

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 31 Octobre 2024
Par Mme. Fressonnet Anaïs.**

**Cahiers des charges entre un site fabricant et ses filiales – Projet de mise en
place des Internal Quality Agreements à GlaxoSmithKline Evreux**

Membres du jury :

Président : Bertin Benjamin, Professeur des Universités, Service d'immunologie

Assesseur(s) : Teixeira Ismaël, Docteur en Pharmacie, Manager Service
Règlementaire GSK Evreux

Membre(s) extérieur(s) : Villar Lucas, Docteur en Pharmacie, Chargé de Dossiers
Pharmaceutiques GSK Evreux

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

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.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
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.	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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
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	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
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
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	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.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
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
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
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
Mme	KUBIK	Laurence	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
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
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.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	

Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

UFR3S-Pharmacie

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



REMERCIEMENTS

J'aimerais tout d'abord remercier Monsieur Teixeira, pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse, m'avoir aidée et encouragée tout au long de la rédaction et pour tout le temps qui m'a été accordé.

Je remercie également Monsieur Bertin, pour avoir accepté de présider ce jury et de juger ma thèse. Mon choix s'est naturellement porté vers vous et je suis très reconnaissante que vous m'ayez répondu favorablement.

A Monsieur Villar, pour avoir accepté d'être le troisième membre de mon jury et pour être un camarade hors pair au quotidien. Merci énormément.

Je voudrais remercier mes parents qui m'ont accompagnée, soutenue, donné les moyens et encouragée tout au long de ma vie et de mes années d'études. C'est en partie grâce à vous que j'ai pu en arriver là, et je vous en suis très reconnaissante.

A mon cher compagnon, Julien, merci d'être un soutien constant et une source de motivation même dans les moments difficiles. Je suis fière de partager ma vie avec toi.
I want to break free.

A mes amies, les copines de pharma, Anaëlle, Mathilde, Ryane, Manon, Aline, Lydia, Mathilde, je vous remercie pour tous ces moments de bonheur passés ensemble, tout votre soutien et vos encouragements. Nos années passées et futures ensemble restent gravées à jamais.

Merci à tous d'être présents aujourd'hui pour ce moment très important à mes yeux.

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION	17
II.	Contexte industriel et réglementaire	18
II.A.	Industrie pharmaceutique et site fabricant	18
II.B.	Filiale	19
II.C.	Global Regulatory Affairs.....	20
II.D.	Exigences règlementaires	20
III.	Site GlaxoSmithKline Evreux.....	22
III.A.	Groupe GSK.....	22
III.B.	GSK Evreux.....	22
III.B.1.	Site de production	22
III.B.2.	Formes pharmaceutiques.....	23
III.B.3.	Produits fabriqués à GSK Evreux.....	26
III.C.	Service Compliance Qualité	27
IV.	Projet de conversion des TTS en IQA	30
IV.A.	Avant : Les Technical Terms of Supply	30
IV.B.	Présentation du projet groupe des Internal Quality Agreements	32
IV.B.1.	Dates.....	33
IV.B.2.	Modèle d'IQA pour la fourniture de produits pharmaceutiques	35
IV.B.3.	Document des Rôles et Responsabilités.....	35
IV.B.4.	IQA Landing Page.....	37
IV.B.5.	Autres outils	42
IV.C.	Tâches pré-implémentation du changement	42
IV.C.1.	Plan d'actions.....	42
IV.C.2.	Analyse de risque et évaluation du changement.....	43
IV.C.3.	Procédures du site	46
IV.C.4.	Procédure de gestion des IQA	47
IV.C.5.	Sessions d'information site.....	48
IV.C.6.	Formation de l'équipe Support Enregistrement	50
IV.C.7.	Evaluation de l'impact du projet au sein des différents services	50
IV.D.	Tâches pendant l'implémentation du changement	52
IV.D.1.	"Go live".....	52
IV.D.2.	1 ^{er} IQA avec vérification à 100%	52
IV.D.3.	Routine.....	53
IV.D.3.a.	Rédaction des IQA.....	53
IV.D.3.b.	Mise à jour des procédures site	55
IV.D.3.c.	Mise à jour des certificats d'analyse	55
IV.D.4.	Indicateurs.....	60

IV.D.4.a.	Indicateurs du groupe GSK.....	60
IV.D.4.b.	Indicateurs du site d'Evreux.....	65
IV.D.4.b.i	Nombre d'IQA approuvés par mois.....	65
IV.D.4.b.ii	Temps de réalisation des IQA.....	68
IV.E.	Tâches post-implémentation du changement.....	71
IV.E.1.	Résolution de problème	71
IV.E.2.	Revue après Action.....	75
V.	CONCLUSION.....	76
VI.	BIBLIOGRAPHIE	77
VII.	ANNEXES.....	78

TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Cycle de vie du médicament	17
Figure 2 - Top 10 des industries pharmaceutiques 2024.....	18
Figure 3 - Opérations qui entrent dans la production des médicaments.....	19
Figure 4 - Logo GSK.....	22
Figure 5 - Site GSK Evreux	23
Figure 6 - Etapes du procédé de fabrication des aérosols	23
Figure 7 - Vue éclatée d'un Diskus	24
Figure 8 - Etapes du procédé de fabrication des diskus	25
Figure 9 - Produits fabriqués à GSK Evreux.....	26
Figure 10 - Organigramme de la Direction Qualité de GSK Evreux.....	27
Figure 11 - Organigramme du service Compliance Qualité de GSK Evreux	28
Figure 12 - Principaux types d'approvisionnements	31
Figure 13 - Comparaison TTS / IQA.....	33
Figure 14 - Frise chronologique du projet IQA de 2010 à 2023.....	33
Figure 15 - Frise chronologique du projet IQA de 2022 à 2025	34
Figure 16 - IQA Landing Page 1/2	38
Figure 17 - IQA Landing Page 2/2	39
Figure 18 - Session d'information site 1/4.....	48
Figure 19 - Session d'information site 2/4.....	48
Figure 20 - Session d'information site 3/4.....	49
Figure 21 - Session d'information site 4/4.....	49
Figure 22 - Frise chronologique du projet IQA de 2010 à 2023	52
Figure 23 - Ancienne trame de certificat d'analyse de GSK Evreux	56
Figure 24 - Nouvelle trame de certificat d'analyse proposée par le groupe 1/2	57
Figure 25 - Nouvelle trame de certificat d'analyse proposée par le groupe 2/2	58
Figure 26 - Nouvelle trame de certificat d'analyse de GSK Evreux	59
Figure 27 - Indicateur du groupe GSK - Mai 2023	60
Figure 28 - Indicateur du groupe GSK - Juillet 2023.....	60
Figure 29 - Indicateur du groupe GSK - Aout 2023	61
Figure 30 - Indicateur du groupe GSK - Septembre 2023	61
Figure 31 - Indicateur du groupe GSK - Octobre 2023	62
Figure 32 - Indicateur du groupe GSK - Novembre 2023	62
Figure 33 - Indicateur du groupe GSK - Décembre 2023	63
Figure 34 - Indicateur du groupe GSK - Janvier 2024	63
Figure 35 - Indicateur du groupe GSK - Mars 2024.....	64
Figure 36 - Indicateur du groupe GSK - Juin 2024	64
Figure 37 - Indicateur à 3 mois : Nombre d'IQA approuvés	65
Figure 38 - Indicateur à 6 mois : Nombre d'IQA approuvés	65
Figure 39 - Indicateur à 9 mois : Nombre d'IQA approuvés	66
Figure 40 - Indicateur à 12 mois : Nombre d'IQA approuvés.....	66
Figure 41 - Indicateur à 15 mois : Nombre d'IQA approuvés	67
Figure 42 - Nombre d'IQA approuvés par rapport à l'objectif.....	67
Figure 43 - Indicateur mois 1 à 3 : Temps de réalisation des IQA	68
Figure 44 - Indicateur mois 4 à 9 : Temps de réalisation des IQA	69
Figure 45 - Indicateur mois 10 à 15 : Temps de réalisation des IQA	70
Figure 46 - Data analysis toolkit - Données	71
Figure 47 - Data analysis toolkit - Temps de réalisation des IQA	72
Figure 48 - Data analysis toolkit - Découpage des temps de réalisation des IQA	72
Figure 49 - Actions d'Evreux et des filiales dans le processus de création d'un IQA	73
Figure 50 - Etapes du processus de l'IQA avec l'Allemagne et dates associées.....	74

Figure 51 - Etapes du processus de l'IQA avec la Pologne et dates associées	74
Figure 52 - Frise chronologique de la création d'un IQA.....	74
Figure 53 - Compte rendu de la revue après action	75

GLOSSAIRE

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
BPD	Bonnes Pratiques de Distribution
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA	Corrective Action Preventive Action (plan d'actions)
DRA	Distribution Risk Assessment (évaluation des risques de distribution)
GMP	Good Manufacturing Practice (Bonnes Pratiques de Fabrication)
GRA	Global Regulatory Affairs (Affaires Règlementaires Mondiales)
GSK	GlaxoSmithKline
GxP	Good Practices (Bonnes Pratiques)
IQA	Internal Quality Agreement (cahier des charges)
LOC	Local Operating Company (filiale)
N/A	Non Applicable
OOS	Out Of Specification (résultat hors spécification)
PPR	Periodic Product Review (Revue Périodique Produit)
QMS	Quality Management System (Système de Gestion de la Qualité)
R&D	Recherche et Développement
R&R	Rôles et Responsabilités
RCA	Root Cause Analysis (Analyse de Cause Racine)
TTS	Technical Terms of Supply (cahier des charges)
VQD	Veeva Quality Docs

I. INTRODUCTION

Le cycle de vie des médicaments commence par la Recherche et le Développement (R&D) et se termine par leur commercialisation, qui s'obtient via le processus de mise sur le marché. (1)

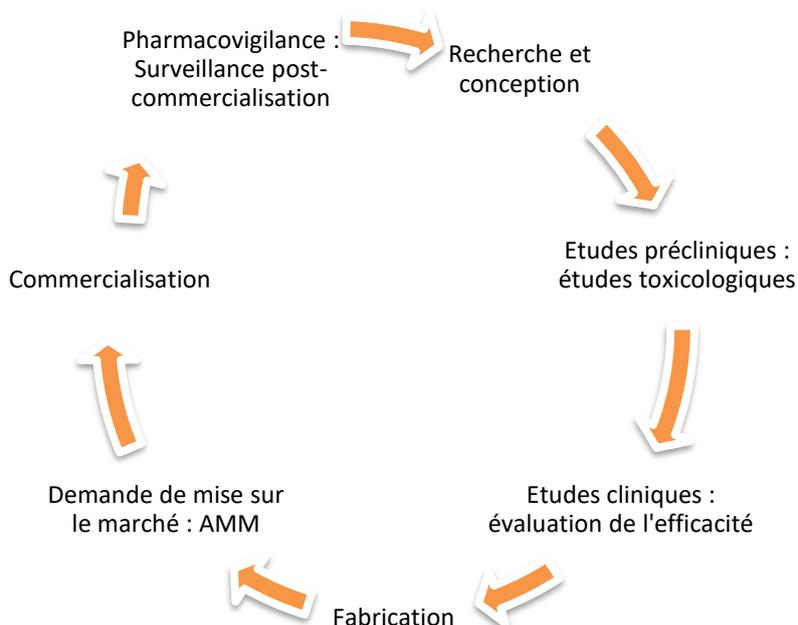


Figure 1 - Cycle de vie du médicament

De nouveaux composés chimiques ou biotechnologiques, ayant des propriétés thérapeutiques d'intérêt, sont recherchés par les industries. Leur efficacité et leur sécurité sont d'abord testées sur les animaux (études pré-cliniques), puis sur les humains (études cliniques en plusieurs phases).

Les études cliniques sont réglementées par les autorités de santé, dans le but de garantir leur sûreté et leur éthique. Les résultats de ces études leur sont ensuite soumis pour une évaluation de la balance bénéfique/risque et une détermination des doses d'administration et des indications d'utilisation.

À la suite de cette évaluation, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est octroyée pour le médicament, qui peut alors être commercialisé, prescrit et délivré aux patients. L'AMM est aussi un gage de qualité du médicament.

Avant la commercialisation d'un médicament, il peut être nécessaire, pour certaines industries pharmaceutiques, de travailler avec des filiales au niveau mondial pour coordonner son lancement. C'est le cas pour la société GlaxoSmithKline (GSK), qui travaille avec des filiales pour permettre l'approvisionnement d'une centaine de pays. Ce processus de sous-traitance nécessite l'établissement de cahiers des charges, permettant de définir les rôles et responsabilités de chacun afin d'encadrer cette collaboration.

Dans cette thèse, vous allez suivre le projet de refonte des cahiers des charges pour le site de GSK Evreux.

II. Contexte industriel et réglementaire

II.A. Industrie pharmaceutique et site fabricant

L'industrie pharmaceutique est une des industries les plus importantes au monde. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie. Le laboratoire GSK fait partie des dix premiers laboratoires pharmaceutiques mondiaux. (2), (3)



Figure 2 - Top 10 des industries pharmaceutiques 2024

L'industrie pharmaceutique a un fort potentiel de croissance lié à plusieurs critères. Ce potentiel de croissance s'explique par le besoin de la population de vivre mieux en meilleure santé, une augmentation de l'accès aux soins dans le monde, l'apparition de nouvelles maladies complexes, le développement de nouvelles approches thérapeutiques et l'augmentation de l'espérance de vie de la population entraînant des soins médicaux plus exigeants et spécifiques pour des pathologies chroniques. (4), (5)

L'industrie pharmaceutique n'évolue pas dans le même environnement que n'importe quelle autre industrie. Son cadre juridique, ses réglementations, son champ d'action et ses comportements font l'objet d'une attention toute particulière des différentes autorités de santé, mais également des ministères de la santé de chaque pays. Ce traitement particulier est le fait de la nature même de cette industrie. Comme toute entreprise, elle a une vocation lucrative, et des attentes de résultats de la part de ses investisseurs. Mais elle doit conjuguer ces objectifs avec le monde de la santé, pour lequel elle est un acteur partenaire de santé publique. Pour comprendre de quoi il s'agit : « En 1952, l'OMS définit la santé publique comme la science et l'art de prévenir les maladies, de prolonger la vie et d'améliorer la santé physique et mentale à un niveau individuel et collectif. Le champ d'action de la santé publique inclut tous les systèmes de promotion de la santé, de prévention des maladies, de lutte contre la maladie (médecine et soins) et de réadaptation. » (6)

La fabrication des spécialités pharmaceutiques de médicaments à usage humain fait partie des activités des entreprises de l'industrie pharmaceutique, au même titre que la R&D, l'exploitation, le façonnage, le conditionnement, la commercialisation et la distribution, ainsi que les activités administratives, d'études, de conseil et de services. (7)

Le fabricant est défini par le code de la Santé Publique (Article R5124-2) comme (8) :
« On entend par :

1° Fabricant, l'entreprise ou l'organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme à la fabrication de médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1.

La fabrication comprend les opérations concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots, ainsi que les opérations de stockage correspondantes, telles qu'elles sont définies par les bonnes pratiques prévues à l'article L. 5121-5 applicables à cette activité. »

La production regroupe les opérations de réception des matières premières et articles de conditionnement, le processus de fabrication en lui-même pour transformer la matière première en produit fini, le conditionnement des produits et leur étiquetage, ainsi que la maintenance des équipements et la logistique.

La production répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales.



Figure 3 - Opérations qui entrent dans la production des médicaments

II.B. Filiale

Une entreprise de l'industrie pharmaceutique peut travailler avec des filiales. C'est le cas de l'industrie GlaxoSmithKline Evreux, qui est reliée à une centaine de filiales dans le monde.

Une filiale est une entreprise à elle seule, avec sa propre structure physique et organisationnelle, mais qui est dépendante de la société mère. La filiale possède son propre stock de médicaments fournis par le site référent (dans notre cas, GSK Evreux) et est soumise à ses contrôles. (9)

La création des filiales de GSK Evreux a permis d'améliorer la gestion des différents territoires approvisionnés en médicaments par le site. À chaque filiale est associé un pays ou un groupe de pays précis.

II.C. Global Regulatory Affairs

Les sites GSK du monde sont supervisés par le groupe GSK. Les valeurs du groupe sont d'unir la science, la technologie et les talents pour devancer ensemble la maladie.

Dans le groupe, il y a notamment le département Global Regulatory Affairs (GRA) qui est en charge de l'organisation des affaires réglementaires pour la société GSK.

La mission du GRA est de permettre de manière proactive le développement innovant, les approbations accélérées et la gestion efficace du cycle de vie des médicaments approuvés, en :

- Étant des experts de confiance dans la transformation de la science en stratégies réglementaires efficaces et compétitives, prêts à remettre en question les voies conventionnelles, ce qui se traduit par des licences réglementaires différenciées, durables et conformes ;
- Veillant à ce que les dépôts et dossiers réglementaires soient soutenus par une excellente technologie ;
- Faisant progresser de manière proactive la réflexion réglementaire externe et en fournissant aux sites des renseignements et des informations réglementaires à valeur ajoutée ;
- Promouvant une culture fondée sur des valeurs où les équipes se sentent dynamisées, valorisées, prises en charge, écoutées et impatientes de répondre aux besoins des patients.

Le GRA a un rôle dans tout le cycle de vie du médicament et accompagne les sites pour :

- Une contribution stratégique et opérationnelle aux équipes de projet et à la gouvernance ;
- Les questions et réponses ;
- Les avis scientifiques et consultations avec les autorités de santé ;
- Les partenariats stratégiques ;
- L'évaluation des demandes de changements.

