

## Fiche 5.2 : Cahier des charges (CDC)

### Introduction

Le cahier des charges **exprime le besoin** et **décrit les exigences** relatives à une demande (consultation ou appel d'offre) de fournitures de matériels ou de prestation de service. Il spécifie également les critères d'acceptation et de sélection.

Il peut concerner :

- des **prestations de service** : transports, stockage, préparation, expédition et qualifications ... ;
- des **fournitures** : matériels, dispositifs/moyens de mesure, sources de froid ...

### Les éléments constitutifs d'un cahier des charges

Un CDC peut contenir les chapitres suivants :

#### **Objectif**

Objet du CDC : périmètre de la demande

Ce paragraphe peut se résumer à une phrase succincte qui définit le besoin et les exigences particulières du demandeur.

#### **Parties concernées**

Indiquer les interlocuteurs, les contacts, les adresses selon spécificités (en annexe selon choix).

#### **Définitions**

Expliciter les termes techniques utilisés ou propres à l'application dans le CDC et/ou renvoyer au dictionnaire.

#### **Référentiels**

Exigences Assurance Qualité, BPF, BPD, ISO, code du travail, AMM.

Législations : transport, stockage ...

Normes Afnor : en particulier la norme « Emballages isothermes et emballages réfrigérants pour produits de santé – Méthode de qualification des performances thermiques ».

#### **Prestations à réaliser**

Description détaillée des prestations souhaitées.

#### **Expression des besoins**

La partie suivante est celle qui détaille les besoins qualitativement et quantitativement (voir les deux exemples présentés).

#### **Documentation**

Certificats divers, étalonnages, rapports de qualification, fiches technique des matériaux, engagements, relevés de température....

#### **Qualité et Performances**

Le client doit s'assurer de la qualité et des performances du fournisseur sur la(es) prestation(s) demandée(s)

- Indicateurs : ce chapitre doit regrouper les différents indicateurs : performance, qualité, d'activité ;
- Audits : L'audit doit être préalable à toute collaboration puis régulier en fonction de l'avancement des actions, des changements survenus et des non conformités éventuelles :
  - prévoir un audit du fournisseur sur la base du cahier des charges et du contrat établi qui pourront servir de référentiels. L'objectif sera de vérifier la bonne application des conditions et processus décrits et approuvés par les différentes parties,
  - Etablir un rapport d'audit et un plan d'actions correctives aux écarts constatés sur les éléments cités au chapitre « Prestations à réaliser ».

***Gestion des anomalies***

- déviations,
- non-conformités,
- anomalies,
- incidents.

***Gestion des changements***

Ce chapitre présente tous les changements des prestations qui doivent faire l'objet d'un accord préalable des deux parties.

Il doit pouvoir être associé à la procédure de maîtrise des changements de l'entreprise.

***Sous-traitance******Responsabilités******Annexes***

## Exemple 1 : fourniture d'emballages isothermes et/ou réfrigérants

### Objet

*Fourniture d'emballages isothermes et de moyens réfrigérants pour le transport de produits pharmaceutiques sous température dirigée*

### Parties concernées

*Le donneur d'ordre*

*Le fournisseur/prestataire*

### Définitions

*Emballages isothermes*

*Réfrigérants*

*Unité de vente*

*Unité de regroupement*

*Unité d'expédition*

### Référentiels

*Exigences Assurance Qualité, BPF, BPD, code du travail, ISO, AMM*

### Prestations à réaliser/description des prestations

- *Produits*
  - *Nature du produit : forme pharmaceutique et conditionnement pour la définition de l'inertie thermique*
    - *liquide grande contenance (flaconnage),*
    - *liquide injectable (3 à 5 ml),*
    - *solide,*
    - *poudre (lyophilisat) ;*
  - *Contraintes du produit :*
    - *Matières dangereuses,*
    - *Température +2°C/+8°C ;*
- *Définition et dimensions des unités logistiques*
  - *Unité de vente,*
  - *Unité de regroupement,*
  - *Unité d'expédition ;*
- *Définition de la volumétrie des produits expédiés*
  - *Taille de commande standard (statistiques d'expédition),*
  - *Extrêmes (mini, maxi) ;*
- *Processus*
  - *Description du mode opératoire,*
  - *Définition des capacités de stockage des éléments réfrigérants (durée et température de congélation, protocole de décongélation,...),*
  - *Conditions de stockage des emballages et de préparation,*

- *Méthodes et conditions de préparation des commandes :*
  - *Environnement,*
  - *Température, moyens de mesure de température,*
  - *Suremballage, types de calages,*
  - *Temps de préparation, méthodes de préparation (automatisation),*
  - *Stockage des commandes en attente d'expédition (durée, environnement, colis ou palettes, température),*
  - *Contraintes d'approvisionnement ;*
- *Expéditions*
  - *Conditions de chargement : quais régulés ou non, palettes ou colis vrac, durée du chargement (première à dernière palette),*
  - *Modes de transport : routier, aérien, maritime, mixte,*
  - *Plans de transports : points de départs expédition destination, rupture de charge, durée,*
  - *Description des conditions climatiques si connues : description des conditions extrêmes ;*
- *Emballages*
  - *Identification : Il faut que le marquage soit sans ambiguïté pour tous les acteurs de la chaîne de distribution,*
  - *Etiquetage,*
  - *Marquages réglementaires (matières dangereuses),*
  - *Pictogrammes,*
  - *Matériaux :*
    - *Nature,*
    - *Épaisseur d'isolant, lambda, isothermie K,*
    - *Épaisseur, cannelure du carton,*
    - *Description des sources de froid,*
    - *Absence de toxicité des différents éléments ;*
  - *Respect de l'environnement, valorisation des déchets,*
  - *Qualification :*
    - *Si le donneur d'ordre la confie au fournisseur, elle fera l'objet d'un protocole et d'un rapport de qualification à détailler et qui sera approuvé par les 2 parties,*
    - *Voir la fiche technique 5.3 relative à la qualification d'une solution de transport,*
    - *De cette qualification résulte la configuration finale de l'emballage utilisé pour le transport :*
      - *volume utile,*
      - *volume total (hors tout),*
      - *poids,*
      - *plan de chargement des produits dans le colis, des sources de froid et des moyens de mesure dans le colis,*
      - *caractéristiques des expéditions d'emballages et de sources de froid,*

- des volumes à expédier et des contraintes de l'expéditeur résultera la définition du conditionnement des emballages (nombre de palettes, dimensions maxi des palettes) et des sources de froid,
- back up : demande au fournisseur de développer des back up de ses fournisseurs critiques de matières premières (à vérifier lors des audits).

