PIC/S. About [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: https://picscheme.org/en/about

65. PIC/S. Publications [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: https://picscheme.org/en/publications

66. PIC/S. PIC/S guidance on classification of GMP deficiencies [Internet]. Disponible sur: https://picscheme.org/docview/2303

67. André P. La vague n°36 - La sous-traitance et l'industrie pharmaceutique. 2013;10‑1.

68. LEEM. Bilan économique - Edition 2019 [Internet]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2019-09/250719-BilanEco2019_6.pdf

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : MICHEL
Prénom : Eva

Titre de la thèse :
Le processus de maîtrise des activités externalisées à impact pharmaceutique au sein d'un établissement pharmaceutique

Mots-clés :
Industrie pharmaceutique ; Référentiels ; Assurance qualité ; Activités externalisées ; Prestataires ; Sous-traitance ; Relation client-fournisseur ; Audit ; Amélioration continue ; SIPOC ; Gestion du risque ; Responsabilité pharmaceutique

---

Résumé :
Ce travail traite des moyens mis en œuvre au sein d'un établissement pharmaceutique afin d'assurer la maîtrise des activités externalisées en lien avec les opérations pharmaceutiques décrites dans le code de la santé publique (articles R5124-36).
Aujourd'hui, le recours à la prestation de service est en perpétuelle augmentation au sein des établissements pharmaceutiques qui souhaitent se recentrer sur leur cœur de métier principal et tirer profit de la spécialisation des entreprises pour tendre vers un plus haut niveau de performance.
Cependant, le recours à l'externalisation constitue un facteur de risque pour les activités concernées. Afin de tirer profit des avantages de l'utilisation d'un prestataire et que la qualité des produits ainsi que la sécurité des patients ne pâtissent pas de l'externalisation des opérations, il convient de mettre en œuvre tous les moyens nécessaires à la maîtrise des activités externalisées par l'établissement pharmaceutique.
Des processus doivent donc être mis en place au sein des établissements pharmaceutiques afin de s'assurer de l'adéquation du système de management de la qualité du prestataire avec les exigences du cahier des charges et avec les référentiels.

<u>Membres du jury</u> :

Président : Monsieur DÉCAUDIN Bertrand, Docteur en Pharmacie, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Madame HAMOUDI Mounira, Docteure en Pharmacie, Maître de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame FOUGERON-SUMMA Claire, Docteure en Pharmacie, Pharmacien adjoint et Responsable comptabilité fournisseurs & notes de frais, AbbVie France