II.D. Exigences réglementaires

L'industrie pharmaceutique fait partie des secteurs industriels les plus contrôlés.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont un référentiel réglementaire opposable publié par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en France. Leur respect permet de garantir que les produits sont fabriqués et contrôlés par l'industrie pharmaceutique conformément aux normes de qualité qui s'y appliquent et aux exigences de l'AMM. Ainsi, la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments pour les patients sont assurées. (10)

En France, les BPF existent depuis 1978. Elles sont constituées aujourd'hui de 4 parties accompagnées de lignes directrices et annexes qui couvrent l'ensemble des activités des établissements pharmaceutiques. Ce document est régulièrement évalué et modifié afin de répondre aux enjeux de fabrication des médicaments. La dernière version applicable des BPF date de mai 2024.

Les cahiers des charges répondent à des exigences externes telles que décrites dans le chapitre 7 sur les activités externalisées de la première partie du guide des BPF.

Ce chapitre décrit le principe des activités externalisées comme :

« Toute activité couverte par le guide des BPF qui est externalisée, doit être définie de manière appropriée, convenue et contrôlée afin d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou un produit de qualité insuffisante. 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. Le système de gestion de la qualité du donneur d'ordre doit préciser clairement la manière dont la personne qualifiée certifiant chaque lot de produit pour sa libération, exerce sa pleine responsabilité. » (11).

L'ensemble des dispositions du chapitre 7 des BPF sont disponibles en [Annexe 1](#).

Pour être conforme au texte des BPF, le site d'Evreux détient des cahiers des charges (contrats) avec chacune des filiales qu'il approvisionne dans le monde.

III. Site GlaxoSmithKline Evreux

III.A. Groupe GSK

Tout a commencé lorsque la pharmacie Plough Court a été créée en 1715, et dans le but de devancer les maladies qui affectent la santé, les entreprises traditionnelles de GSK ont développé une variété de médicaments et de vaccins qui ont contribué à former les éléments de base de l'actuel Groupe GSK - une société biopharmaceutique qui est passée d'une poignée de fondateurs individuels à une entreprise de 70.200 personnes.



Figure 4 - Logo GSK

GSK fabrique des vaccins et des médicaments spécialisés innovants pour prévenir et traiter les maladies. Les départements R&D se concentrent sur la science du système immunitaire, la génétique humaine et les technologies avancées. Ils travaillent sur quatre domaines thérapeutiques : les maladies infectieuses, le virus de l'immunodéficience humaine, l'oncologie et l'immunologie.

En France, GSK dispose de 3 sites de production spécialisés dans la fabrication de médicaments respiratoires, d'antibiotiques et de vaccins. Avec un siège social, cette implantation fait de GSK France un laboratoire international de premier plan en termes d'emplois, d'investissements industriels et de R&D. Environ 3400 personnes sont employées en France.

Evreux est spécialisé dans les formes inhalées, Mayenne dans les formes sèches (antibiotiques) et Saint-Amand-les-Eaux produit des vaccins à grande échelle.

En 2022, la multinationale GSK a investi près de 110 millions d'euros dans le domaine industriel et dans la R&D. Elle a l'opportunité de contribuer au développement économique et social de la France et d'avoir un impact sur 2,5 milliards de vies au niveau international.

III.B. GSK Evreux

III.B.1. Site de production

Créé en 1968, le site d'Evreux compte près de 1 100 collaborateurs. Collectivement, les collaborateurs sont spécialisés dans la production de médicaments inhalés destinés à soigner l'asthme et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).



Figure 5 - Site GSK Evreux

Le site d'Evreux est devenu un acteur économique majeur de la région et un site industriel compétitif à l'international. Il exporte aujourd'hui près de 90% de la production vers plus de 100 pays.

Le site industriel d'Evreux a produit 153 millions d'unités en 2022. Chaque minute, plus de 40 000 doses fabriquées sont utilisées par des patients à travers le monde.

Ces 5 dernières décennies, les capacités de production ont été renforcées avec des plans d'investissements successifs, pour se positionner à la pointe de l'innovation et de la technologie. Le site industriel d'Evreux détient une expertise dédiée aux procédés, composants et dispositifs médicaux des médicaments respiratoires inhalés, notamment dans trois formes galéniques. (12)

III.B.2. Formes pharmaceutiques

Les aérosols :

L'aérosol doseur se compose de cinq éléments : le principe actif, le gaz propulseur, la cartouche, la valve doseuse et l'applicateur.

Le médicament, sous forme de solution ou suspension, est expulsé à l'extérieur, puis inhalé par le patient, grâce au gaz propulseur contenu sous forme liquide, dans la cartouche. La valve doseuse, pour laquelle un système de remplissage à double clapet a été développé, assure la reproductibilité de la dose thérapeutique.

Les différentes étapes du procédé de fabrication des aérosols sont les suivantes :



Figure 6 - Etapes du procédé de fabrication des aérosols

Micronisation : Première étape, il s'agit de diminuer et de calibrer la taille des particules des principes actifs pour permettre leur mélange avec les excipients et leur absorption par le patient. En effet, ces particules devront atteindre les alvéoles du système respiratoire. La micronisation s'obtient lors d'un phénomène venturi au cours duquel les particules s'entrechoquent entre elles, assurant la réduction de leur taille jusqu'au micromètre.

Remplissage : Cette étape commence par la préparation de la suspension par pesée du principe actif et le maintien de l'homogénéité de la suspension par circulation et agitation continues. Puis intervient le soufflage, ou dépoussiérage de la cartouche, suivi d'un remplissage avec la suspension (Principe actif + Excipient gaz propulseur liquéfié). La cartouche est ensuite pesée pour vérifier que le poids de remplissage est conforme à la cible.

Induction (pour certains marchés) : Cette opération consiste à augmenter la pression interne dans la cartouche par augmentation de la température. Ceci permettant d'augmenter tous défauts (fuite) et l'élimination des cartouches non conformes aux stades suivants.

Pesé-testé : Son but est de déterminer le poids de la bouffée afin d'évaluer sa conformité, et aussi d'évaluer le poids total.

Conditionnement : Les aérosols sont déchargés pour être contrôlés et ensuite étiquetés avant d'être introduits dans un étui avec une notice.

Le Diskus® :

Les experts de GSK ont collaboré six ans pour mettre au point la technologie appelée Diskus®, du fait de sa ressemblance avec le Discus, poisson d'eau douce originaire du Brésil et de la Colombie. Les premiers Diskus® ont été commercialisés en 1995 au Royaume-Uni et en 1997 en France. Le Diskus® est un dispositif d'inhalation de poudre multi-doses, destiné à délivrer une dose définie de médicament.

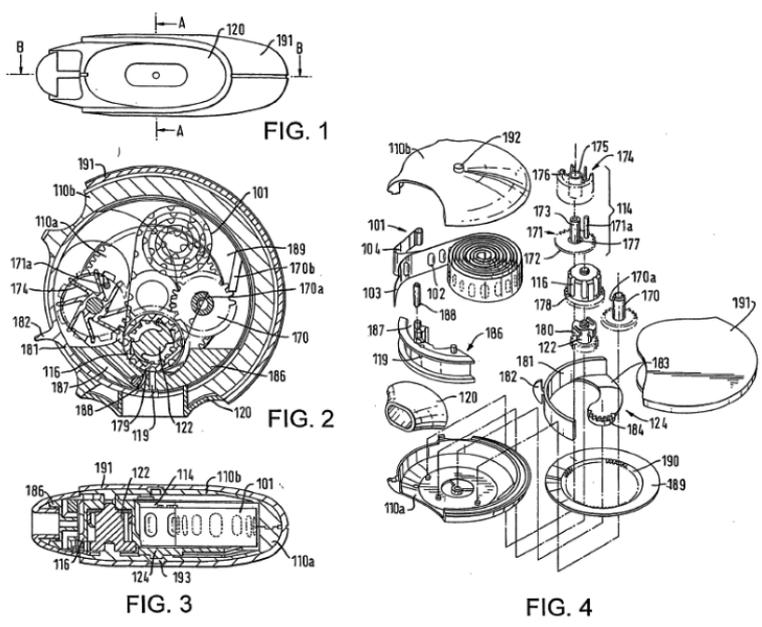


Figure 7 - Vue éclatée d'un Diskus

Les étapes du procédé de fabrication des médicaments ayant comme dispositif le Diskus se résument comme suit :



Figure 8 - Etapes du procédé de fabrication des diskus

Mélange : Le principe actif est mélangé par étape successive avec l'excipient. Le contrôle de la durée du mélange et la vitesse d'agitation permettra de garantir une parfaite homogénéisation.

Remplissage : Consiste à former une rangée d'alvéole sur une bande d'aluminium et à les remplir de poudre, puis à sceller cette bande.

Assemblage : La bande d'aluminium préremplie est découpée toutes les 28 ou 60 alvéoles selon le format et son impression est contrôlée, puis elle est enroulée et positionnée dans un sous-ensemble. A la suite le sous-ensemble contenant le blister est assemblé avec les trois autres composants du Diskus : le capot, le couvercle pivotant, l'embout buccal.

Conditionnement : Les Diskus sont déchargés pour être contrôlés et ensuite étiquetés avant d'être introduits dans un étui avec une notice.

Le Rotadisk® :

Comme le Diskus®, le Rotadisk® est un système d'inhalation de poudre. Il est constitué d'un disque comportant 4 ou 8 alvéoles, chacune remplie d'une quantité définie de médicament et délivrée à l'aide d'un dispositif appelé Diskhaler.

Lors de chaque utilisation, le Diskhaler positionne le disque, perce une alvéole et libère la poudre.

III.B.3. Produits fabriqués à GSK Evreux

Le site d'Évreux est spécialisé dans la production de médicaments inhalés sous forme de Diskus ou aérosol destinés à soigner l'asthme et la BPCO, et un Rotadisk (Relenza) destiné à soigner la grippe.



SERETIDE®

- Salmétérol Xinafoate + Fluticasone propionate
- Traitement de fond quotidien de l'asthme et symptomatique de la BPCO en dosage 50/500



VENTOLINE®

- Salbutamol Sulfate
- Bronchodilatateur, Traitement de crise de l'asthme



FLIXOTIDE®

- Fluticasone propionate
- Corticoïde, prévention asthme et traitement de la BPCO



SEREVENT®

- Salmétérol Xinafoate
- Bronchodilatateur



BECOTIDE® (uniquement sous forme d'aérosol)

- Béclo métasone
- Corticoïde, anti-inflammatoire pour traitement régulier d'asthme



RELENZA®

- Zanamivir
- Soigner la grippe

Figure 9 - Produits fabriqués à GSK Evreux

III.C. Service Compliance Qualité

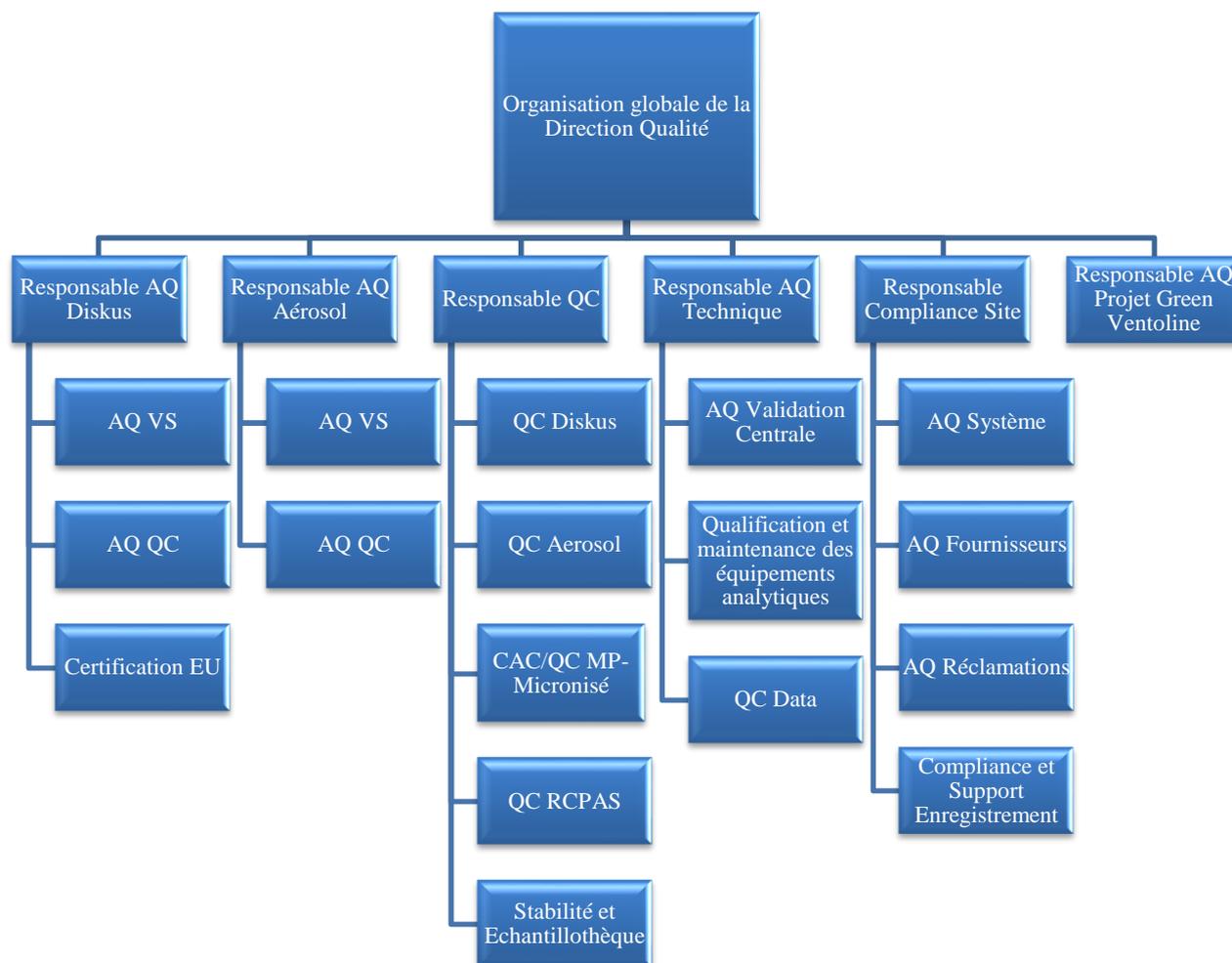


Figure 10 - Organigramme de la Direction Qualité de GSK Evreux

Le service Compliance Qualité garantit aux patients des produits conformes aux exigences réglementaires.

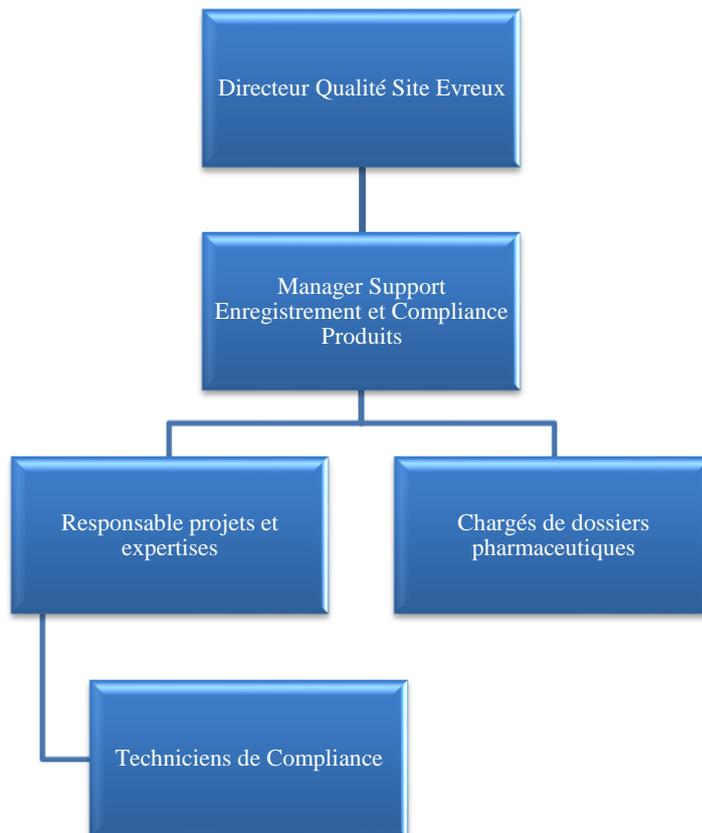


Figure 11 - Organigramme du service Compliance Qualité de GSK Evreux

Le service Compliance Qualité se compose de deux équipes complémentaires.

L'équipe Support Enregistrement, dont les activités essentielles sont les suivantes :

- Rédaction et enregistrement des dossiers réglementaires soumis aux différents marchés ;
- Rédaction du module 3 du dossier d'AMM des différents produits de GSK Evreux, ou modification lors de la publication d'une nouvelle monographie de la pharmacopée, ainsi que lors des variations exigées par les filiales ou des changements internes concernant le remplacement d'un équipement ou la modification de la formule par exemple ;
- Enregistrement et renouvellement des licences pour les produits du site pour tous les marchés ;
- Coordination des variations liées aux changements réglementaires ou industriels ;
- Suivi des approbations suite aux soumissions réglementaires diverses ;
- Réponse aux questions des autorités ;
- Rédaction des contrats qualité avec les filiales et les clients internes.

L'équipe Compliance Produits, avec les missions principales qui suivent :

- Assurance de la conformité des produits lors de l'implémentation de changements sur le site d'Evreux ;
- Vérification des documents site et des données qualité qui sont en rapport avec la fabrication des produits et les contrôles des matières, articles de conditionnement et produits finis, aux stades de fabrication et de mise en stabilité ;

- Vérification des données de stockage et de péremption des composants, produits semi-finis et finis ;
- Communication, analyse et mise en place des exigences légales dont les responsabilités ou les actions peuvent affecter la conformité du site envers ces exigences, si elles sont applicables ;
- Rédaction des plans de contrôle des produits ;
- Vérification des contrats qualité.