### **Documentation**

- Certificats divers, étalonnages, rapports de qualification, fiches techniques des matériaux, engagements, relevés de température, plans du colis, plan de palettisation, procédure d'utilisation,... ;
- Propriétés physiques, chimiques, biologiques ;
- Dimensions, thermosensibles, résistant, étanche, flexible ;
- Non toxique, aspect général, propreté... ;
- Tout document sur les performances environnementales (recyclage, métaux lourds...) ;
- Pour chaque test :
  - descriptif de la méthode ou procédure utilisée,
  - reproductibilité des tests selon les besoins,
  - résultats et conclusions (statut de conformité)

### **Qualité et Performances**

Le client doit s'assurer de la qualité et des performances du fournisseur sur la prestation demandée.

### **Indicateurs**

Ce chapitre doit regrouper les différents indicateurs : performances, qualité, d'activité ;

### **Audits**

Voir fiche 3.2

### **Gestion des anomalies**

- déviations,
- non-conformités,
- anomalies,
- incidents.

### **Gestion des changements**

Ce chapitre présente tous les changements des prestations.

### **Sous-traitance**

Indiquer quelles prestations/services peuvent être sous-traitées : définir les conditions, moyens et résultats.

### **Responsabilités**

Engagements des parties mentionnées au paragraphe « Parties concernées ».

### **Annexes**

## Exemple 2 : prestation de transport routier frigorifique

### Objet

*Demande d'une prestation de transport routier frigorifique de produits pharmaceutiques sous température dirigée d'un expéditeur (laboratoires pharmaceutiques fabricant) vers les clients finaux (toute nature possible).*

### Parties concernées

*Le donneur d'ordre*

*Le fournisseur/prestataire*

*Le cahier des charges devra préciser l'autorisation ou non de sous-traitance de la prestation de transport et les conditions requises par le donneur d'ordre.*

### Définitions

- *transport routier frigorifique,*
- *véhicule frigorifique,*
- *plan de chargement,*
- *plan de transport.*

### Référentiels

*Exigences Assurance Qualité, BPF, BPD, code du travail, ISO, AMM, contrats de transport*

### Prestations à réaliser/description des prestations

- *Produits à transporter*
  - *Nature du produit ;*
  - *Forme pharmaceutique et conditionnement pour la définition de l'inertie thermique :*
    - *liquide grande contenance (flaconnage),*
    - *liquide injectable (3 à 5 ml),*
    - *solide,*
    - *poudre (lyophilisat) ;*
  - *Contraintes du produit :*
    - *Matières dangereuses,*
    - *Température +2°C/+8°C ;*
- *Définition et dimensions des unités logistiques :*
  - *Unité de vente,*
  - *Unité de regroupement,*
  - *Unité d'expédition ;*
- *Définition de la volumétrie des produits expédiés ;*
- *Taille de commande standard (statistiques d'expédition) ;*
- *Processus de transport :*
  - *Expéditions :*
    - *Territoire de distribution : France métropolitaine, DOM TOM, Export,*
    - *Modes de transport : express, messagerie, transport direct, dédié ou non ;*
  - *Conditions de chargement : quais régulés ou non, palettes ou vrac, durée du chargement (première à dernière palette), hauteur des palettes/colis, contrôles effectués par le chargeur au moment du chargement (contrôle de température, autonomie du groupe frigorifique, propreté, odeur,...), superposition de palettes autorisée ou pas, marchandises transportées*

*simultanément autorisées ou interdites, documentation remise au chauffeur, scellé sur le camion,... ;*

- *Plans de transports :*
  - *points de départs expédition destination, rupture de charge (conditions, consignes), durée,*
  - *description des conditions climatiques si connues : description des conditions extrêmes,*
  - *remise au destinataire : réserves, refus, documentation, émargé de livraison en temps réel ;*
- *Monitoring des expéditions*
  - *Description des moyens de mesure utilisés, procédures en vigueur ;*
- *Formation du personnel*

*Il est important d'insister sur la formation du personnel des entreprises de transport : comment se fait la transmission des consignes aux chauffeurs, comment sont répercutées ces consignes si l'entreprise fait appel à des sous-traitants ?*

### **Documentation**

*Certificats divers, étalonnages, rapports de qualification, fiches techniques des équipements et installations, contrôles des véhicules, des groupes frigorifiques, des éléments de mesure (voir chapitre 4 Moyens de mesure et chapitre 3 Moyens logistique, emballages, transport et stockage).*

### **Tests**

*Pour chaque test :*

- *descriptif de la méthode ou procédure utilisée,*
- *reproductibilité des tests selon les besoins,*
- *résultats et conclusions (statut de conformité)*

### **Qualité et Performances**

**Le client doit s'assurer de la qualité et des performances du fournisseur sur la prestation demandée.**

### **Indicateurs**

**Ce chapitre doit regrouper les différents indicateurs : performances, qualité, d'activités.**

### **Audits**

*L'audit devra en particulier dans ce cas évaluer la qualité du système de formation du personnel et le système de gestion de la sous-traitance*