Les membres des deux équipes se rejoignent pour travailler notamment sur :

- Les évaluations d'impact réglementaire liées à un changement ;
- La revue des projets de dossiers d'enregistrement avant soumission aux marchés.

IV. Projet de conversion des TTS en IQA

IV.A. Avant : Les Technical Terms of Supply

Les cahiers des charges en matière de fourniture de produits entre deux entités GSK sont nommés Technical Terms of Supply (TTS). Il est de la responsabilité du site fabricant d'avoir un TTS approuvé avant le premier approvisionnement de produits.

Un TTS est un document établi :

- Soit entre GSK Evreux et les autres filiales/organisations du groupe pour les produits finis, produits semi-finis (vrac), matières micronisées, placebos, composants et essais cliniques ;
- Soit entre les autres filiales du groupe et GSK Evreux, lorsque ce dernier reçoit des produits (semi-finis) fabriqués dans leurs sites.

Le TTS est un document unique qui décrit les conditions de fourniture des produits d'un point de vue technique et qualité, ainsi que le partage des responsabilités.

La gestion des TTS de GSK est décrite dans une procédure du site, par transposition d'une procédure globale du groupe.

L'ensemble des TTS est mis à disposition dans Veeva Quality Docs (VQD) qui est le logiciel de gestion électronique des documents utilisé par GSK.

Les TTS sont revus dans leur intégralité tous les 5 ans et sont conservés pendant 7 ans en statut « remplacé » dans VQD.

Dans le cas où la fourniture de produit cesse pour un marché donné, le TTS doit être supprimé.

Il existe 5 modèles de TTS selon le type d'approvisionnement :

- Approvisionnement de produits finis provenant du site fabricant (Evreux) à un site de commercialisation GSK ;
- Approvisionnement de matières micronisées provenant du site fabricant (Evreux) à un site de fabrication secondaire, ou approvisionnement de produits semi-finis ou vrac entre le site d'Evreux et un autre site de fabrication GSK, incluant les sites de R&D (ex. essais cliniques) ;
- Approvisionnement d'actif, intermédiaires, vrac, produits remplis, produits finis entre de multiples sites GSK
- Approvisionnement de produits finis du site fabricant (Evreux) à une filiale via un site de distribution des produits ;
- Approvisionnement de produits d'une filiale vers une autre.

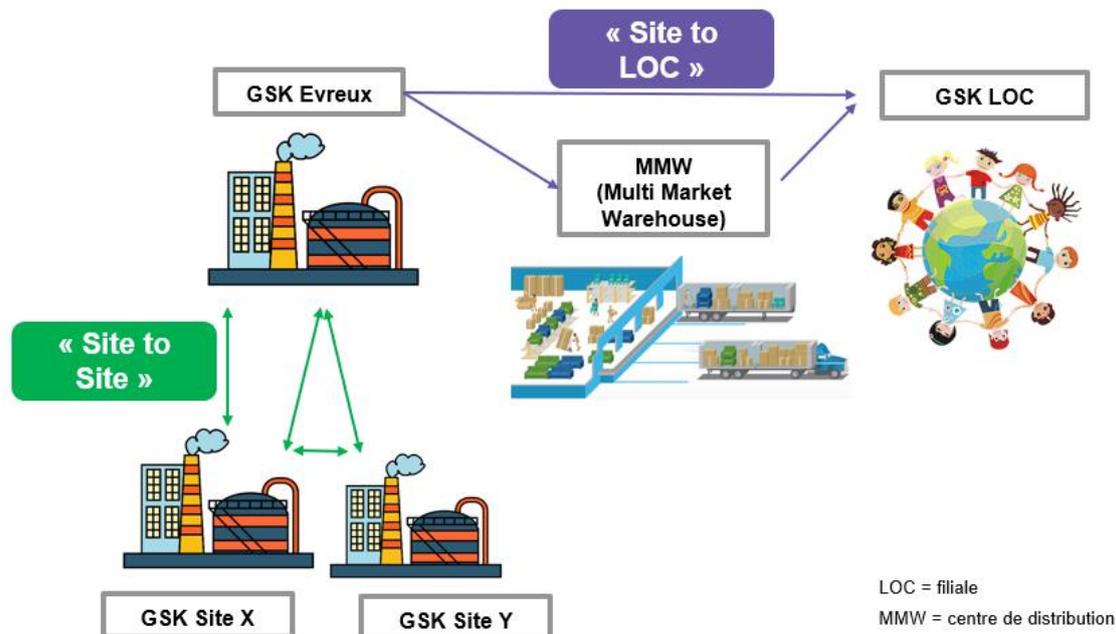


Figure 12 - Principaux types d'approvisionnements

Les TTS sont constitués de :

- Document des Rôles et Responsabilités (R&R) pour l'approvisionnement entre entités GSK. Ce document définit les accords pris pour les produits expédiés entre entités GSK et donne le détail des responsabilités pour chaque type d'approvisionnement.
- Document TTS
 - o Informations générales
 - o Suppléments produits

Le processus TTS est composé de 4 étapes :

1- Préparation du TTS

2- Revue du TTS

Lecture et résolution des commentaires par le coordinateur TTS du site fournisseur. Des discussions peuvent être engagées entre le site receveur et le fournisseur jusqu'à obtention d'un accord sur tous les changements demandés. Des actions peuvent en résulter pour mettre en conformité les pratiques du site et doivent être réalisées idéalement avant l'approbation du TTS et obligatoirement avant le début de l'approvisionnement.

3- Approbation du TTS

Circuit de signature lancé dans VQD avec l'auteur du site fournisseur, l'approbateur Qualité du site fournisseur, et le(s) approbateur(s) Qualité du site receveur. Une notification est envoyée aux personnes concernées afin de les avertir de la mise en place du contrat/des modifications, notamment si de nouvelles exigences spécifiques au marché sont actées.

4- Modification, révision du TTS

Les changements sur les responsabilités et les spécificités produits doivent être contrôlés. Les informations inhérentes aux produits commercialisés mentionnées dans le TTS avec un marché doivent être revues et approuvées par le coordinateur TTS. La traçabilité des changements est reportée dans l'historique de révision des TTS et les versions sont contrôlées via VQD.

IV.B. Présentation du projet groupe des Internal Quality Agreements

Le projet Internal Quality Agreement (IQA) est lancé le 30 mars 2023.

Dès lors, pour toute mise à jour de TTS, il faudra procéder à la création d'un IQA pour remplacer le TTS existant.

Au 30 mars 2025, tous les TTS devront être convertis en IQA.

L'objet d'un IQA est de documenter les rôles et responsabilités liés aux aspects qualité de la fourniture de produits/matériaux/services (commerciaux et R&D) entre les parties GSK (par exemple, de site à site ou de site à filiale).

L'IQA consiste en deux principaux composants qui sont étroitement liés :

- Le document de R&R des IQA qui remplace celui des TTS ;
- Le modèle des IQA qui remplace celui des TTS.

Il est accompagné de l'outil IQA Landing Page ([Figure 16](#)) permettant aux utilisateurs d'accéder aux systèmes de données sources.

Le but de ce projet est de :

- Arrêter la duplication des données ;
- Réduire les risques liés à l'intégrité des données ;
- Standardiser les cahiers des charges pour la filière pharmaceutique et vaccins ;
- Inciter à consulter les systèmes qui contiennent les données sources ;
- Arrêter d'utiliser les cahiers des charges comme outils de communication des changements et comme référence pour la libération des lots pour les marchés ;
- Changer le mécanisme de vérification des données dans les systèmes sources (ne plus être utilisé comme déclencheur).

Le tableau ci-après permet de comparer de manière synthétique le contenu des TTS par rapport à celui des IQA.

L'objectif est de réduire le niveau de détail du document, tout en renvoyant vers les données sources qui sont maintenues à jour.

TTS	IQA	Landing page
Contact details, supply route	X	
Additional/different requirements to R&R (incl. AQL, repacking)	X	
Products	Description	SKU codes
MA holder	X	X
MA number		X
CMC registered details (Specification, shelf life, storage conditions)		X
CMC regulatory changes		
Scope (Operations)	X	
CofA		X
Batch numbering		X
Multibatching		X
Expiry date		X
Serialization		X
Palletisation		X
DRA, Thermostability		X
PPRs		
Supply chain maps		

Figure 13 - Comparaison TTS / IQA

Le principe de base des TTS a été perdu avec le temps et le maintien de ces cahiers des charges demande une ressource en personnel conséquente.

Avec les IQA, l'objectif de ces documents est clarifié. L'IQA Landing Page sert de base centralisée menant aux données sources.

La maintenance des documents, une fois convertis en IQA, devrait atteindre moins de 25% de celle des TTS.

Les principaux changements qui amèneront à la mise à jour d'un IQA sont un changement des contacts, le lancement d'un nouveau produit pour une filiale. Toute modification souhaitée d'un TTS conduit à la création de l'IQA qui le remplacera.

IV.B.1. Dates

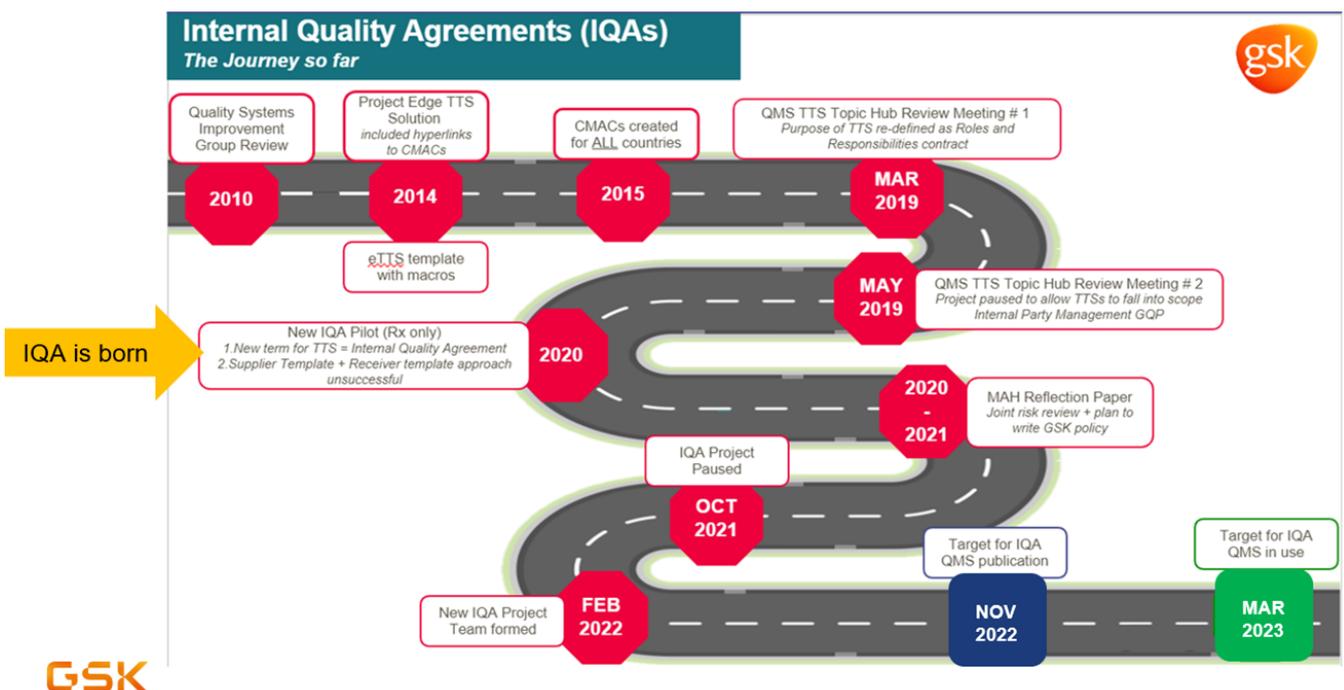


Figure 14 - Frise chronologique du projet IQA de 2010 à 2023

L'histoire de l'IQA commence en 2014 avec son prédécesseur le TTS.

On voit que le projet de refonte des cahiers des charges est lancé en 2020. Il faudra 3 années de travail des experts du groupe et de coopération des sites pour lancer enfin le projet IQA en mars 2023.

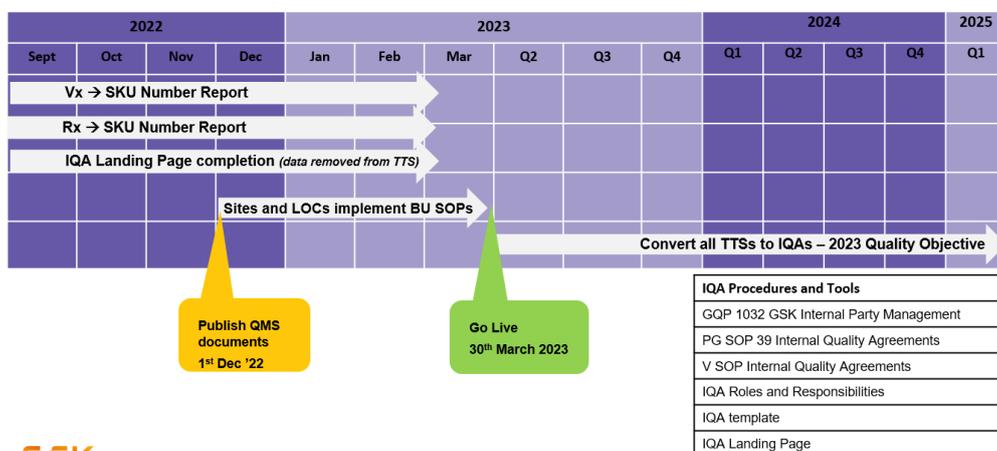


Figure 15 - Frise chronologique du projet IQA de 2022 à 2025

Des sessions de sensibilisation du groupe sur ce projet ont eu lieu de septembre 2022 à février 2023.

Le 1^{er} décembre 2022 ont été publiés les documents Qualité sur les IQA.

À partir du 1^{er} décembre 2022 et pour le 30 mars 2023 au plus tard, la réalisation des tâches suivantes est demandée :

- Établir la liste des documents en vigueur et des processus de chaque site portant sur les TTS ou y faisant référence, pour révision dans le cadre du projet IQA avec intégration locale de la documentation Qualité du groupe. Le but étant de remplacer le terme « TTS » par « TTS/IQA » dans un premier temps, tant que les deux types de cahiers des charges co-existeront. Ces mises à jour peuvent intervenir après le « Go live » des IQA (actions post-implémentation) ;
- Rédaction et utilisation de la procédure site sur la gestion des IQA. La procédure site sur les TTS doit rester en vigueur tant qu'au moins un TTS reste actif ;
- Recommandation pour les sites et filiales de configurer des adresses mails génériques au lieu d'inclure les noms de personnes spécifiques dans les IQA, qui sont susceptibles de changer.

Au 30 mars 2023 : mise à disposition de l'IQA Landing Page.

Pour le 30 mars 2025 : tous les TTS sont convertis en IQA.

Le projet IQA demande les initiatives suivantes :

- Création de rapports permettant d'avoir les codes des produits destinés à chaque marché ;
- Optimisation de l'IQA Landing Page ;
- Établissement d'un processus de communication des nouveaux paramètres des marchés pour leurs codes ;
- Confirmation du mode d'utilisation et de maintenance des documents de VQD servant de référence pour les exigences des marchés.

IV.B.2. Modèle d'IQA pour la fourniture de produits pharmaceutiques

Le groupe a développé un modèle d'IQA à utiliser par tous les sites GSK ([Annexe 2](#)). Il est téléchargeable via VQD.

Ce modèle doit être utilisé conjointement avec le document R&R.

L'IQA est examiné et approuvé par toutes les parties. Son approbation signifie que l'ensemble des informations contenues dans l'IQA et dans le document R&R sont exactes et complètes et que chaque partie accepte les exigences.

IV.B.3. Document des Rôles et Responsabilités

Le document de R&R accompagne tous les IQA. C'est un standard publié par le groupe qui est disponible dans VQD.

Il décrit les rôles et responsabilités classiques qui incombent aux fournisseurs (site fabricant) et aux receveurs (filiales).

Le document est consultable en [Annexe 3](#).

Il couvre les items suivants :

- Communication ;
- Fondements (Système Qualité, Personnel et formation, Données et documentation) ;
- Gouvernance (Gestion des risques, Contrôle des changements) ;
- Amélioration continue (Audit, Déviations, Analyse de cause racine, Plans d'actions) ;
- Gestion réglementaire (Contrôle des visuels, Conformité réglementaire, Gestion des inspections réglementaires) ;
- Gestion des incidents (Réclamations, Incidents produits et rappels) ;
- Gestion du cycle de vie des produits (Nettoyage, Validation des processus) ;
- Gestion de la chaîne d'approvisionnement (Traçabilité des produits, Gestion des tiers) ;
- Installations / Équipements (Conception, Exploitation et contrôle des installations, Maintenance et étalonnage, Utilités) ;
- Contrôles analytiques (Échantillonnage, Test, Stabilité, Hors spécifications) ;
- Fabrication (Production, Libération des lots, Retraitement et remaniement, Reconditionnement, Gestion d'entrepôt, Distribution) ;
- Exigences spécifiques aux produits (Assurance de stérilité, Procédés contrôlés par la charge biologique, thérapie cellulaire et génique, dispositifs médicaux).

Tous les R&R listés dans ce document ne doivent pas être dupliqués dans les IQA. En revanche, si le fournisseur ou le receveur demande l'application d'un rôle ou d'une responsabilité qui diffère du standard, ou qui s'y ajoute, il est nécessaire de le/la documenter dans l'IQA.

Exemples :



La Chine demande à ce que les produits livrés par le site de fabrication soient conformes au principe du premier périmé, premier sorti (FEFO First Expired First Out). Toute infraction sera notifiée à la société de commercialisation, sauf dans les cas où une enquête est en cours sur les produits. Le lot doit avoir une durée de conservation supérieure à 12 mois lors de sa livraison en Chine (conformément au règlement sur l'administration des médicaments à l'importation).

La Chine demande également à être informée à chaque fois que la trame des certificats d'analyse est modifiée.



L'Indonésie interdit les produits contenant des ingrédients d'origine porcine, sauf indication contraire sur l'étiquette conformément à l'autorité réglementaire locale. Le fournisseur doit s'assurer que les produits contenant des ingrédients d'origine porcine ne sont pas fournis en Indonésie, sauf accord préalable entre les deux parties.



La République Tchèque demande à recevoir une copie de rapport d'investigation signée par l'Assurance Qualité en cas d'écarts critiques ou liés à des réclamations clients.



La Pologne communique les changements réglementaires via Veeva Regulatory (outil des affaires réglementaires dans Veeva) pour les produits qui sont en procédure d'enregistrement nationale, reconnaissance mutuelle ou décentralisée. *Cette responsabilité vient en complément de l'item 9 du document R&R*



Le Sri Lanka pratique une opération de reconditionnement locale en routine. Cette opération consiste à coller le prix, des étiquettes anti-effraction et à ajouter une notice en langue locale sur le carton. Il incombe à la filiale de fournir des notices approuvées par l'autorité réglementaire locale et de s'assurer que la version actuelle de la notice est utilisée à chaque fois. La libération ultérieure du produit reconditionné relève de la responsabilité de la filiale sur la base des rapports de reconditionnement. *Cette responsabilité vient en complément de l'item 41 du document R&R*



Le Pakistan demande à ce que, en cas d'excursion de température pendant la livraison, le fournisseur examine les données de stabilité et confirme le statut du lot, à savoir qu'il puisse être commercialisé ou qu'il doive être rejeté, dans les 7 jours ouvrables, afin que les approvisionnements aux patients ne soient pas entravés.



Pour la filiale Japon, à moins que la méthode de test ne soit rédigée conformément à la Pharmacopée Japonaise ou à un autre texte officiel, une procédure alternative pour la méthode de contrôle n'est pas autorisée. La seule exception est si le fournisseur a informé le receveur de l'utilisation de méthodes alternatives et que la filiale a accepté son utilisation. En cas de doute sur les résultats de test obtenus à partir du test alternatif, le fournisseur doit effectuer le test selon la méthode Pharmacopée Japonaise / détails enregistrés au Japon. *Cette responsabilité vient en complément de l'item 33 du document R&R.*



La Corée du Sud n'accepte pas l'enregistrement d'une source alternative de principe actif



La Slovaquie demande à toujours être informée lorsqu'un produit commercialisé en Slovaquie est rappelé, même si les lots concernés n'ont pas été fournis en Slovaquie



La Russie prévient le fournisseur que les Revue Périodique Produit (PPR) peuvent lui être demandées, être évaluées, et l'informer si des actions sont nécessaires. *Cette responsabilité vient en complément de l'item 25 du document R&R*



La Nouvelle Zélande est responsable de toutes les activités pour la livraison ultérieure aux îles du Pacifique (approbation réglementaire, quantité de médicaments fournis, etc)



Les Etats-Unis demandent à ce que le fournisseur les informe des modifications proposées ayant un impact sur les détails enregistrés suivants : Modifications de la durée de conservation (expiration) du produit pharmaceutique, Modifications des spécifications du produit pharmaceutique, Modifications du fournisseur de produits pharmaceutiques et de principes actifs. *Cette responsabilité vient en complément des items 1 et 8 du document R&R*

IV.B.4. IQA Landing Page

L'IQA Landing Page s'utilise en complément de chaque IQA et donne accès à trois principaux types d'informations :

- Rapports validés de données sources ;
- Normes GSK et exigences des marchés pour les paramètres produits ;
- Rapports des sites.

Cette page est accessible via l'intranet GSK et comporte les éléments présentés ci-après.

Source Data Validated Reports

 <p>SKU Codes for Finished Products</p> <ul style="list-style-type: none"> Rx Report ▼ Vx Report ▼ How to access? ▼ SME Contacts ▼ 	 <p>SKU Codes for APIs and Intermediates</p> <ul style="list-style-type: none"> Rx Report ▼ Vx Report ▼ 	 <p>Active Dossier (CMAC) Report</p> <ul style="list-style-type: none"> Rx and Vx Report ▼ How to access? ▼ SME Contact ▼
 <p>Suppliable Reports</p> <ul style="list-style-type: none"> Rx Report → Vx Report → How to access? ▼ SME Contact ▼ 	 <p>Regulatory Vault IQA Report</p> <ul style="list-style-type: none"> Rx and Vx Report → How to access? ▼ SME Contact ▼ 	

GSK Standards and Market Requirements for SKU Parameters

 <p>Batch Numbering</p> <p><i>Standard batch numbering format used by GSK sites</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Rx Requirements → Vx requirements ▼ SME Contact ▼ 	 <p>Batch Certificate (Rx) and Certificate of Release (Vx)</p> <p><i>Market Requirements</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Rx Requirements → Vx Requirement → SME Contact ▼ 	 <p>Expiry Date</p> <p><i>Expiry date calculation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Rx Requirements → Vx Requirements → SME Contact ▼
 <p>Overprint</p> <p><i>Market Requirements</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Rx Requirements ▼ Vx Requirements ▼ SME Contact ▼ 	 <p>Multibatching</p> <p><i>Market Requirements: Is the combining of more than 1 bulk batch to produce a single packed batch acceptable?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Rx Requirements → Vx Requirements ▼ SME Contact ▼ 	 <p>Pallet Type</p> <p><i>Market Requirements</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Rx Requirements → Vx Requirements ▼ SME Contact ▼

Figure 16 - IQA Landing Page 1/2



Remaining Shelf Life

DSK Standard for minimum shelf-life remaining when batch arrives at LOC

Rx Requirements →

Vx Requirements ↓



Serialisation

Market Requirements

Rx and Vx Requirement (all markets except Japan) →

Japan Only - Rx and Vx market requirements are captured on the Overprint Form (see VQD-WI-016506 - Coding - How to do Fingerprint Guide Pack Change Process - Japan Coding)) →

SME Contact ↓



Carton Labels (Outer Case Labels)

DSK Standard

Rx Requirements →

Vx Requirements ↓

SME Contact ↓



Tamper Evidence

DSK Standard for tamper evidence on the secondary pack e.g. carton

Rx Requirements →

Vx Requirements ↓

Site Generated Reports



Distribution Risk Assessment (DRA) and Thermostability Data

Rx Reports ↓

Vx Requirements ↓

SME Contact ↓

Figure 17 - IQA Landing Page 2/2

Le but de cette page est de permettre l'accès aux données sources via des rapports validés. La plupart de ces sections nécessitent simplement un accès de l'utilisateur à VQD.

- **SKU Codes for Finished Products, APIs and Intermediates**

Consultation de la liste des codes actifs des produits finis, intermédiaires et matières pour chaque marché.

- **Active Dossier (CMAC) Report**

Consultation des dossiers réglementaires pour les produits de chaque marché. Les utilisateurs doivent suivre une formation de 45 minutes pour avoir accès en lecture à Veeva Regulatory. Les sections du module 3 les plus recherchées sont les suivantes :

- 3.2.S.2.1 Manufacturer(s) = Fabricant(s) de principe actif
- 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product = Composition du produit fini
- 3.2.P.3.1 Manufacturer(s) = Fabricant(s) du produit fini
- 3.2.P.5.1 Specification(s) = Spécifications du produit fini
- 3.2.P.7 Container Closure System = Conditionnement primaire du produit fini
- 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion = Durée de vie et conditions de stockage du produit fini

- **Suppliable Reports**

Consultation du statut des changements réglementaires liés aux produits des marchés.

- **Regulatory Vault IQA Report**

Consultation du nom et de l'adresse des titulaires d'AMM, des numéros d'AMM, du statut des licences et du nom commercial des produits.

- **Batch Numbering**

Procédure du groupe GSK décrivant le standard de numérotation des lots.

- **Batch Certificate and Certificate of Release**

Guide du groupe avec les items de base et les exigences des marchés pour le format et le contenu des certificats d'analyse.

- **Expiry Date**

Standard du groupe décrivant les exigences des marchés pour le mode de calcul de la date d'expiration.

- **Overprint**

Exigences des marchés pour les informations imprimées sur le conditionnement secondaire.

- **Multibatching**

Exigences des marchés : La combinaison de plus d'un lot en vrac pour produire un seul lot conditionné est-elle acceptable ?

- **Pallet Type**

Standard GSK décrivant le type et la hauteur maximale des palettes utilisées pour envoyer les produits aux marchés.

- **Remaining Shelf Life**

Standard GSK pour la durée de conservation minimale restante lorsque le lot arrive à la filiale (par voie directe ou via un centre de distribution).

- **Serialisation**

Procédure groupe décrivant les exigences des marchés en matière de sérialisation.

- **Carton Labels (Outer Case Labels)**

Standard GSK décrivant les mentions minimales devant figurer sur les étiquettes des cartons et leur format.

- **Tamper Evidence**

Standard GSK pour la preuve d'inviolabilité sur le conditionnement secondaire.

- **Distribution Risk Assessment (DRA) and Thermostability Data**

Rapport permettant d'avoir accès à :

- Distribution Risk Assessment : évaluation des risques de distribution. Elle est réalisée pour garantir que les produits sont distribués dans des conditions satisfaisantes (c'est-à-dire : limiter l'exposition à des températures en dehors des conditions indiquées, éviter les risques de vol, limiter les dommages, la contamination). Ce document permet d'identifier et d'évaluer globalement toutes les voies en une seule fois pour rechercher toute faiblesse dans le système de transport et atténuer les risques lors de la distribution des produits finis, des produits intermédiaires, des principes actifs pharmaceutiques et des matériaux ;
- Thermostability : rapports d'évaluation définissant la fenêtre recommandée d'excursion de température admissible pendant le transport, appuyée par les données de stabilité présentées dans les rapports approuvés ;
- PPR : Chaque médicament fabriqué fait l'objet d'examens périodiques de la qualité du produit afin de vérifier la cohérence du processus existant, de mettre en évidence les tendances et d'identifier les améliorations du produit ou du processus ;
- Supply Chain Maps : cartes de chaîne d'approvisionnement listant les substances actives, excipients, composants du conditionnement primaire, articles de conditionnement secondaire (notice, carton, etc) et pour chacun les coordonnées du fournisseur et la date du dernier audit. Les prestataires responsables des contrôles et du stockage, s'il y en a, y sont aussi référencés. A la fin de chaque carte, on trouve les informations sur le site responsable de la libération des lots.

IV.B.5. Autres outils

Le groupe a mis à disposition de la documentation supplémentaire dans VQD sur le sujet des IQA : politique sur la gestion des parties internes (notamment les filiales), aide-mémoire sur les IQA et sur l'IQA Landing Page.

IV.C. Tâches pré-implémentation du changement

IV.C.1. Plan d'actions

Dans le tableau ci-dessous est présenté le plan d'actions à mener avant le « Go live » du projet IQA, et aussi après le démarrage du projet.

Action	Echéance	Responsable	Statut
Analyse de Gap Support Enregistrement	13/01/2023		
Analyse de Gap autres services			
1ere communication information site pour retour impacts	16/01/2023		
Lecture docs IQA par le Support Enregistrement et Compliance	18/01/2023		
Lecture docs IQA par autres services			
IQA entrants			
Benchmark GSK Mayenne	20/01/2023		
VQD chercher IQA GSK Mayenne	25/01/2023		
Analyse de gap draft guide sur les certificats d'analyse	01/02/2023		
Procédure groupe traduction 1er draft	08/02/2023		
Discussion processus IQA (inclusion logistique)			
Change control décision			
Diffusion des procédures obligatoires	02/03/2023		
Communication sur Newsletter site GSK Evreux			
Session communication site sur inscription	09/03/2023		
Session communication site sur inscription	17/03/2023		
Essai 1er IQA	15/03/2023		
Communication formation	15/03/2023		
Formation équipe Support Enregistrement à l'utilisation des IQA	30/03/2023		
Formation équipe Compliance à l'utilisation des IQA	30/03/2023		
Application des procédures	30/03/2023		
Obsolescence procédure rédaction vérification TTS	30/03/2023		
Obsolescence formulaire check compliance	30/03/2023		
IQA Go Live	30/03/2023		
Création standard text pour check compliance T0			
Alignements CofAs avec guide de la Landing Page	30/04/2023		
Faire des demandes de modification des procédures du site qui nécessitent de faire référence aux IQA	31/05/2023		

IV.C.2. Analyse de risque et évaluation du changement

En novembre 2022, nous avons fait une réunion d'analyse de risque pour réfléchir sur les impacts de ce projet ainsi que sur les actions à mettre en place en pré/pendant/post implémentation. Cette réunion s'est déroulée sur la base de la méthode des 6M (Main d'œuvre, Matériel, Matière, Mesure, Méthode, Milieu).

NB : Implémentation = démarrage en routine après changement pour production des lots de routine, analyses de routine, etc

Tâche pré implémentation = tâche à réaliser avant implémentation en routine du changement (ex avant démarrage pour la production des lots de routine)

Tâche post implémentation = tâche non critique pour le démarrage en routine, à faire après mise en place du changement

Pour chaque action définie, un pilote est identifié. L'objectif est que tous les risques identifiés soient traités.

Risque	Conséquence	Action pour minimiser le risque
Méthode		
Non prise en compte des exigences d'intégrité des données (respect des principes ALCOA + (Attribuable, Lisible, Contemporain, Original, Précis, Complet, Cohérent, Durable, Disponible))	Toutes les données seront disponibles à la source, il n'y aura pas de retranscription de données. L'aspect d'intégrité des données est mis sous contrôle	Non Applicable (N/A)
Données règlementaires disponibles dans les contrats qualité avec les tiers non à jour	Mise à jour contrats qualité avec les tiers : pas d'impact car ce processus n'entre pas dans le champ d'application du changement	N/A
Trames de certificats d'analyse ne correspondant pas à la demande des marchés (libellé des produits, spécifications, tests) du fait qu'elles ne soient plus mises à disposition dans les IQA	Difficulté de paramétrer correctement les certificats d'analyse dans le système de gestion des certificats du site	Tâche post-implémentation : Transmettre la section règlementaire 3.2.P.5.1 (spécifications produit fini) au service Contrôle Qualité data / Fournir des codes produits exemples pour utiliser leurs certificats d'analyse comme base / Tenir les plans de contrôle internes à jour Tâche post-implémentation : former le service Contrôle Qualité data à aller chercher les sections des dossiers règlementaire dans Veeva Regulatory

Ne pas recevoir l'information d'une modification d'un paramètre marché via une demande de mise à jour de TTS	Ne pas prendre en considération la modification	Tâche post-implémentation : Déterminer un circuit d'information lorsqu'un paramètre est changé par un marché afin de garantir que les données produit soient à jour au moment de leur libération
Analyser les risques supplémentaires engendrés par le retrait des données des TTS lors du passage aux IQA	Identifier si des données ne sont pas possible à retrouver	Tâche post-implémentation : réunion d'analyse du retour d'expérience après la mise en place du changement (Revue Après Action)
Matière		
N/A		
Milieu		
N/A		
Main d'œuvre		
N/A		
Matériel		
Le DRA ne peut plus faire référence aux TTS pour connaître le(s) mode(s) de transport pour chaque client	Envoyer les produits aux clients par une mauvaise route (mode de transport non autorisé)	Tâche post-implémentation : mise à jour du DRA et ajout de la demande de route de livraison lors des analyses de lancements
Création de la procédure site sur le processus IQA	Ne pas pouvoir créer le premier IQA	Tâche pré-implémentation : intégration du processus IQA dans une procédure site
Exigences des marchés sur le format des certificats d'analyse non prises en compte dans les procédures Assurance Qualité	Ne pas envoyer les certificats d'analyse de lots au bon format aux marchés	Tâche post-implémentation : mise à jour des procédures Assurance Qualité
Mesure		
Les données disponibles dans les rapports de l'IQA Landing Page et les extractions qui en découlent ne sont pas toujours exactes	Fournir des produits avec des caractéristiques GxP erronées : risque de rappel de lot	Tâche post-implémentation : Phase d'évaluation du changement avec une vérification des données (extractions de l'IQA Landing Page pour comparaison avec les données qui étaient dans les TTS)
Non pilotage du projet de conversion des TTS en IQA	Ne pas atteindre l'objectif 100% d'IQA à la fin du projet	Tâche post-implémentation : mettre en place un indicateur de suivi par mois pour visualiser le nombre de TTS convertis en IQA

En février 2023, une réunion d'évaluation du changement s'est tenue. Le compte-rendu de cette réunion est détaillé ci-dessous.

INFORMATIONS :

Raison du changement : Les TTS vont devenir des IQA avec un objectif de conversion totale au premier trimestre 2025. Cela implique un changement de trame de contrat qualité, une mise à jour des processus actuels et des procédures d'Evreux. Cette décision est issue de l'application de la procédure groupe. Le bénéfice de ce changement est la simplification du processus (notamment la non-duplication des données). Ce changement ne relève pas de l'urgence.

Etat actuel : processus TTS en place et décliné dans les procédures du site / Etat futur proposé : nouveau processus suite à la mise en place des IQA et la suppression des TTS.

Date cible de mise en œuvre : 30 mars 2023 / Date de fin cible : 30 mars 2025. Il ne s'agit pas d'une modification temporaire avec retour à l'état initial.

EVALUATION DE L'IMPACT ET DES RISQUES :

Impact potentiel sur les secteurs du site : Consulter les secteurs logistique (département d'accompagnement aux lancements et changements marchés, distribution), qualité (assurance qualité, contrôle qualité, systèmes qualité, support, compliance qualité). Ce changement n'est pas une modification substantielle selon le CSP-5124-10. (13)

Impact potentiel sur d'autres sites, filiales, ou autres groupes : Oui. La communication est faite au niveau du groupe GSK.