### **Gestion des anomalies**

*Selon les situations, définir les plans d'action : retours possibles, validation et maintien de la livraison, capacité de stockage en température dirigée positive pour le prestataire, informations en temps réel des problèmes rencontrés, définir les conditions de plans de secours selon les anomalies*

- *déviations,*
- *non-conformités,*
- *anomalies,*
- *incidents.*

### **Gestion des changements**

*Ce chapitre présente tous les changements des prestations du chapitre 5*

### **Sous-traitance**

*Indiquer quelles prestations/services du chapitre 5 peuvent être sous traitées : définir les conditions, moyens et résultats et plans de secours/modes dégradés avec le sous traitant éventuel.*

**Responsabilités**

*Engagements des parties mentionnées au paragraphe 2 : Parties concernées*

**Annexes**

## Fiche 5.3 : Qualification d'une solution de transport

### Introduction

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), « les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations de production c'est-à-dire les opérations liées à la fabrication et au contrôle (analyses de conformité). Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation ».

Le **principe de base** est simple : tout procédé validé doit **rester validé** malgré les changements planifiés et les aléas de production ou de transport.

- **Les changements planifiés** et susceptibles d'influer sur la qualité finale d'un produit transporté doivent être analysés et autorisés selon un système formel par l'Assurance Qualité avant leur application définitive.
- **Les aléas de production** : les aléas rencontrés au cours des transports des médicaments fabriqués devraient être envisagés dans une procédure d'enquête et de documentation des incidents, déviations, anomalies et traitement des dérogations pour ce cadre précis

### Le plan directeur de validation

Selon les BPF, toutes les activités de validation relatives au procédé de transport doivent être mises en œuvre selon un calendrier préétabli. Les éléments clés du programme de validation sont définis dans un document particulier : **le Plan Directeur de Validation**.

Il s'agit d'un document « bref, clair et concis » dont la teneur est clairement définie dans les BPF.

Le calendrier des activités de validation est périodiquement établi en fonction de la criticité des opérations et doit tenir compte des validations en cours ou terminées. Ne sont retenus pour être validés que les éléments critiques dont la maîtrise insuffisante aurait un impact déterminant ou potentiel sur la qualité du produit transporté au travers des procédés mis en œuvre.

Une même politique générale est appliquée qu'il s'agisse d'un transport de médicament sous la maîtrise directe du fabricant ou d'une opération faisant l'objet d'une sous-traitance.

Dans le cas d'une sous-traitance, le donneur d'ordre doit s'assurer que le sous-traitant possède toutes les instructions de travail correspondantes et que la mise en œuvre des opérations critiques fait l'objet d'une planification selon des critères qui lui paraissent acceptables à l'issue de l'évaluation initiale du sous-traitant. Le suivi du calendrier doit être organisé et les résultats obtenus doivent faire l'objet d'une communication formelle conformément au cahier des charges technique co-signé qui précise ces modalités.

### Définitions

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication :

**Validation** : Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.

Elle a pour but de garantir qu'on apporte sur un processus de transport de médicament en chaîne du froid, tous les moyens pour aboutir à un produit conforme chez le client.

**Validation de procédé** : Preuve documentée que le procédé, exploité dans le cadre de paramètres établis, est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible en vue de l'obtention d'un produit conforme à ses spécifications et à ses attributs qualitatifs prédéfinis.

### Validation d'un procédé de transport

#### **Les différents procédés de validation**

Il existe différents procédés utilisables pour effectuer une validation d'un système de transport :

- **La validation rétrospective** s'appuyant sur un historique de résultats n'est pas une preuve de validation de procédé mais une indication de la maîtrise acquise à sa mise en œuvre. Cet historique de résultats peut être utilisé dans l'analyse de risques et servir d'argumentaire pour déterminer le degré d'urgence de validation ou de revalidation d'un procédé. Il peut donc être utilisé pour justifier le positionnement d'une validation dans le calendrier.
- **La validation simultanée (concomitante)** : son utilisation, exceptionnelle, doit être expliquée et justifiée au niveau du protocole de validation. Les exigences de la validation simultanée sont les mêmes que les exigences de la validation prospective.
- **La validation prospective** est la méthode recommandée. Toutes les contraintes techniques du procédé à valider doivent être définies dans un document particulier appelé « protocole de validation ». Les spécifications à atteindre sont aussi précisées et les essais effectués, conformes ou non, seront intégralement et chronologiquement répertoriés dans le « rapport de validation ». Les raisons probables d'un échec seront décrites et les modifications ou précautions apportées seront également inscrites.

### **Contenu d'une validation**

Les différents équipements utilisés pour le transport des médicaments en chaîne du froid doivent faire l'objet d'une validation préalable avant leur utilisation. Cette validation comporte quatre protocoles successifs auxquels sont rattachés quatre rapports de validation, dans l'ordre chronologique suivant :

- **Qualification de la conception (QC)** : Le choix d'un équipement ou d'un moyen de transport doit être en conformité avec les principes des Bonnes Pratiques de Fabrication. La qualification de la conception a pour objet de démontrer et de documenter que ces équipements souhaités conviennent pour les usages auxquels ils sont destinés. Cette qualification peut être assimilée à la rédaction du cahier des charges et au choix du fournisseur.
- **Qualification de l'installation (QI)** : Elle a pour objet de démontrer et de documenter la conformité des moyens de transport choisis aux Bonnes Pratiques de Fabrication, aux normes Afnor : en particulier la norme « Emballages isothermes et emballages réfrigérants pour produits de santé – Méthode de qualification des performances thermiques », à la conception approuvée, aux spécifications (cahier des charges) et aux recommandations des fabricants.
- **Qualification opérationnelle (QO)** : Elle a pour objet de décrire, d'effectuer et de documenter les essais visant à déterminer les limites d'exploitation de l'équipement ou du système de transport choisi. Au cours de cette étape de qualification, il convient de mettre au point les modes d'étalonnage, les modes opératoires, les maintenances des matériels et la qualification des opérateurs pour toutes les phases des opérations de transport. Elle a pour but de présenter la méthodologie de mesure et le mode opératoire de mise en application de la solution. Elle est réalisée au moyen de tests permettant de définir, de vérifier et de figer les solutions ou les éléments suivants :
  - configuration de la solution,
  - plages d'utilisation et tolérances,
  - règles pratiques de préparation de commandes et d'expédition dans le respect de la chaîne du froid.
- **Qualification des performances (QP)** : Elle a pour objet de prouver et de documenter que l'utilisation d'un équipement ou d'un système de transport est conforme à ce qui est attendu et ceci de façon reproductible. Cette phase, qui peut être intégrée dans la qualification opérationnelle, peut cependant nécessiter une qualification des performances séparée, notamment sur le plan de la répétabilité ou de la reproductibilité des performances dans des conditions réelles de transport des médicaments en chaîne de froid.