Impact potentiel sur les clients externes à GSK : Non. Le client externe ne doit pas être informé du changement, et ne doit donc pas non plus, approuver la modification.

Marchés touchés : tous les marchés fournis par le site GSK Evreux.

Produits et/ou matériaux impactés : tous les produits fabriqués par le site GSK Evreux.

Equipements impactés : N/A

Plan de changement :

- 30 mars 2023 : mise à jour de la procédure site sur les TTS et création de la procédure site sur les IQA ; formation de l'équipe support enregistrement à la rédaction des IQA ;
- 31 mai 2023 : création des demandes de mises à jour sur les procédures du site qui nécessitent de faire référence aux IQA ;
- 01 avril 2025 : 100% des TTS convertis en IQA ; création des demandes de mises à jour sur les procédures du site qui font encore référence aux TTS ; mise en obsolescence de la procédure sur les TTS.

Investissements/ressources : ressources humaines d'assurance qualité et de logistique

Risque : La mise en œuvre et le respect des délais obligatoires comporte un risque potentiel pour le lancement de nouveaux produits aux marchés ou pour la mise en place de nouvelles exigences de marchés. Le moyen d'y remédier est d'atteindre les premiers objectifs fixés pour le 30 mars 2023 (mise en place locale du processus).

EVALUATION DETAILLEE DE L'IMPACT DES RISQUES :

- A- Pas de risque potentiel pouvant avoir une incidence sur la Qualité, Sécurité, Efficacité du produit ou sur un Système Qualité
- B- Autre risque potentiel lié à la mise en œuvre du changement : cahiers des charges (Contrats Qualité, TTS)
- C- Pas de risque potentiel pour l'ingénierie et/ou la santé, et la sécurité et l'environnement

CRITERES D'ACCEPTATION : Mise en place des procédures et du processus liés à ce changement

IV.C.3. Procédures du site

Premièrement, nous avons dû effectuer une action pré-implémentation : mise à jour de la procédure site sur la gestion des TTS pour expliquer que le processus IQA remplacera le processus TTS à partir du 30 mars 2023.

Action ouverte le 20/01/2023 et clôturée le 30/03/2023 (Date de fin prévue respectée : 30/03/2023).

Dès lors, pour toute mise à jour de TTS, il faudra procéder à la création d'un IQA pour remplacer le TTS existant selon les procédures sites en vigueur. Au 30 mars 2025, tous les TTS devront être convertis en IQA. La procédure de gestion des TTS pourra être obsolétée à partir du moment où il n'y aura plus aucun TTS en vigueur.

De plus, il nous a été demandé de mettre en place une procédure locale expliquant comment créer un IQA :

- Procédure de gestion des Internal Quality Agreements (IQA)
- Instructions pour créer un Internal Quality Agreement (IQA)

Action ouverte le 20/01/2023 et clôturée le 30/03/2023 (Date de fin prévue respectée : 30/03/2023).

Ces deux documents, disponibles dans VQD, sont la propriété du service Support Enregistrement d'Evreux.

Enfin, il a fallu faire les demandes de changements documentaires sur les procédures du site qui nécessitent de faire référence à la nouvelle procédure sur les IQA : Nous avons obtenu la liste de tous les documents du site d'Evreux disponibles dans VQD (procédures et formulaires) faisant mention des TTS. Nous avons contacté les propriétaires de chacun de ces documents afin qu'ils lancent leur modification pour ajouter la notion d'IQA.

Action ouverte le 20/01/2023 et clôturée le 03/05/2023 (Date de fin prévue : 31/05/2023)

IV.C.4. Procédure de gestion des IQA

L'objectif de la procédure est de décrire le processus utilisé pour créer, revoir, approuver, maintenir et retirer les IQA relatifs aux aspects qualité de la fourniture de matières, de produits ou de services d'une partie GSK à une autre.

Les IQA couvrent :

- La fourniture d'une matière ou d'un produit destiné à un usage commercial ;
- La fourniture d'une matière ou d'un produit destiné à être utilisé dans des essais cliniques, pour des études pivots de stabilité ou pour des lots de développement lorsque les données doivent être utilisées pour des soumissions réglementaires ;
- La fourniture d'un service lié à la qualité, par exemple essais de contrôle qualité, audit, stockage, supervision de la qualité (non applicable pour le site d'Evreux).

Le TTS remplacé par l'IQA doit obligatoirement être retiré à la date d'application de l'IQA.

De la même manière que les TTS, le processus IQA se découpe en 4 étapes :

1- Création, révision et approbation de l'IQA

Un IQA est utilisé pour définir : les parties GSK impliquées, les R&R en matière de BPF/BPD de chaque partie GSK, et les exigences techniques et de qualité applicables à la matière, au produit ou au service.

Tous les IQA doivent être approuvés dans VQD.

Un auteur IQA, avec une connaissance appropriée des BPF/BPD, doit créer l'IQA.

Si plusieurs matières, produits ou services sont fournis entre les parties GSK, envisager de limiter le nombre d'IQA en les regroupant, par exemple en un seul IQA ou un IQA par type de produit (matière première, produit en vrac, produit fini).

Un représentant Qualité de chaque partie doit approuver l'IQA final dans VQD. Les instructions pour remplir les métadonnées qui accompagnent un IQA dans VQD sont données dans un document du groupe. Une notification automatique est envoyée à tous les approbateurs IQA à la suite de son approbation.

Un IQA approuvé doit être en place avant la première fourniture d'une matière, d'un produit ou d'un service.

S'il existe un IQA entre les parties GSK, déterminer s'il peut être révisé pour inclure la fourniture de la nouvelle matière, du nouveau produit ou service.

S'il y a un ancien TTS, ou un contrat équivalent, en place ou si l'IQA existant ne peut pas être révisé pour inclure la fourniture de la nouvelle matière, du nouveau produit ou service, créer un nouvel IQA et retirer le TTS. Le circuit de retrait du TTS doit être lancé en même temps que le circuit d'approbation de l'IQA dans VQD et la même date de fin doit leur être appliquée.

2- Revue périodique de l'IQA

Tous les IQA doivent être revus périodiquement pour confirmer que le contenu est exact. Il faut procéder à une revue complète de l'IQA au minimum tous les 5 ans à compter de la date d'entrée en vigueur de l'IQA.

3- Mise à jour de l'IQA

La nécessité de mettre à jour un IQA existant peut être identifiée pour diverses raisons, par exemple en raison d'un changement relatif à une matière ou à un produit couvert par l'IQA ou d'un changement de contacts fonctionnels.

4- Retrait de l'IQA

Lorsque la fourniture de toutes les matières, de tous les produits ou services entrant dans le champ d'application de l'IQA prend fin, l'IQA doit être retiré.

IV.C.5. Sessions d'information site

Nous avons proposé au début du mois de mars 2023 deux sessions d'information sur les IQA ouvertes à toutes les personnes intéressées travaillant sur le site d'Evreux. Le lien d'inscription a été mis à disposition dans une newsletter du site.



Figure 18 - Session d'information site 1/4

► Projet IQA

Passage des Technical Terms of Supply (TTS) aux Internal Quality Agreements (IQA)

- Go live 30 Mars 2023 (1er IQA)
- 2025: Tous les TTs devront être convertis en IQAs

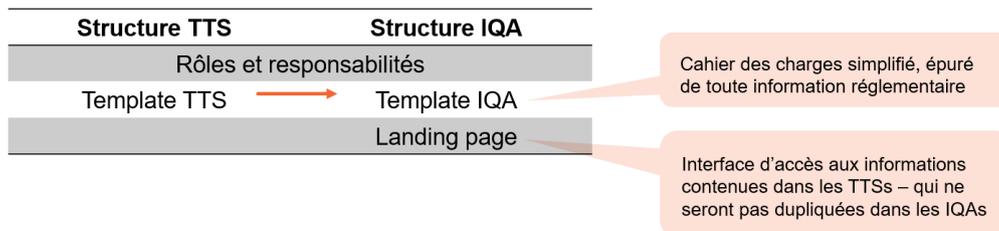
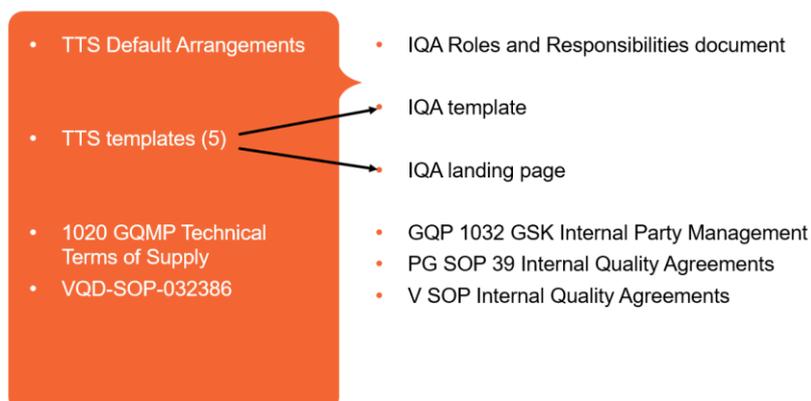


Figure 19 - Session d'information site 2/4

La présentation entière est disponible en [Annexe 4](#).

Pour préparer notre support d'information, nous avons établi un état des lieux de la situation présente (TTS) et de la situation future (IQA).

► Procedures and Tools



GSK

1

Figure 20 - Session d'information site 3/4

Le tableau ci-dessous permet de comparer de manière synthétique le contenu des TTS par rapport à celui des IQA.

► Data

TTS	IQA	Landing page
Contact details, supply route	X	
Additional/different requirements to R&R (incl. AQL, repacking)	X	
Products	Description	SKU codes
MA holder	X	X
MA number		X
CMC registered details (Specification, shelf life, storage conditions)		X
CMC regulatory changes		
Scope (Operations)	X	
CofA		X
Batch numbering		X
Multibatching		X
Expiry date		X
Serialization		X
Palletisation		X
DRA, Thermostability		X
PPRs		
Supply chain maps		

GSK

2

Figure 21 - Session d'information site 4/4

Avec la création de l'IQA Landing Page, un document a été créé par le groupe et complété par l'ensemble des filiales afin de recenser les standards et les exigences des marchés au sujet des paramètres suivants :

- Format des certificats d'analyse ;
- Calcul de la date d'expiration et format d'expression de la date ;
- Sérialisation ;
- Mesures d'inviolabilité sur le conditionnement secondaire ;
- Durée de vie restante ;
- Etiquettes d'expédition ;
- Préférences sur les types de palettes ;
- Regroupement de lots ;
- Informations imprimées sur le conditionnement secondaire.

Le groupe a lancé un questionnaire global pour que chaque marché fournisse les informations nécessaires pour compléter ce référentiel.

IV.C.6. Formation de l'équipe Support Enregistrement

Action pré-implémentation : il m'a été demandé de former l'équipe Support Enregistrement à l'utilisation des IQA. Cette formation permet d'augmenter la polyvalence de chaque membre de l'équipe.

Action ouverte le 20/01/2023 et clôturée le 29/03/2023 (Date de fin prévue respectée : 30/03/2023).

IV.C.7. Evaluation de l'impact du projet au sein des différents services

Nous avons fait l'état des lieux à la réception des documents IQA du groupe.

Dans les trames des futurs IQA, il n'y aura plus :

- Les codes produits ;
- Les spécifications déposées ;
- Les durées de vie ;
- Les conditions de stockage ;
- Les conditions de stabilité ;
- La route de livraison ;
- Le numéro d'AMM ;
- Le modèle de certificat d'analyse ;
- La numérotation des lots ;
- La sérialisation.

Un questionnaire a été envoyé aux différents services identifiés afin de savoir s'ils ont besoin des éléments listés ci-dessus dans le cadre de leur activité. Si oui, il s'agit alors d'expliquer en quoi ils les utilisent, s'ils savent trouver des données en dehors des TTS, et de lister les procédures qui sont impactées par le projet.

Impact pour le département Contrôle Qualité identifié pour la vérification des spécifications des marchés, la gestion des résultats hors spécifications (OOS), les limites applicables à chaque spécification, la visualisation des certificats d'analyse avec tests et limites pour la configuration dans le système électronique.

Impact pour le département Compliance produit : pas d'impact majeur, consultation des données à la source (ex : Veeva). Avantage à ce projet : étape de vérification des cahiers des charges fortement allégée.

Impact pour le département Approvisionnement : les conditions de stabilité et la route de livraison servent à rédiger/mettre à jour l'évaluation des risques de distribution (DRA).

Impact pour le département Assurance Qualité : les codes produits sont consultés dans les TTS en cas de questions sur un produit ou un pays, pour la rédaction des PPR, pour différencier facilement les codes produits associées à des filiales ou à des clients externes. Les durées de vie dans le TTS servent de référentiel pour trouver une péremption. Les conditions de stockage sont consultées dans le cas d'OOS, d'excursion de température ou d'humidité. Les conditions de stabilité sont vérifiées dans le cas d'OOS également et pour les PPR. Le numéro d'AMM et les modèles de certificats d'analyse servent pour le retraitement manuel des certificats d'analyse.

Impact pour le département Distribution : la route de livraison, le type de sérialisation, les codes produits, les durées de vie, les conditions de stockage, le mode de transport et les types d'enregistreurs de température sont consultés dans les TTS dans le cadre des activités du secteur.

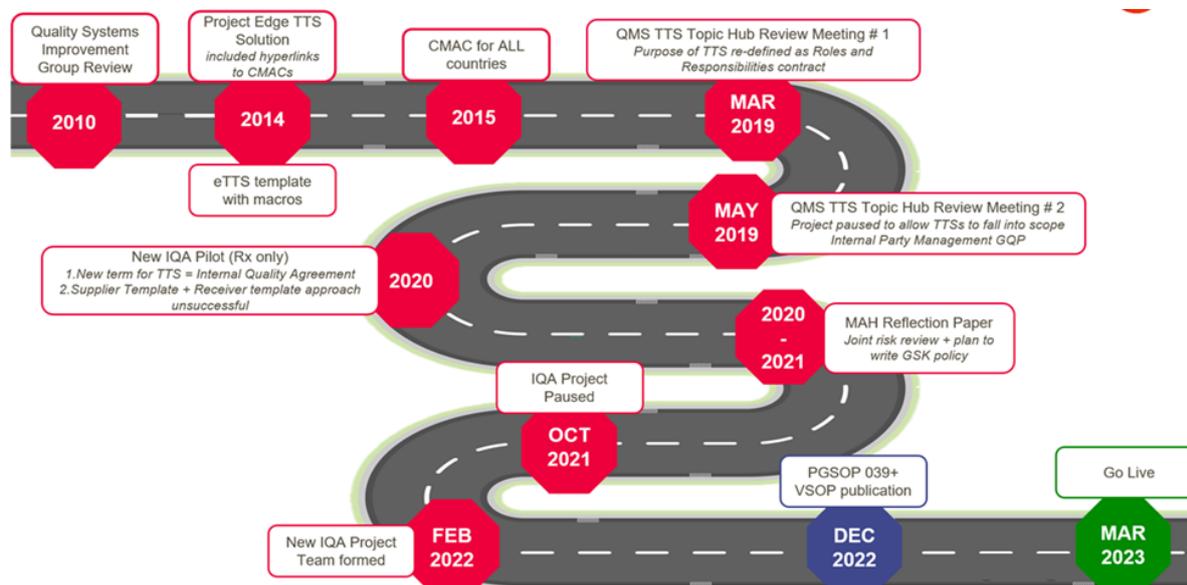
Impact pour le département d'accompagnement aux lancements et changements marchés : consultent la durée de vie, le type de sérialisation, la liste des produits. Questionnement sur la rapidité de mise à jour du rapport de l'IQA Landing Page permettant de trouver la liste des codes envoyés à chaque marché et sur la fiabilité du rapport permettant de connaître le statut des licences des produits de chaque marché.

Nous avons finalement exposé les nouvelles sources des données qui ne seront pas reprises dans les IQA lors des sessions d'informations pour le site d'Evreux.

IV.D. Tâches pendant l'implémentation du changement

IV.D.1. "Go live"

Le « Go live » du projet IQA est donné le 30 mars 2023.



Le groupe a demandé à ce que le taux de conversion des TTS en IQA de chaque site soit $\geq 30\%$ au 31 décembre 2023.

Afin d'atteindre l'objectif de conversion 100% au 30 mars 2025, nous nous sommes fixé comme objectif à Evreux de convertir 5 TTS en IQA chaque mois.

De plus, nous avons dû communiquer la référence de notre procédure locale sur les IQA pour vérification du respect de la tâche.

IV.D.2. 1^{er} IQA avec vérification à 100%

Pour la rédaction du premier IQA, il a été décidé qu'il soit vérifié dans sa totalité par le service compliance produit. Dans le cas où des informations incorrectes auraient été détectées, les différences et problèmes auraient été communiqués au service rédacteur (support enregistrement) puis aux experts du groupe GSK au besoin.

Cette vérification consiste à s'assurer que l'ensemble des informations et paramètres capturés dans le TTS sont bien retrouvés dans l'IQA et dans l'IQA Landing Page, conformes, et enregistrés dans les systèmes, comme :

- Les codes des produits livrés au marché ;
- Le titulaire d'AMM ;
- Les numéros de licences ;
- Le calcul de la date d'expiration des produits ;
- L'autorisation de regroupement de lots ;
- La signature électronique des certificats d'analyse ;
- La composition des certificats d'analyse ;
- Les spécifications des produits.

IV.D.3. Routine

Il est de la responsabilité du support enregistrement de guider les personnes ayant besoin de consulter des informations dans l'IQA Landing Page.

IV.D.3.a. Rédaction des IQA

Il est demandé de documenter au minimum les informations suivantes dans les IQA :

- Les noms et adresses des parties GSK ;
- Les activités relevant du champ d'application de l'IQA ;
- Les coordonnées fonctionnelles de chaque partie GSK ;
- Des détails de, ou une référence aux R&R en matière de BPF/BPD de chaque partie GSK ;
- Toute exigence supplémentaire ou différente des R&R individuelles, le cas échéant ;
- Les détails des matières / produits entrant dans le champ d'application de l'IQA.

Le modèle d'IQA ([Annexe 2](#)) doit être complété comme décrit ci-après.

Parties GSK impliquées :

Nom, adresse et nom d'entité juridique du fournisseur et du receveur.

Changements depuis la version précédente :

Noter au minimum la référence VQD du TTS remplacé et documenter les changements.

Opérations entrant dans le champ d'application de l'IQA :

Les suggestions d'activités sont données par une liste déroulante mais il est également possible d'entrer du texte libre.

Le fournisseur (Evreux) est responsable des opérations de fabrication des produits finis, conditionnement primaire et secondaire, contrôle qualité, certification des lots pour libération sur le marché, distribution (directement à la filiale ou bien vers un centre de distribution), et études de stabilité.

Les opérations qui incombent au receveur sont la libération locale des produits finis et leur distribution sur le marché. Dans certains cas, il est possible que le receveur fasse une opération de reconditionnement des produits fournis par Evreux (exemple : ajout d'une notice dans la langue locale).

Il est important de sélectionner uniquement les opérations qui relèvent de la responsabilité directe du fournisseur ou du receveur et de ne pas sélectionner les opérations en amont/aval qui entrent dans le champ d'application d'autres contrats.

Détails sur le fournisseur et le receveur :

Adresse d'expédition, si elle est différente de l'adresse référencée au début de l'IQA, et contacts d'un référent qualité, incidents produits, réclamations, et pour les incidents liés à la logistique et à la distribution.

Il est recommandé de mettre des adresses mails génériques afin d'éviter une mise à jour de l'IQA si le nom d'un responsable change ou si une personne quitte la société. GSK Evreux a décidé d'ajouter un contact règlementaire dans cette partie puisque c'est cette équipe (support enregistrement) qui gère les IQA du site.

Exigences additionnelles ou différentes des R&R :

Ce tableau permet de décrire les exigences du fournisseur et du receveur qui s'ajoutent au document R&R ou qui en diffèrent. Il faut faire référence au numéro de la responsabilité de base du document R&R, qui est complétée/modifiée si applicable. Nous mettons systématiquement la référence VQD de la procédure du site d'Evreux sur les niveaux de qualité acceptables, et sa version.

C'est dans ce tableau que doivent être décrites les opérations de reconditionnement de routine, s'il y en a. Nous avons besoin de savoir quelle société fait cette opération, en quoi elle consiste (exemple : ajout d'une étiquette pour inclure un texte réglementaire local) et quelles sont les responsabilités de la filiale vis-à-vis de l'autorité de santé locale une fois que les produits sont reconditionnés.

Il est acceptable de demander aux filiales des preuves des exigences locales pour justifier des exigences additionnelles/différentes dans certaines situations.

Matières/Produits :

Lister les produits qui sont fournis par GSK Evreux à la filiale, y compris leur dosage et leur forme pharmaceutique.

Le nom et l'adresse du titulaire d'AMM sont notés, et il est précisé sur quels produits s'applique l'opération de reconditionnement le cas échéant.

Il est recommandé d'inclure autant de produits possibles dans un même IQA. Dans le cas où un IQA couvre l'approvisionnement de plusieurs marchés, il est possible de créer plusieurs tableaux.

Recommandations données par le groupe :

- L'IQA ne doit pas reprendre des informations présentes dans l'IQA Landing Page, notamment le tableau des responsabilités additionnelles/différentes. Il en va de même pour les exigences/activités déjà couvertes par des procédures ;
- Toutes les responsabilités de fabrication doivent être listées dans le tableau « Opérations » de l'IQA ;
- S'assurer que les filiales listent les opérations qui leur incombent, à savoir que toutes les filiales sont responsables de la libération sur le marché local ;
- Joindre l' « IQA Job aid » avec le premier brouillon de chaque IQA aux filiales ;
- Il est fortement recommandé qu'une deuxième personne chargée de la qualité du site, autre que l'auteur de l'IQA, approuve tous les IQA pour s'assurer que les exigences des filiales sont gérées de manière appropriée ;
- Il n'est pas nécessaire que les pharmaciens responsables/personnes qualifiées révisent les IQA ;
- La conversion des TTS en IQA ne doit pas être retardée par la mise à jour de tous les certificats d'analyse pour s'aligner au nouveau standard et aux exigences des marchés (les sites ont jusqu'au 30 mars 2025 pour faire cela) ;
- La conversion des TTS en IQA ne doit pas être retardée en raison du choix de certains sites d'effectuer une vérification du dossier réglementaire ;
- Les IQA ne doivent pas être utilisés pour enregistrer les exceptions du site ou des filiales à la référence de l'IQA Landing Page (« GSK Standards and Market Requirements for SKU Parameters ») ;
- Tableau des produits dans les IQA répertorient plusieurs pays : ne pas essayer de répertorier quels produits sont fournis à quels marchés – il est suggéré d'intégrer une feuille de calcul Excel générée à l'aide du rapport de l'IQA Landing Page (« Regulatory Vault IQA Report ») ;
- Il est recommandé de créer un IQA pour chacun des groupes de marchés qui partagent les mêmes codes produits, plutôt qu'un IQA par marché.

IV.D.3.b. Mise à jour des procédures site

Une mise à jour des procédures site sur les IQA est à faire selon la nouvelle version diffusée des procédures du groupe.

Plusieurs sections sont mises à jour pour améliorer la création et la gestion des IQA.

Action : le site doit évaluer l'impact sur la documentation locale des mises à jour des outils suivants du groupe :

- "Job Aid for Creating an Internal Quality Agreement (IQA)"
- "VQD Instructions for Managing Internal Quality Agreements (IQA)"

Action ouverte le 03/07/2023 et clôturée le 27/09/2023 (Date de fin prévue respectée : 30/09/2023).

IV.D.3.c. Mise à jour des certificats d'analyse

Les exigences en termes de certificats d'analyse ne sont plus capturées dans les cahiers des charges à partir du lancement du projet IQA.

En juillet 2022, toutes les filiales GSK ont été contactées pour que chacune confirme si leurs exigences spécifiques avaient changé et si le modèle de certificat d'analyse associé au lancement des IQA convient.

Il est attendu par le groupe que, pour le 30 mars 2025, tous les sites aient adopté le nouveau format de certificats d'analyse automatique, pour s'aligner avec la date de fin de conversion de tous les TTS en IQA.

Une action immédiate a été demandée aux sites : vérifier si les trames actuelles de certificats d'analyse répondent aux exigences du nouveau guide, notamment les particularités demandées par certains marchés, et corriger les écarts éventuels afin d'éviter tout impact sur l'approvisionnement en médicaments.

Ainsi, en février 2023, une analyse d'écart a été faite entre le format actuel des certificats d'analyse et celui demandé avec la mise en place des IQA.

Les exigences générales et spécifiques des marchés en matière de certificats d'analyse sont décrites dans un document de l'IQA Landing Page.

Nous avons pu obtenir par le groupe GSK une version brouillon de ce document avant qu'il ne soit mis en vigueur dans VQD, afin d'anticiper les éléments à mettre en place à Evreux pour la composition des certificats d'analyse. Pour les éléments identifiés comme « nouveaux », nous avons contacté les experts concernés afin de déterminer la faisabilité de leur mise en place. Nous avons également pu poser des questions de précision à la représentante groupe du projet.

La recommandation du groupe est de mettre à jour les certificats d'analyse des marchés dès lors que le TTS a été remplacé par un IQA. Etant donné que cette transition représente une charge de travail importante, il est accepté de faire cette mise à jour en différé par rapport à la mise en vigueur des IQA, mais il est demandé à chaque site de réfléchir à un plan de mise en place des nouvelles trames de certificats d'analyse.

Nous avons décidé de travailler en deux temps

- 1- Conversion de TTS en IQA
- 2- Alignement des certificats d'analyse au guide de l'IQA Landing Page

L'adoption de ce nouveau guide pour les certificats d'analyse permet d'aider les sites à supprimer des champs additionnels et non obligatoires pour la certification des lots, et de passer à une génération automatique des certificats d'analyse demandant une intervention manuelle minimale ou nulle, sur la base d'un modèle unique.

Cette harmonisation a été motivée par le fait que les filiales ont de plus en plus demandé des données additionnelles dans les certificats d'analyse au cours du temps.

Toute modification des exigences spécifiques à certains marchés doit être approuvée dans le système VQD par les experts du groupe qui généreront alors une nouvelle version du guide sur les certificats d'analyse.

Avant la mise en place des IQA, la trame de certificats d'analyse utilisée à Evreux était la suivante :



Issued by:
 Glaxo Wellcome Production
 ZI N°2, 23 Rue Lavoisier
 F-27091 EVREUX
 FRANCE

Tel: + 33(0) 232235500 Fax: +33(0) 232235529

Batch Certificate	
Certificate Date	Certificate Number
	Page of

Material Description:
Material Number:
Package size / type:
Marketing Authorization Number:

Regulatory Statement:

Manufacturer's GMP Certificate Number:
 Manufacturing Authorisation Number:

Certification Statement

I hereby certify that all the manufacturing stages of this batch of finished product have been carried out in full compliance with the GMP requirements of the EU and with the requirements of the Marketing Authorization(s) of the destination country.

Batch N°:
Manufacturing date:

EXPIRY DATE

Importing Country:

Description	Specification	Results

Signature _____
 Name _____
 Qualified Person _____ Date of batch release _____

Figure 23 - Ancienne trame de certificat d'analyse de GSK Evreux

Le modèle du groupe de certificats d'analyse à adopter avec la mise en place des IQA est devenu le suivant :



Issued by:

Batch Certificate

Certificate date Certificate Number
 Site Name:

Address:
 Tel:
 Fax:

Product Name:

Dosage form:

Package size / type / format:

Strength/potency:

Material Number:

Manufacturing Sites and Quality Control Sites (name, address, telephone number and fax number):

GMP Certificate of Compliance, License Number or GMP/EudraGMP reference number:

Marketing Authorisation Number:

Batch/lot number:

Date of manufacture:

Batch quantity:

Expiry Date or Re-test Date:

Results of Analysis

Test	Specifications	Results
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Figure 24 - Nouvelle trame de certificat d'analyse proposée par le groupe 1/2



Test	Specifications	Results
[Click or tap here to enter text.]	[Click or tap here to enter text.]	[Click or tap here to enter text.]
[Click or tap here to enter text.]	[Click or tap here to enter text.]	[Click or tap here to enter text.]

Testing Date: [Click or tap to enter a date.]

Importing Country(ies)/Market(s): [Click or tap here to enter text.]

All investigations, if any, pertaining to the batch have been recorded and completed to a sufficient level to support certification.

Details on Manufacturing, packaging and quality control sites and related GMP Cert Number/EudraGMDP Ref.

Comments: [Click or tap here to enter text.]

Certification Statement: [I hereby certify that the information provided within this certificate is authentic and accurate. I hereby certify that all the manufacturing stages of this batch of finished product has been manufactured, including packaging/labelling and Quality Control at the above mentioned site(s) in full compliance with the GMP requirements of the EU and the local Regulatory Authority and with the specification and requirements of the Marketing Authorisation of the importing country or product specification file for Investigational Medicinal Products. The batch processing, packaging and analysis records were reviewed and found to be in compliance with GMP.]

Authorized Person Name: [Click or tap here to enter text.]

Title: [Click or tap here to enter text.]

Signature:

Date: [Click or tap to enter a date.]

Page 2 of 2

Figure 25 - Nouvelle trame de certificat d'analyse proposée par le groupe 2/2

Nous avons identifié les éléments suivants obligatoires à ajouter :

- Forme pharmaceutique ;
- Déclaration de certification (à modifier) ;
- Déclaration d'investigation ;
- Date de test ;
- Liste des références des méthodes analytiques.

Dans un but d'harmonisation et de meilleure compréhension, nous avons échangé avec les sites de GSK à Mayenne (France) et à Aranda (Espagne) pour connaître leur démarche.

Nous avons finalement adopté la trame ci-dessous pour répondre aux requis du groupe :



Issued by:
 Glaxo Wellcome Production
 ZI N°2, 23 Rue Lavoisier
 F-27091 EVREUX
 FRANCE
 Tel: + 33(0) 232235500 Fax: +33(0) 232235529

Certificate of Analysis	
Certificate Date	Certificate Number
	Page of

Material Description:
Material Number:
Package size / type:
Dosage form:
Marketing Authorisation Number:

Regulatory Statement:

Manufacturer's GMP Certificate Number:
 Manufacturing Authorisation Number:

Certification Statement:

I hereby certify that the information provided within this certificate is authentic and accurate. I hereby certify that all the manufacturing stages of this batch of finished product has been manufactured, including packaging/labelling and Quality Control at the above mentioned site(s) in full compliance with the GMP requirements of the EU and the local Regulatory Authority and with the specification and requirements of the Marketing Authorisation of the importing country or product specification file for Investigational Medicinal Products. The batch processing, packaging and analysis records were reviewed and found to be in compliance with GMP.

All investigations, if any, pertaining to the batch have been recorded and completed to a sufficient level to support certification.

Analytical methods used:

Batch N°: _____ **EXPIRY DATE:** _____
Manufacturing date: _____ **Date tested:** _____

Importing Country: _____

Description	Specification	Results

Signature _____
 Name _____
 Qualified Person _____ Date of batch release _____

Figure 26 - Nouvelle trame de certificat d'analyse de GSK Evreux

Le guide sur les certificats d'analyse est accompagné d'une annexe dictant les exigences supplémentaires de certains marchés vis-à-vis des certificats d'analyse qui leur sont fournis et dont l'application est obligatoire.

Ainsi, lors du paramétrage des certificats d'analyse de certains marchés, d'autres champs doivent être ajoutés.

Ces exigences pouvant évoluer au cours du temps, une veille documentaire est nécessaire et mise en place afin d'identifier les nouveaux requis et de les mettre en place dans le temps imparti.

IV.D.4. Indicateurs

IV.D.4.a. Indicateurs du groupe GSK

Le groupe a mis en place un indicateur permettant de visualiser en temps réel le pourcentage de conversion des TTS en IQA pour chaque site GSK. Cet indicateur est un tableau de bord créé dans VQD à partir d'un rapport faisant un état des lieux de tous les cahiers des charges disponibles dans VQD.

Situation au 31 mai 2023 :

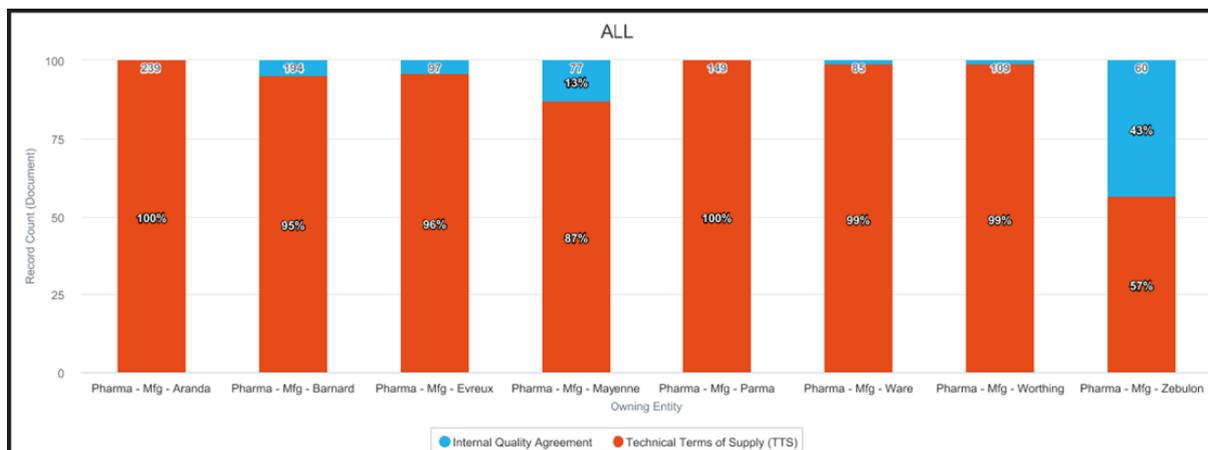


Figure 27 - Indicateur du groupe GSK - Mai 2023

Situation mi-juillet 2023 :

Site	Internal Quality Agreement	Technical Terms of Supply (TTS)	Grand Total	% Conversion
Pharma - Mfg - Aranda	4	226	230	2
Pharma - Mfg - Barnard Castle	28	164	192	15
Pharma - Mfg - Parma	19	132	151	13
Pharma - Mfg - Worthing	3	108	111	3
Pharma - Mfg - Evreux	11	84	95	12
Pharma - External Supply	1	83	84	1
Pharma - Mfg - Ware	8	76	84	10
Pharma - Mfg - Zebulon	47	27	74	64
Pharma - Mfg - Mayenne	20	52	72	28
Pharma - Mfg - Rockville	2	21	23	9
Pharma - Mfg - Montrose		16	16	0
Pharma - Mfg - Upper Merion		15	15	0
Pharma - Mfg - Jurong		14	14	0
Pharma - Mfg - Boronia		10	10	0
Pharma - Mfg - Jeddah		7	7	0
Pharma - Mfg - Cairo		6	6	0
Pharma - Mfg - Irvine	2	4	6	33
Pharma - Mfg - Quality Road	1	3	4	25
Pharma - Mfg - Tianjin	1	3	4	25
Pharma - Mfg - Karachi F268		3	3	0
Pharma - Mfg - Karachi West Wharf		2	2	0
Pharma - Mfg - Nashik		1	1	0
Pharma - Pulogadung - Indonesia	1		1	100
Pharma - PSC Quality		1	1	0
Grand Total	148	1058	1206	

Figure 28 - Indicateur du groupe GSK - Juillet 2023

Situation mi-août 2023 : D'après les retours des différents sites, il faut 2 à 3 heures pour rédiger un IQA, contre 7 heures en moyenne pour un TTS.