### **Les documents**

Tout « Protocole de validation » d'un moyen de transport, reposant sur les principes des Bonnes Pratiques de Fabrication et sur les considérations matérielles liées à la technique ou aux outils mis en œuvre, doit faire l'objet d'un « Rapport de validation » correspondant.

Les protocoles et rapports font l'objet d'une présentation formelle soumise à l'approbation du système qualité de l'entreprise.

### **Validation - Revalidation**

Deux conceptions peuvent être adoptées :

- un équipement, système ou procédé de transport initialement validé reste validé à partir du moment où toute modification planifiée est évaluée quant à sa capacité d'affecter la validation initiale ;
- une revalidation complète ou partielle peut être décidée conformément à la procédure de Maîtrise des Changements (« *Change Control* ») interne à l'entreprise.

Une revalidation périodique peut être choisie pour certains équipements ou procédés. Cette décision relève de la politique qualité propre à l'entreprise. Elle peut également être appliquée pour un procédé où l'habileté manuelle est prépondérante dans l'atteinte des résultats, donc faire partie de la qualification périodique des opérateurs, par exemple.

Quel que soit le choix stratégique adopté par l'entreprise, il doit être clairement défini et planifié dans le Plan Directeur de Validation.

### **Responsabilités**

Le tableau ci-dessous définit les responsabilités des différents acteurs concernés pour les différentes étapes d'une validation :

<b>Etapes</b>	<b>Rédaction</b>	<b>Approbation</b>	<b>Mise en œuvre</b>	<b>Décision</b>
<b>Analyse de Risques</b>	Client	NA	NA	NA
<b>Cahier des Charges ou DQ</b>	Client	Client	Réponse du fournisseur	Client
<b>QI Protocole</b>	Client/Fournisseur	Client	Client/Fournisseur	Client
<b>QI Rapport</b>	Client/Fournisseur	Client	NA	Client
<b>QO Protocole</b>	Client/Fournisseur	Client	Client/Fournisseur	Client
<b>QO Rapport</b>	Client/Fournisseur	Client	NA	Client
<b>QP Protocole</b>	Client	Client	Client	Client
<b>QP Rapport</b>	Client	Client	NA	Client

## Exemple 1 : Qualification d'une solution de transport par emballages isothermes ou réfrigérants

### Pré requis :

*Cahier des charges rédigé, audit fournisseurs finalisé et fournisseur choisi.*

**Attention**, il est important de prendre en compte l'aspect contractuel de la signature éventuelle d'un engagement (contrat, protocole...) avec le fournisseur pour les tests effectués avant le début de la QI.

Il faut aussi, avant la mise en œuvre de ces protocoles de qualification, tenir compte des spécificités entre marchés publics et marchés privés.

### Qualification de Conception :

*Elle correspond à la rédaction du Cahier des Charges.*

### Qualification d'Installation :

*Vérification de la conformité de la solution retenue selon les critères physiques et qualité définis dans le cahier des charges.*

*Remarque : Il est nécessaire d'indiquer dans le protocole que les matériels et équipements de mesure utilisés dans la qualification des emballages doivent être eux-mêmes qualifiés et préciser le niveau d'exigence métrologique souhaité (laboratoire accrédité COFRAC, raccordé COFRAC ou autre...).*

### Qualification Opérationnelle :

*Si le donneur d'ordre la confie au fournisseur, elle fera l'objet d'un protocole et d'un rapport de qualification à détailler, qui sera approuvé par les deux parties. Le protocole contiendra au minimum :*

- *l'intervalle de température à respecter,*
- *les différentes charges à tester (min, maxi, worst case),*
- *leur disposition dans le colis,*
- *le positionnement des sources de froid (quantité et nombre définis par des pré tests),*
- *les moyens de mesure (caractéristiques et étalonnage des chaînes de mesure, caractéristiques et qualification des enceintes de tests, outils d'acquisition de données : paramétrage et étalonnage, nombre et schéma d'implantation des capteurs dans chaque charge...)*
- *nombre de tests par configuration,*
- *différents cycles environnementaux définis en fonction du schéma de distribution réel, d'aléas éventuels, tests de stress éventuels,*
- *nombre de tests par cycle,*
- *critères d'acceptation,*
- *format du rapport...*

*De cette qualification, résulte la configuration finale de l'emballage utilisé pour le transport :*

- *volume utile, volume total (hors tout),*
- *poids,*
- *plan de chargement des produits dans le colis, des sources de froid et des moyens de mesure dans le colis...*

### Qualification de Performance :

**Attention à la confusion** : on ne valide **pas** la performance de la caisse mais la performance du process de transport !!