Sites	IQAs 17th July	IQAs 14th August	TTSs 14th August	% conversion
<i>Sites in red not on track to reach 30% conversion target</i>				
Pharma - Mfg - Aranda	4	5	223	2
Pharma - Mfg - Barnard Castle	29	39	158	20
Pharma - Mfg - Cairo		0	6	0
Pharma - Mfg - Evreux	13	17	79	18
Pharma - Mfg - Irvine	2	2	2	50
Pharma - Mfg - Jeddah		0	7	0
Pharma - Mfg - Jurong		0	14	0
Pharma - Mfg - Karachi F268		0	3	0
Pharma - Mfg - Karachi West Wharf		0	2	0
Pharma - Mfg - Mayenne	20	21	51	29
Pharma - Mfg - Montrose		0	16	0
Pharma - Mfg - Nashik		0	1	0
Pharma - Mfg - Parma	20	25	128	16
Pharma - Mfg - Rockville	2	3	21	13
Pharma - Mfg - Tianjin	1	1	3	25
Pharma - Mfg - Upper Merion		2	15	12
Pharma - Mfg - Ware	9	15	69	18
Pharma - Mfg - Worthing	3	4	108	4
Pharma - Mfg - Zebulon	47	50	26	66
Pharma - Mfg - Zinnat Supply Chain		0	74	0
Pharma - Pulogadung - Indonesia	1	1	0	100
Vx - Mfg - Belgium	24	27	69	28
Vx - Mfg - Dresden	25	25	12	68
Vx - Mfg - Marietta		0	1	0
Vx - Mfg - Rosia Siena	1	1	0	100
Vx - Mfg - Sainte Foy	3	4	3	57
Vx - Quality for R&D	2	2	1	67
Grand Total	208	251	1966	11

Figure 29 - Indicateur du groupe GSK - Aout 2023

Situation mi-septembre 2023 : le groupe propose son support pour les sites apparaissant en rouge.

Sites	IQAs	IQAs	IQAs	TTSs	% conversion
	17th July	14th August	15th Sept	15th Sept	
Pharma - Mfg - Aranda	4	5	12	86	12
Pharma - Mfg - Barnard Castle	29	39	50	143	26
Pharma - Mfg - Cairo		0	0	2	0
Pharma - Mfg - Evreux	13	17	19	77	20
Pharma - Mfg - Irvine	2	2	2	2	50
Pharma - Mfg - Jeddah		0	0	4	0
Pharma - Mfg - Jurong		0	0	14	0
Pharma - Mfg - Karachi F268		0	0	2	0
Pharma - Mfg - Karachi West Wharf		0	0	2	0
Pharma - Mfg - Mayenne	20	21	27	45	38
Pharma - Mfg - Montrose		0	0	16	0
Pharma - Mfg - Nashik		0	0	1	0
Pharma - Mfg - Parma	20	25	28	122	19
Pharma - Mfg - Rockville	2	3	4	20	17
Pharma - Mfg - Tianjin	1	1	1	2	33
Pharma - Mfg - Upper Merion		2	2	15	12
Pharma - Mfg - Ware	9	15	25	59	30
Pharma - Mfg - Worthing	3	4	5	107	4
Pharma - Mfg - Zebulon	47	50	58	18	76
Pharma - Pulogadung - Indonesia	1	1	1	0	100
Vx - Mfg - Belgium	24	27	30	66	31
Vx - Mfg - Dresden	25	25	25	12	68
Vx - Mfg - Marietta		0	0	1	0
Vx - Mfg - Rosia Siena	1	1	1	0	100
Vx - Mfg - Sainte Foy	3	4	4	3	57
Vx - Quality for R&D	2	2	3	1	75
Grand Total	208	251	297	820	27

Figure 30 - Indicateur du groupe GSK - Septembre 2023

Situation mi-octobre 2023 : les sites commencent à ressentir les bénéfices de la simplification des cahiers des charges.

Sites	IQAs	IQAs	IQAs	IQAs	TTSs	Totals	% conversion
	17th July	14th August	15th Sept	17th Oct	17th Oct		
Pharma - Mfg - Aranda	4	5	12	17	81	98	17
Pharma - Mfg - Barnard Castle	29	39	50	58	136	194	30
Pharma - Mfg - Cairo		0	0		2	2	0
Pharma - Mfg - Evreux	13	17	19	27	70	97	28
Pharma - Mfg - Irvine	2	2	2	4	2	6	67
Pharma - Mfg - Jeddah		0	0		4	4	0
Pharma - Mfg - Jurong		0	0		14	14	0
Pharma - Mfg - Karachi F268		0	0		2	2	0
Pharma - Mfg - Karachi West Wharf		0	0		2	2	0
Pharma - Mfg - Mayenne	20	21	27	34	38	72	47
Pharma - Mfg - Montrose		0	0		16	16	0
Pharma - Mfg - Nashik		0	0	1	1	2	50
Pharma - Mfg - Parma	20	25	28	38	115	153	25
Pharma - Mfg - Rockville	2	3	4	5	12	17	29
Pharma - Mfg - Tianjin	1	1	1	1	2	3	33
Pharma - Mfg - Upper Merion		2	2	2	15	17	12
Pharma - Mfg - Ware	9	15	25	30	54	84	36
Pharma - Mfg - Worthing	3	4	5	12	78	90	13
Pharma - Mfg - Zebulon	47	50	58	60	18	78	77
Pharma - Pulogadung - Indonesia	1	1	1	1	0	1	100
Vx - Mfg - Belgium	24	27	30	35	59	96	36
Vx - Mfg - Dresden	25	25	25	25	12	37	68
Vx - Mfg - Marietta		0	0		1	1	0
Vx - Mfg - Rosia Siena	1	1	1	1		1	100
Vx - Mfg - Sainte Foy	3	4	4	4	2	7	57
Vx - Quality for R&D	2	2	3	4		4	100
Grand Total	208	251	297	359	736	1098	27

Figure 31 - Indicateur du groupe GSK - Octobre 2023

Situation mi-novembre 2023 :

Sites	IQAs	IQAs	IQAs	TTSs	Totals	% conversion
	15th Sept	17th Oct	15th Nov	15th Nov		
Pharma - Mfg - Aranda	12	17	21	77	98	21
Pharma - Mfg - Barnard Castle	50	58	75	113	188	40
Pharma - Mfg - Cairo	0			2	2	0
Pharma - Mfg - Evreux	19	27	32	64	96	33
Pharma - Mfg - Irvine	2	4	4		4	100
Pharma - Mfg - Jeddah	0			4	4	0
Pharma - Mfg - Jurong	0		1	13	14	7
Pharma - Mfg - Karachi F268	0			2	2	0
Pharma - Mfg - Karachi West Wharf	0			2	2	0
Pharma - Mfg - Mayenne	27	34	37	35	72	51
Pharma - Mfg - Montrose	0			15	15	0
Pharma - Mfg - Nashik	0	1	1		1	100
Pharma - Mfg - Parma	28	38	43	108	151	28
Pharma - Mfg - Rockville	4	5	5	11	16	31
Pharma - Mfg - Tianjin	1	1	1	2	3	33
Pharma - Mfg - Upper Merion	2	2	2	15	17	12
Pharma - Mfg - Ware	25	30	33	49	82	40
Pharma - Mfg - Worthing	5	12	16	74	90	18
Pharma - Mfg - Zebulon	58	60	60	15	75	80
Pharma - Pulogadung - Indonesia	1	1	1		1	100
Vx - Mfg - Belgium	30	35	38	55	93	41
Vx - Mfg - Dresden	25	25	25	12	37	68
Vx - Mfg - Marietta	0			1	1	0
Vx - Mfg - Rosia Siena	1	1	3		3	100
Vx - Mfg - Sainte Foy	4	4	4	1	5	80
Vx - Quality for R&D	3	4	5		5	100
Grand Total	297	359	407	670	1077	

Figure 32 - Indicateur du groupe GSK - Novembre 2023

Situation mi-décembre 2023 :

Sites	IQAs	TTSs	IQAs	TTSs	IQAs	TTSs	IQAs	TTSs	Totals	% conversion
	15th Sept	15th Sept	17th Oct	17th Oct	15th Nov	15th Nov	14th Dec	14th Dec		
Pharma - Mfg - Aranda	12	86	17	81	21	77	33	65	98	34
Pharma - Mfg - Barnard Castle	50	143	58	136	75	113	88	101	189	47
Pharma - Mfg - Cairo	0	2		2		2		2	2	0
Pharma - Mfg - Evreux	19	77	27	70	32	64	37	59	96	39
Pharma - Mfg - Irvine	2	2	4	2	4		4		4	100
Pharma - Mfg - Jeddah	0	4		4		4		4	4	0
Pharma - Mfg - Jurong	0	14		14	1	13	1	13	14	7
Pharma - Mfg - Karachi F268	0	2		2		2	1	2	3	33
Pharma - Mfg - Karachi West Wharf	0	2		2		2		2	2	0
Pharma - Mfg - Mayenne	27	45	34	38	37	35	52	20	72	72
Pharma - Mfg - Montrose	0	16		16		15	4	9	13	31
Pharma - Mfg - Nashik	0	1	1	1	1		2		2	100
Pharma - Mfg - Parma	28	122	38	115	43	108	44	102	146	30
Pharma - Mfg - Rockville	4	20	5	12	5	11	7	10	17	41
Pharma - Mfg - Tianjin	1	2	1	2	1	2	1	2	3	33
Pharma - Mfg - Upper Merion	2	15	2	15	2	15	3	15	18	17
Pharma - Mfg - Ware	25	59	30	54	33	49	37	45	82	45
Pharma - Mfg - Worthing	5	107	12	78	16	74	27	63	90	30
Pharma - Mfg - Zebulon	58	18	60	18	60	15	64	13	77	83
Pharma - Pulogadung - Indonesia	1	0	1	0	1		1		1	100
Vx - Mfg - Belgium	30	66	35	59	38	55	46	47	93	49
Vx - Mfg - Dresden	25	12	25	12	25	12	27	9	36	75
Vx - Mfg - Marietta	0	1		1		1	1	1	2	50
Vx - Mfg - Rosia Siena	1	65	1	65	3	63	10	56	66	14
Vx - Mfg - Sainte Foy	4	3	4	2	4	1	4	1	5	80
Vx - Quality for R&D	3	1	4		5		6		6	100
Grand Total	297	885	359	801	407	733	500	641	1141	44

Figure 33 - Indicateur du groupe GSK - Décembre 2023

A la fin de l'année 2023, l'objectif donné par le groupe devient alors un taux de conversion de 90% des TTS en IQA au 31 décembre 2024.

Situation fin janvier 2024 :

Owning Entity	Internal Quality Agreement	Technical Terms of Supply (TTS)	Grand Total	% Conversion
Pharma - Mfg - Aranda	40	58	98	41
Pharma - Mfg - Barnard Castle	106	82	188	56
Pharma - Mfg - Evreux	43	51	94	46
Pharma - Mfg - Irvine	4		4	100
Pharma - Mfg - Jeddah		4	4	0
Pharma - Mfg - Jurong	4	11	15	27
Pharma - Mfg - Karachi F268	1	2	3	33
Pharma - Mfg - Karachi West Wharf		2	2	0
Pharma - Mfg - Mayenne	59	12	71	83
Pharma - Mfg - Montrose	4	11	15	27
Pharma - Mfg - Nashik	2		2	100
Pharma - Mfg - Parma	52	91	143	36
Pharma - Mfg - Quality Road	1	3	4	25
Pharma - Mfg - Rockville	7	9	16	44
Pharma - Mfg - Tianjin	1	1	2	50
Pharma - Mfg - Upper Merion	3	15	18	17
Pharma - Mfg - Ware	39	44	83	47
Pharma - Mfg - Worthing	32	58	90	36
Pharma - Mfg - Zebulon	64	11	75	85
Pharma - PSC Quality		1	1	0
Pharma - Pulogadung - Indonesia	1		1	100
R&D - Medicine Development and Supply	2	79	81	2
Vx - Mfg - Belgium	53	41	94	56
Vx - Mfg - Dresden	30	6	36	83
Vx - Mfg - Marietta	1		1	100
Vx - Mfg - Rosia Siena	11	55	66	17
Vx - Mfg - Sainte Foy	4	1	5	80
Vx - Quality for R&D	6		6	100
Grand Total	570	690	1260	45

Figure 34 - Indicateur du groupe GSK - Janvier 2024

Situation début mars 2024 : le taux de conversion global a dépassé 50% ; 7 sites ont atteint les 100% d'IQA.

Owning Entity	IQA 30th Jan 2024	IQA 4th Mar 2024	TTS 4th Mar 2024	Grand Total	% conversion
Pharma - Mfg - Aranda	40	55	43	98	56
Pharma - Mfg - Barnard Castle	106	114	69	183	62
Pharma - Mfg - Evreux	43	44	49	93	47
Pharma - Mfg - Irvine	4	4		4	100
Pharma - Mfg - Jeddah			3	3	0
Pharma - Mfg - Jurong	4	6	11	17	35
Pharma - Mfg - Karachi F268	1	1		1	100
Pharma - Mfg - Karachi West Wharf		1		1	100
Pharma - Mfg - Mayenne	59	61	10	71	86
Pharma - Mfg - Montrose	4	5	11	16	31
Pharma - Mfg - Nashik	2	2		2	100
Pharma - Mfg - Parma	52	55	86	141	39
Pharma - Mfg - Quality Road	1	4	3	7	57
Pharma - Mfg - Rockville	7	7	9	16	44
Pharma - Mfg - Tianjin	1	1	1	2	50
Pharma - Mfg - Upper Merion	3	5	15	20	25
Pharma - Mfg - Ware	39	44	38	82	54
Pharma - Mfg - Worthing	32	36	54	90	40
Pharma - Mfg - Zebulon	64	65	11	76	86
Pharma - PSC Quality			1	1	0
Pharma - Pulogadung - Indonesia	1	1		1	100
R&D - Medicine Development and Supply	2	4	9	13	31
Vx - Mfg - Belgium	53	58	35	93	62
Vx - Mfg - Dresden	30	30	6	36	83
Vx - Mfg - Marietta	1	1		1	100
Vx - Mfg - Rosia Siena	11	14	52	66	21
Vx - Mfg - Sainte Foy	4	4	1	5	80
Vx - Quality for R&D	6	7		7	100
Grand Total	570	629	586	1215	52

Figure 35 - Indicateur du groupe GSK - Mars 2024

Situation fin juin 2024 :

Row Labels	Internal Quality Agreement	Technical Terms of Supply (TTS)	Grand Total
Pharma - Mfg - Aranda	76	45	121
Pharma - Mfg - Barnard Castle	145	31	176
Pharma - Mfg - Boronia		1	1
Pharma - Mfg - Evreux	57	36	93
Pharma - Mfg - Irvine	4		4
Pharma - Mfg - Jeddah		3	3
Pharma - Mfg - Jurong	8	4	12
Pharma - Mfg - Karachi F268	1		1
Pharma - Mfg - Karachi West Wharf	1		1
Pharma - Mfg - Mayenne	68	2	70
Pharma - Mfg - Montrose	7	6	13
Pharma - Mfg - Nashik	2		2
Pharma - Mfg - Parma	66	78	144
Pharma - Mfg - Quality Road	4	3	7
Pharma - Mfg - Rockville	8	6	14
Pharma - Mfg - Tianjin	2		2
Pharma - Mfg - Upper Merion	7	12	19
Pharma - Mfg - Ware	61	22	83
Pharma - Mfg - Worthing	50	39	89
Pharma - Mfg - Zebulon	68	2	70
Pharma - Mfg - Zinnat Supply Chain	2	17	19
Pharma - PSC GPAST Cork Laboratory	1		1
Pharma - PSC Quality	1	1	2
Pharma - Pulogadung - Indonesia	1		1
R&D - Medicine Development and Supply	5	78	83
Vx - Mfg - Belgium	76	18	94
Vx - Mfg - Dresden	30	6	36
Vx - Mfg - Marietta	1		1
Vx - Mfg - Rosia Siena	25		25
Vx - Mfg - Sainte Foy	4	1	5
Vx - Quality for R&D	7		7
Grand Total	788	411	1199

Figure 36 - Indicateur du groupe GSK - Juin 2024

IV.D.4.b. Indicateurs du site d'Evreux

Après concertation dans le service support enregistrement, nous nous fixons comme objectif de créer 5 IQA par mois. L'ambition est de faire 2 IQA par semaine.

Nous mettons en place deux types d'indicateurs qui sont actualisés chaque mois

- Nombre d'IQA approuvés par mois, et
- Temps de réalisation des IQA (temps total et découpe des étapes).