*Elle consiste en la vérification en réel des tests de la Qualification Opérationnelle avec obligation de mesure des températures extérieures, avec contrôle de la robustesse de l'emballage et vérification de la décision de basculer entre les configurations été et hiver.*

*Choix de destinations pertinentes, représentatives, etc.*

*Elle assure aussi les tests de conformité de l'emballage.*

## Exemple 2 : Fournisseurs transports routiers frigorifiques

### Pré requis :

*Cahier des charges rédigé, audit fournisseurs finalisé et fournisseur choisi.*

**Attention**, il est important de prendre en compte l'aspect contractuel de la signature éventuelle d'un engagement (contrat, protocole...) avec le fournisseur pour les tests effectués avant le début de la QI.

Il faut aussi, avant la mise en œuvre de ces protocoles de qualification, tenir compte des spécificités entre marchés publics et marchés privés.

### Qualification de Conception :

*Elle correspond à la rédaction du Cahier des Charges.*

### Qualification d'Installation :

*Il existe une réglementation, l'ATP, en vigueur pour l'industrie alimentaire (cf. chapitre transports) et qui, en tant que référentiel, peut servir à compléter la définition de son besoin et aider au choix du prestataire.*

*Vérification des éléments présentés par le prestataire :*

- *les installations techniques,*
- *la documentation,*
- *mise en place d'un système de monitoring,*
- *procédures de chargement, stockage, déchargements, rupture de charges, formation du personnel...*

### Qualification Opérationnelle :

*Les tests de QO dépendent :*

- *du produit,*
- *du coût,*
- *des délais,*
- *de l'analyse de risques,*
- *de la faisabilité...*

*Cette qualification repose sur des paramètres divers, non constants et non maîtrisés. Il est donc important de faire un état des lieux spécifique à chaque situation.*

*Ce process de transport étant particulièrement difficile à maîtriser (rupture de charges, transferts sur hub, camions différents...), une obligation de contrôles réguliers, répétitifs est à préconiser. Chaque expédition doit pouvoir être contrôlée. En effet, une simple Qualification de Performance ne permet pas de faire la preuve que tous les moyens mis en œuvre sont conformes aux exigences définies par le client et de garantir la conformité du produit transporté.*

*L'apport de l'Analyse de Risque d'un process prend ici toute son importance. La détermination des points critiques et des défaillances possibles permet de définir des mesures préventives ou des priorités d'action dans les domaines les plus critiques.*

### Qualification de Performance :

*Il est difficile, dans certains cas particuliers de ce type de transport, de différencier la Qualification opérationnelle de la Qualification de Performance.*

*Comme pour la Qualification Opérationnelle, les contrôles doivent être effectués en continu car ce process est non maîtrisé et non constant.*

## Fiche 5.4 : Maîtrise des changements

### Introduction

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication, « tous les changements susceptibles d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé doivent être demandés, documentés et acceptés de façon formelle. Il convient d'évaluer l'impact probable de la modification des installations, systèmes et équipements sur le produit, y compris en réalisant une analyse de risques. La nécessité de réaliser des requalifications et des revalidations, ainsi que la portée de celles-ci, doivent être déterminées ».

Leur maîtrise implique donc la **mise en place d'un système de gestion documenté** qui permette d'une part l'approbation de ce changement mais aussi une **évaluation technique** ou scientifique **des conséquences** sur le processus ou le produit concerné. Il s'agit d'un élément-clef de la maîtrise de la qualité notamment en matière de système d'amélioration continue des processus.

### Définitions

#### Définitions

- **Une modification** est un **changement prévu**, à caractère **permanent** d'un ou plusieurs éléments du processus.
- **Dérive** : C'est une évolution d'un paramètre du processus qui, si elle n'est pas maîtrisée, peut conduire à une non-conformité.
- **Dérogation** : **Autorisation écrite** concernant un **non-respect volontaire et limité dans le temps** du processus.
- **Déviation** : **Non respect involontaire**, non planifié et imprévu, **limité dans le temps**, du processus.

#### Définition de la maîtrise des changements (BPF annexe 15)

- **Maîtrise des changements** : Système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les **changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé** des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure.

### Domaine d'application

La Maîtrise des Changements s'applique à tous les changements survenant au cours du processus d'expédition des médicaments.

En reprenant le diagramme d'Ishikawa (ou diagramme en « arêtes de poisson ») utilisé dans l'analyse de risques vue précédemment, les 6 familles (les 6 « M » : moyens, méthode, matière, main-d'œuvre, milieu, management) sont assujettis à ce processus formalisé et documenté de maîtrise des changements<sup>1</sup>.

*On peut donner pour exemple :*

#### Matière :

*Modification de la qualité ou de la quantité d'un matériau constitutif de la caisse par le fabricant ou ses sous-traitants*

#### Moyens :

---

<sup>1</sup> Ce qui compte pour les maîtrises de changement correspond essentiellement aux familles matière, moyens, méthodes et milieux. Théoriquement, les changements ou les absences de personnel et les formations ou nouvelles habilitations n'ont pas d'impact sur le procédé dès l'instant où ils suivent la procédure définie et correspondent au niveau requis pour ce procédé. De même, les changements en terme de management n'ont d'impact que s'ils entraînent une modification des modes opératoires.

*Modification d'un enregistreur de température*

*Changement de système de traçabilité ou d'enregistrement des médicaments*

*Changement d'un type de véhicule*

**Méthodes :**

*Changements dans les référentiels : procédures, dossiers de lots (contrôle, conditionnement, et enregistrements), dossier d'AMM.*

*Plan directeur de validation : changement des conditions de la validation, modifications de calendrier des opérations prévues...*

*Changement de consignes : consigne de température sur un camion frigorifique ...*

**Main d'œuvre :**

*Nouvelles habilitations (certifications) ou pertes d'habilitations*

*Formation du personnel*

*Congés (maladie, maternité ...)*

**Milieu :**

*Changement de la quantité de froid (diminution du nombre d'accumulateurs de froid pour optimiser les coûts)*

*Modification du plan de transport et de la logistique du transport : consignes de régulation des camions, suppression d'une agence intermédiaire d'un transporteur qui entraîne une modification du temps de transport*

*Modification du profil des températures liée à la modification du plan de transport*

*Modification réglementaire de la vitesse autorisée pour les camions*

*Plan Vigipirate pour le transport aérien qui impose le contrôle de toutes les palettes (augmentation des délais de transport)*

**Management :**

*Rachat de société*

*Changement de personnel*

*Maîtrise de la sous-traitance*

*Changement d'organisation ou de l'organigramme*

## Mise en œuvre

### ***Demande de changement***

Elle doit être formalisée sur un document réservé à cet effet et doit apporter les **justifications** à cette demande, la description de la situation actuelle et souhaitée, la date de mise en place prévue.

Selon la structure de l'entreprise, cette demande pourra suivre différents circuits mais elle devra systématiquement être validée par les différents services concernés et être prise en compte dans le système qualité de l'établissement.

Toute demande contraire aux réglementations en vigueur applicables soit au produit transporté soit au processus d'expédition (BPF et BPD en particulier) ne sera pas recevable.

**Attention :** Les prestataires externes ainsi que leurs sous-traitants sont contraints aux mêmes règles que le fabricant ou exploitant du produit, ce qui nécessite d'avoir précisé par contrat que tout changement sera bien porté à la connaissance de ce-dernier avant sa mise en œuvre et devra être soumis à son approbation.

### ***Analyse de la demande et des impacts***

La demande considérée comme recevable est analysée. Ceci peut nécessiter des études techniques et de mettre en œuvre des tests de conformité (revalidation). Il est indispensable que cette demande circule dans l'entreprise vers tous les acteurs impliqués mais aussi, si nécessaire, auprès des sous-traitants concernés.

Il est surtout important de maîtriser tous les impacts inhérents à ce changement.

L'examen approfondi des conséquences sur les 6 domaines évoqués précédemment (moyens, méthodes, matière, main-d'œuvre, milieu, management) permet de réaliser une analyse de risques qui est, à ce niveau, un élément indispensable de la réflexion.

**L'analyse de risques** ainsi que la **justification du changement** doivent être **soigneusement argumentées**.

Après la mise en œuvre de ces différentes études, le changement peut être accepté ou refusé (de façon définitive ou temporaire).

**Remarque** : tout retour en arrière après la mise en place d'un changement devra faire l'objet d'une nouvelle évaluation et analyse.

### 3 – Exemples

exemples de changements :

- consigne sur un camion frigorifique
- changement de la quantité de froid en vue d'optimiser la solution de transport
- changement d'un matériau constitutif de la caisse
- *changements par le client* : modification de la solution de transport, du produit ou du process d'emballage
- *changements par le fournisseur d'emballage* : modification de la qualité ou de la quantité d'un matériau constitutif de la caisse de transport du produit pharmaceutique
- *changement par le transporteur* :
  - modification du plan de transport, des consignes de régulation des camions
  - suppression d'une agence intermédiaire avec augmentation des temps de transport et donc modification des consignes.
- *Modification de la réglementation* :
  - diminution de la vitesse de transport (passage de 100 à 90 km/h) pour les transporteurs,
  - instauration du plan Vigipirate (contrôles de toutes les palettes)

Deux exemples de traitement d'un changement concernant, d'une part, une solution de transport par emballage isotherme et, d'autre part, par transport frigorifique vont être développés afin de mieux faire percevoir la complexité de ce domaine réglementaire essentiel pour la maîtrise de la qualité.

## Exemple 1 : Etude des impacts d'un changement dans une solution de transport par emballage isotherme

L'exemple choisi est le suivant :

**« Changement réglementaire de la composition du matériaux isolant (polyuréthane, polystyrène, ...) des caisses de transport »**

Avant de commencer cette étude, il est important d'évaluer le temps nécessaire au traitement de la demande de changement afin de pouvoir la planifier et l'organiser avec tous les acteurs concernés.

Cette étude est mise en œuvre en prenant en compte les données étudiées lors de l'analyse de risques initiale et en travaillant à partir de la méthode des « 6M » (cf. pages 111 à 116).

6 « M »	Conséquences éventuelles sur :	Changements imposés
Moyens	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ moyens de mesure</li> <li>➤ matériel de préparation de froid (congélateur...)</li> </ul>	Pas d'impact
Méthode	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ procédures</li> <li>➤ modes opératoires</li> </ul>	Modification si changement du coefficient d'échange thermique
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ plan de chargement</li> <li>➤ respect des durées et délais</li> </ul>	Modification du délai de transport ou modification de la configuration des caisses
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ lieux de livraison</li> </ul>	Pas d'impact
Matière	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ produit transporté</li> </ul>	Pas d'impact
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ emballage isotherme</li> </ul>	Changement des caractéristiques techniques
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ accumulateurs de froid</li> </ul>	Modification de la nature, la quantité, les dimensions et la position
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ matériel de calage</li> </ul>	Impact sur la nature, la quantité, la position
Main-d'œuvre	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ formation</li> </ul>	Formation et évaluation à revoir si modification du processus d'emballage
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ évaluation des personnels</li> </ul>	
Milieu	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ locaux</li> </ul>	Pas d'impact sauf si température de préparation modifiée.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ conditions de conservation des consommables</li> </ul>	
Management	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ contrôles</li> </ul>	Contrôles nouveaux à instaurer pour vérifier les actions mises en œuvre.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ qualification</li> </ul>	Revue du dossier de validation.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ audit</li> </ul>	Audit fournisseur à prévoir

## Exemple 2 : Etude des impacts d'un changement dans une solution de transport par transport frigorifique

L'exemple choisi est le suivant :

« **Modification de la vitesse réglementaire applicable aux véhicules (de 110 km/h à 90 km/h sur route)** »

6 « M »	Conséquences éventuelle sur :	Changements imposés
Moyens	➤ matériels de mesure	➤ adapté au temps de transport
	➤ matériel de préparation	➤ pas d'impact
	➤ types de véhicule	➤ adapté pour ne pas être concerné par cette modification
	➤ moyens de mesure du véhicule	➤ pas d'impact
	➤ itinéraire	➤ peut être modifié
	➤ carburant	➤ pas d'impact
Méthode	➤ mode opératoire	➤ si modification du processus
	➤ documentation pour transporteur	➤ pas d'impact
	➤ -plan de chargement	➤ sera adapté au nouveau véhicule si besoin
	➤ -étiquetage	➤ pas d'impact
	➤ -procédure	➤ si modification du processus
	➤ -respect des délais et durée	➤ augmentation des délais et durée de transport
	➤ -gestion plate-forme logistique	➤ pas d'impact
	➤ -documentation	➤ pas d'impact
	➤ -cahier des charges	➤ peut être modifié
Matière	➤ résistance mécanique	➤ sans impact
	➤ produit	➤ sans impact
	➤ emballage et calage	➤ sans impact
	➤ palettisation	➤ oui si changement volume du camion
	➤ pas de palettisation	➤ vérifier si colis correctement arrimés
Main-d'œuvre	➤ formation	Adaptée aux nouveaux processus
	➤ remise au transporteur	
	➤ personnel sous-traitant	

6 « M »	Conséquences éventuelle sur :	Changements imposés
Milieu	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ chez le client :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ locaux</li> <li>○ infrastructure</li> <li>○ quais de déchargement</li> <li>○ environnement camion</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ adaptés aux nouveaux volumes de conditionnement</li> <li>➤ quais adaptés aux volumes des camions</li> <li>➤ peut être modifié</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ véhicule</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ peut être modifié</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ plate-forme de transit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ si durée augmente, de nouvelles plates-formes peuvent être mises en place</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ conditions climatiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ sans impact</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ conditions de trafic ou circulation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ changées si vitesse modifiée</li> </ul>
Management	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ préparation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ adaptée aux nouveaux processus</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ remise au transporteur</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ contrôle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ impact à évaluer</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ qualification</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ responsabilités</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ non modifiées</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ respect plan de transport</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ sans impact</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ schéma logistique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ à revoir si temps de transport augmenté</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ audit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ à mettre en œuvre si schéma logistique et type de véhicule modifiés</li> </ul>

## Fiche 5.5 : Gestion des non-conformités

### Introduction

On peut considérer comme non conformité tout écart constaté par rapport à une situation attendue.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication exigent du fabricant que toute non-conformité survenue dans le processus de fabrication du médicament soit documentée et analysée. Il en est de même pour le processus de transport.

Pour les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) :

Tout professionnel qui vend, stocke, transporte ou détient des médicaments doit entre autre :

- s'assurer que les médicaments qu'il prend en charge ont été maintenus dans la zone de température définie ;
- les conserver en permanence dans cette zone.

En cas de constat d'écart, la responsabilité des opérateurs est engagée. La cause de la non-conformité doit être recherchée par les intervenants concernés.

### Définitions

Les **non-conformités constatées** peuvent être nommées de différentes façons selon leur caractéristique :

- **une déviation** est un non respect involontaire d'un paramètre du processus de transport ou de contrôle ;
- **un incident** est un évènement aléatoire non prévisible qui va perturber le processus de transport ;
- **une anomalie** est un écart constaté par rapport à un processus ou un résultat ;
- **une dérogation** est un non respect volontaire et autorisé (avant sa mise en œuvre) d'un paramètre du processus de transport ou de contrôle.

### Domaine d'application

La politique de gestion des non-conformités s'applique à tout le processus d'expédition des médicaments. Elle est propre à chaque entreprise tout au long de la chaîne logistique et doit s'intégrer à la politique qualité.

Cette politique comprend deux aspects :

- **pharmaceutique et réglementaire** : analyse et résolution du problème concerné dans le but d'assurer la sécurité du patient. Le lot sera, en partie ou totalement, accepté ou refusé ;
- **juridique** : recherche des responsabilités. Importance du contrat initial entre le client et le fournisseur.

Le point initial essentiel et fondamental est la mise en évidence de la non-conformité. Il est nécessaire de s'intégrer dans un système permettant la détection de l'écart par rapport à la situation attendue, aux points de contrôle et aux moyens de mesure. Ceci implique la mise en œuvre de moyens de maîtrise, de contrôle et de communication adaptés.

Lorsqu'un écart est détecté, il est donc nécessaire et impératif de :

- le **formaliser**,
- le **traiter**,
- l'**enregistrer**,
- le **transmettre** aux différents acteurs.

Ne pas permettre l'utilisation du produit concerné sans un avis pharmaceutique autorisé. Le produit doit être mis « en quarantaine » mais en continuant à garantir la chaîne du froid (et sa traçabilité).

## Mise en œuvre

Lorsqu'un **écart** est détecté :

- il doit être **formalisé, traité et enregistré**. Les lots ou parties de lot dont la température n'est pas conforme à celle requise doivent être immédiatement triés, identifiés et isolés. La livraison, l'enlèvement ou la mise en vente de ces lots ou parties de lot doivent être suspendues le temps de la prise de décision sur le devenir des produits mais il incombe au détenteur, qui conserve la garde des médicaments, de veiller au stockage de ces produits dans les conditions conformes au cahier des charges en assurant contrôle et traçabilité et plus généralement de prendre toutes les mesures conservatoires nécessaires.
- l'information doit être transmise aux acteurs concernés. Le donneur d'ordre et les différents opérateurs connus doivent être immédiatement avertis.
- une enquête rigoureuse doit être diligentée immédiatement, dès la connaissance de la non-conformité, que le lot affecté soit destiné à être accepté ou refusé.
- Mise en œuvre d'actions correctives et préventives. La traçabilité de toutes ces actions doit être enregistrée dans un dossier particulier et classée dans un fichier chronologique.
- procédure d'expertise : A défaut d'accord immédiat permettant de résoudre le problème causé par l'écart constaté avec l'agrément de toutes les parties intéressées, l'appréciation des dommages et de leurs causes nécessite une expertise qui peut être requise, soit par le détenteur des médicaments, soit par toute partie intéressée, tels le transporteur, le fabricant...

## Expertise amiable ou judiciaire

Le détenteur des médicaments ne peut s'opposer à l'accomplissement de l'expertise, sauf à engager sa responsabilité personnelle. Chacun doit y participer loyalement en apportant les informations et documents réclamés par le (ou les) expert(s).

L'expertise peut être amiable ou judiciaire.

### **Expertise amiable et contradictoire**

Le requérant saisit l'expert de son choix et convoque ou fait convoquer aux opérations de cet expert les autres parties concernées. Il se constitue une preuve écrite de ces convocations. Il s'assure que le délai de convocation leur permet d'y participer.

Pour être opposable aux autres parties concernées, l'expertise amiable doit être **contradictoire**.

Chacune des parties convoquées peut se faire représenter ou assister par l'expert de son choix.

L'expertise portera notamment sur :

- le constat de l'état des médicaments, de leurs lésions visibles sur le moment et après remise à température,
- le contrôle des enregistrements de température (le contrôle de la température au cœur du produit est difficilement applicable dans le domaine pharmaceutique),
- la détermination des quantités non-conformes,
- la recherche des dispositions propres à assurer la conservation des médicaments et à limiter l'ampleur du sinistre,
- la détermination du devenir des médicaments en concertation avec le fabricant,
- la recherche des causes du sinistre tant dans l'entreposage, les conditions de préparation ou le conditionnement qu'au cours du transport par :
  - le contrôle des appareils et des installations frigorifiques,
  - l'examen de tous les enregistrements de température disponibles,
  - tout autre moyen de contrôle pouvant justifier de la température de conservation des médicaments, ...

Compte tenu de la technicité des contrôles à effectuer et des décisions à prendre, les parties auront tout intérêt à recourir à des experts spécialisés dans le domaine du froid et du domaine pharmaceutique.

Les constatations de cette expertise seront opposables à toute personne qui y aura été convoquée, même si elle ne s'y est pas rendue ou fait représenter.

### **Expertise judiciaire**

L'importance et la complexité d'une non-conformité peuvent exceptionnellement conduire à requérir une expertise judiciaire, soit dès la survenance de cette non-conformité, soit pendant ou à la suite de l'expertise amiable.

Le requérant qui est, soit le fabricant des médicaments, soit toute autre partie intéressée, doit, par une procédure appropriée (cf. article L-133-4 du Code de Commerce, ou référé), obtenir du Président du Tribunal compétent la désignation d'un expert investi de la mission requise telle que précisée par le magistrat dans son ordonnance.

Sauf dispense du Président du Tribunal, il appartient à l'expert désigné par voie de référé, ou au requérant qui a utilisé l'article L-133-4 du Code de Commerce, d'assurer la convocation des autres parties concernées aux opérations d'expertise.

Chaque partie convoquée a intérêt à se rendre ou à se faire représenter aux opérations de l'expert judiciaire puisque même en son absence les constatations de l'expert judiciaire lui seront opposables.

L'expertise a pour objet de déterminer contradictoirement l'importance et les causes du sinistre afin d'en faciliter la solution.

En conséquence, à la suite de ces expertises et avant d'engager une action judiciaire sur le fond, les parties auront intérêt à engager toute concertation amiable permettant de régler dans les meilleures conditions possibles le litige.

L'expertise judiciaire peut aussi conclure à la conformité des produits. Dans ce cas, s'il y a eu au préalable désaccord au cours du contrôle contradictoire et s'il se reproduisait de tels incidents dans des conditions analogues, le fabricant des produits, leur détenteur ou tout autre prestataire concerné pourrait être amené à demander réparation des préjudices financiers ou commerciaux qui découlent de ce refus abusif.

**Remarque : L'aspect juridique et contractuel** des non-conformités, et en particulier les relations « vendeur-acheteur » définies par les **Incoterms**, sont traités en **Annexe 2**. Les Incoterms (*International Commercial Term*) sont des termes commerciaux. Souvent abrégés en sigles de trois lettres, ces termes définissent les responsabilités et les obligations d'un vendeur et d'un acheteur dans le cadre de contrats de commerce internationaux, notamment en regard *du chargement, du transport, du type de transport, des assurances et de la livraison*. Il s'agit d'une norme mise à jour régulièrement et qui permet à l'acheteur et au vendeur de se mettre d'accord rapidement et sans ambiguïté sur les modalités de la transaction.

## **Amélioration continue de la qualité**

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication, la revue annuelle des opérations de production doit inclure la revue critique des événements indésirables et donc du fichier chronologique d'enregistrement des non-conformités. Cette revue constitue un élément majeur de la maîtrise et de l'amélioration continue de la qualité.

Il est, en effet, important d'analyser les différentes causes à l'origine des écarts constatés et de pouvoir mettre en œuvre un plan d'action permettant d'agir sur la survenue de ces événements indésirables susceptibles de perturber le processus de transport des médicaments.

Des mesures préventives et/ou correctives sont prises et l'efficacité de ces actions est mesurée et évaluée par des critères préétablis lors de l'enquête. Les modifications éventuellement mises en place doivent être prises en compte dans le processus de maîtrise des changements étudié précédemment (les modes opératoires et procédures seront mis à jour).

Enfin, une remise en question de l'analyse de risque élaborée doit être conduite afin de comprendre quelle carence de celle-ci a pu permettre la survenue d'une telle non-conformité.