IV.D.4.b.i Nombre d'IQA approuvés par mois

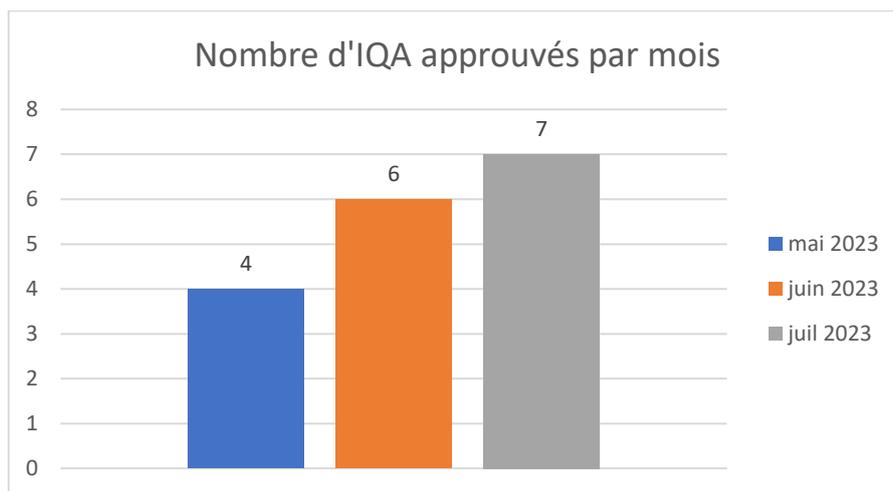


Figure 37 - Indicateur à 3 mois : Nombre d'IQA approuvés

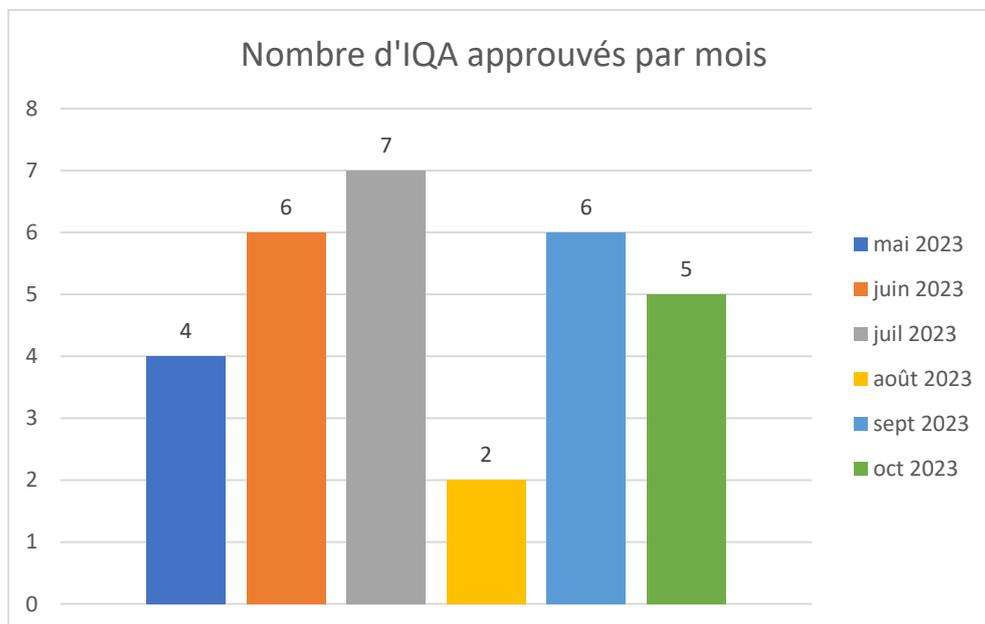


Figure 38 - Indicateur à 6 mois : Nombre d'IQA approuvés

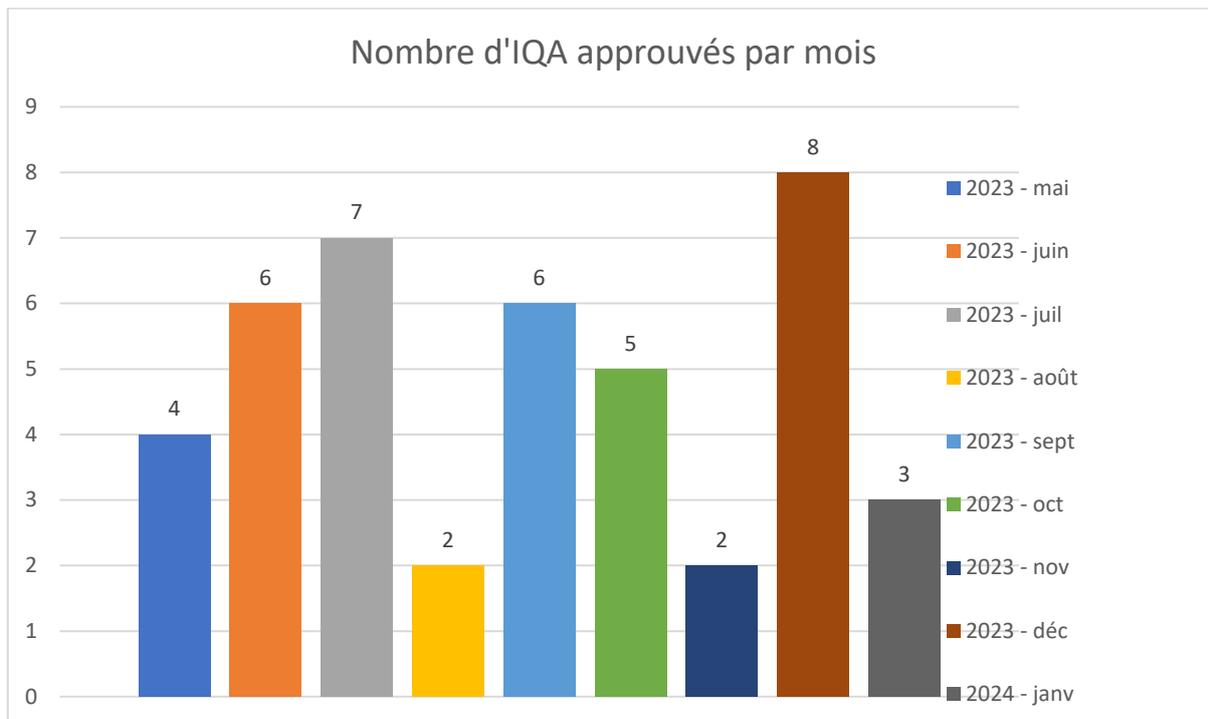


Figure 39 - Indicateur à 9 mois : Nombre d'IQA approuvés

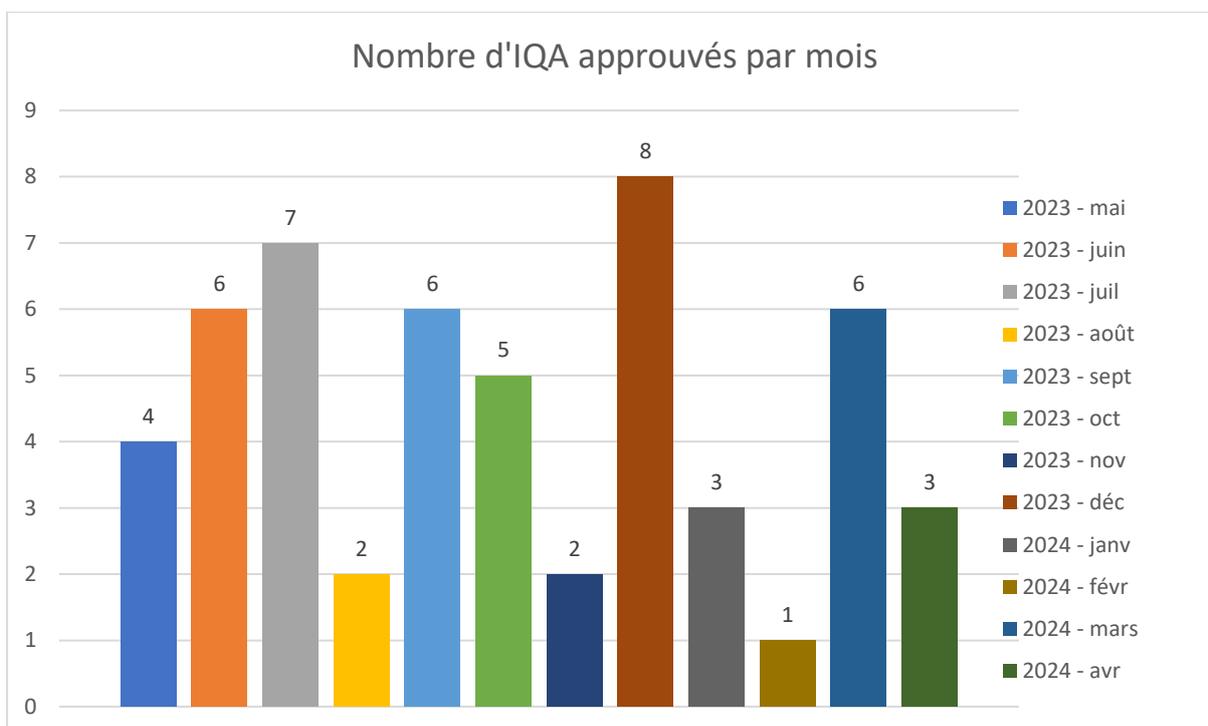


Figure 40 - Indicateur à 12 mois : Nombre d'IQA approuvés

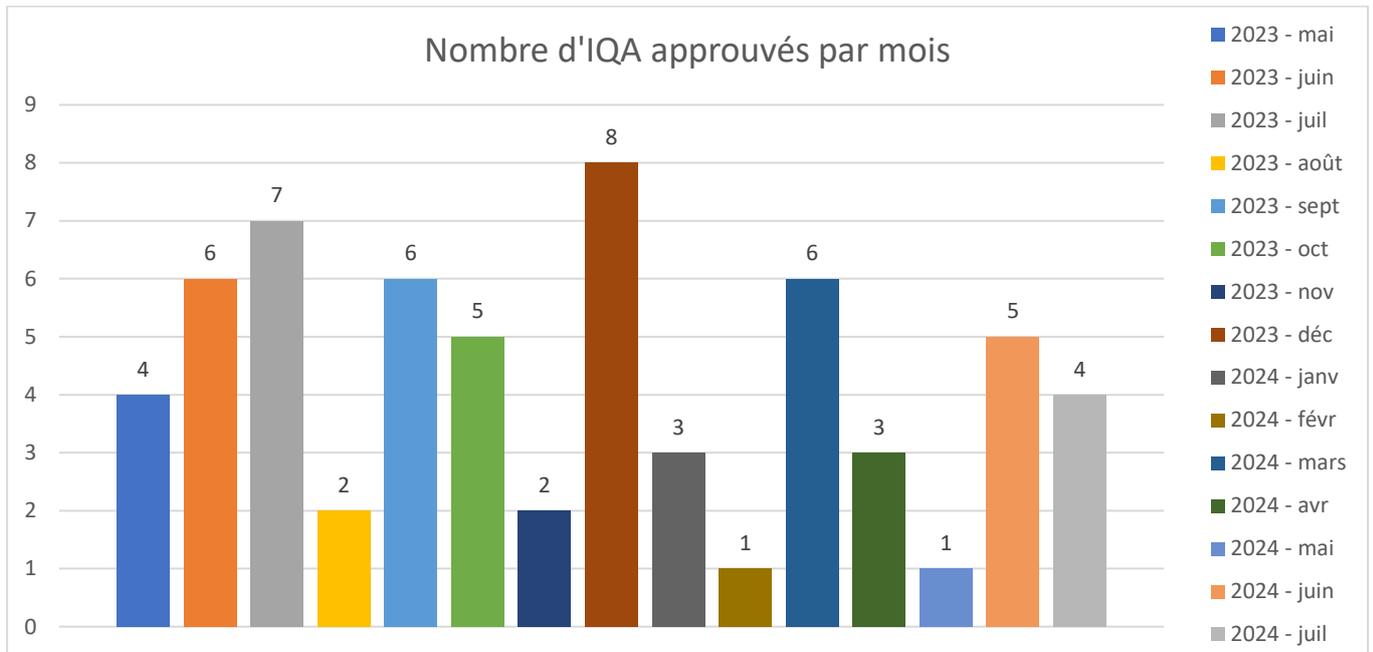


Figure 41 - Indicateur à 15 mois : Nombre d'IQA approuvés

L'évolution du nombre d'IQA approuvés par mois par rapport à l'objectif fixé à Evreux est représentée sur le graphique ci-dessous.

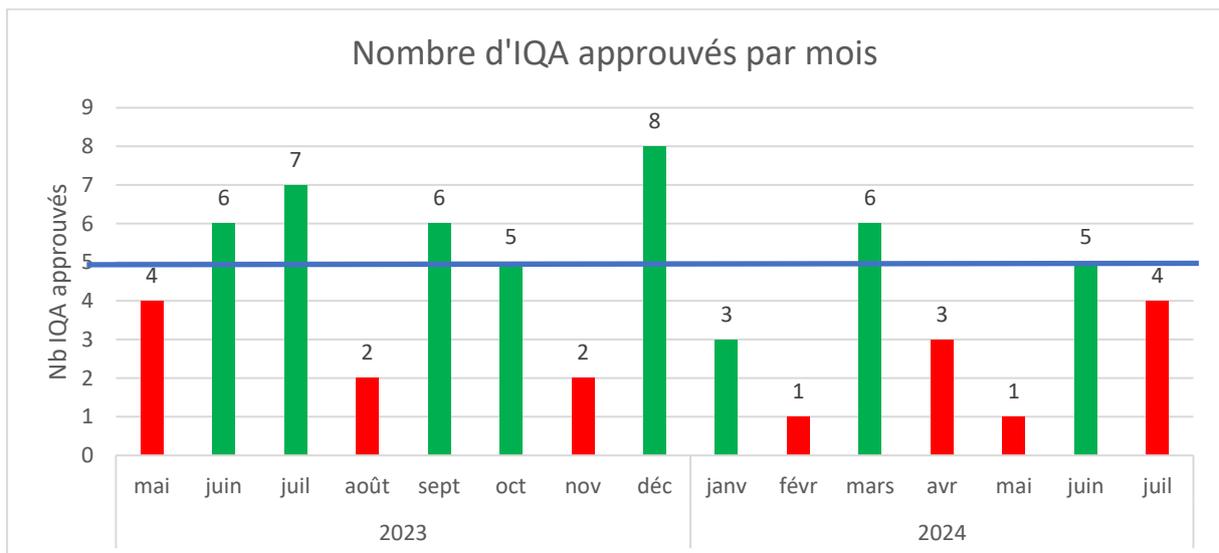


Figure 42 - Nombre d'IQA approuvés par rapport à l'objectif

IV.D.4.b.ii Temps de réalisation des IQA

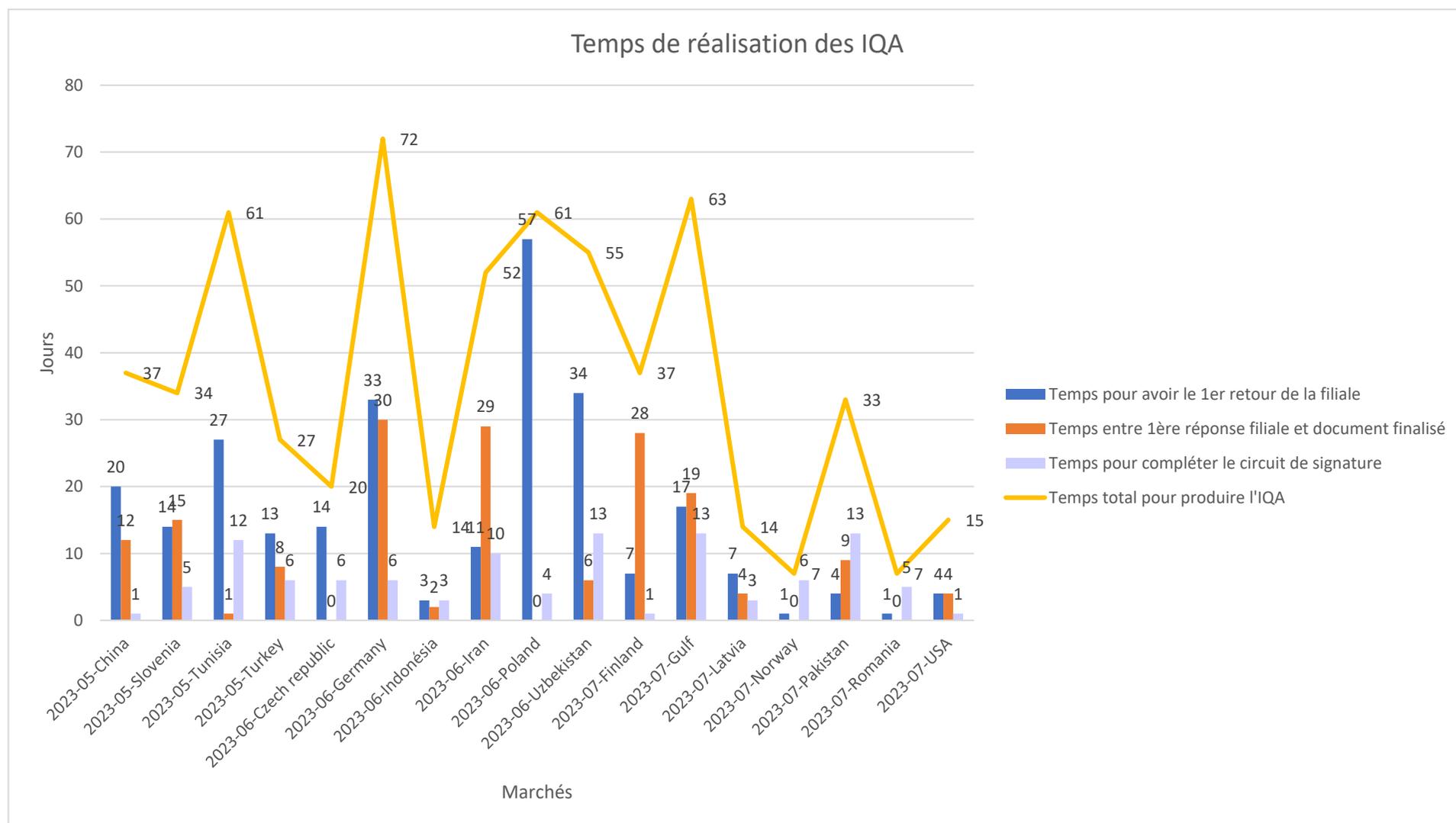


Figure 43 - Indicateur mois 1 à 3 : Temps de réalisation des IQA

Temps de réalisation des IQA

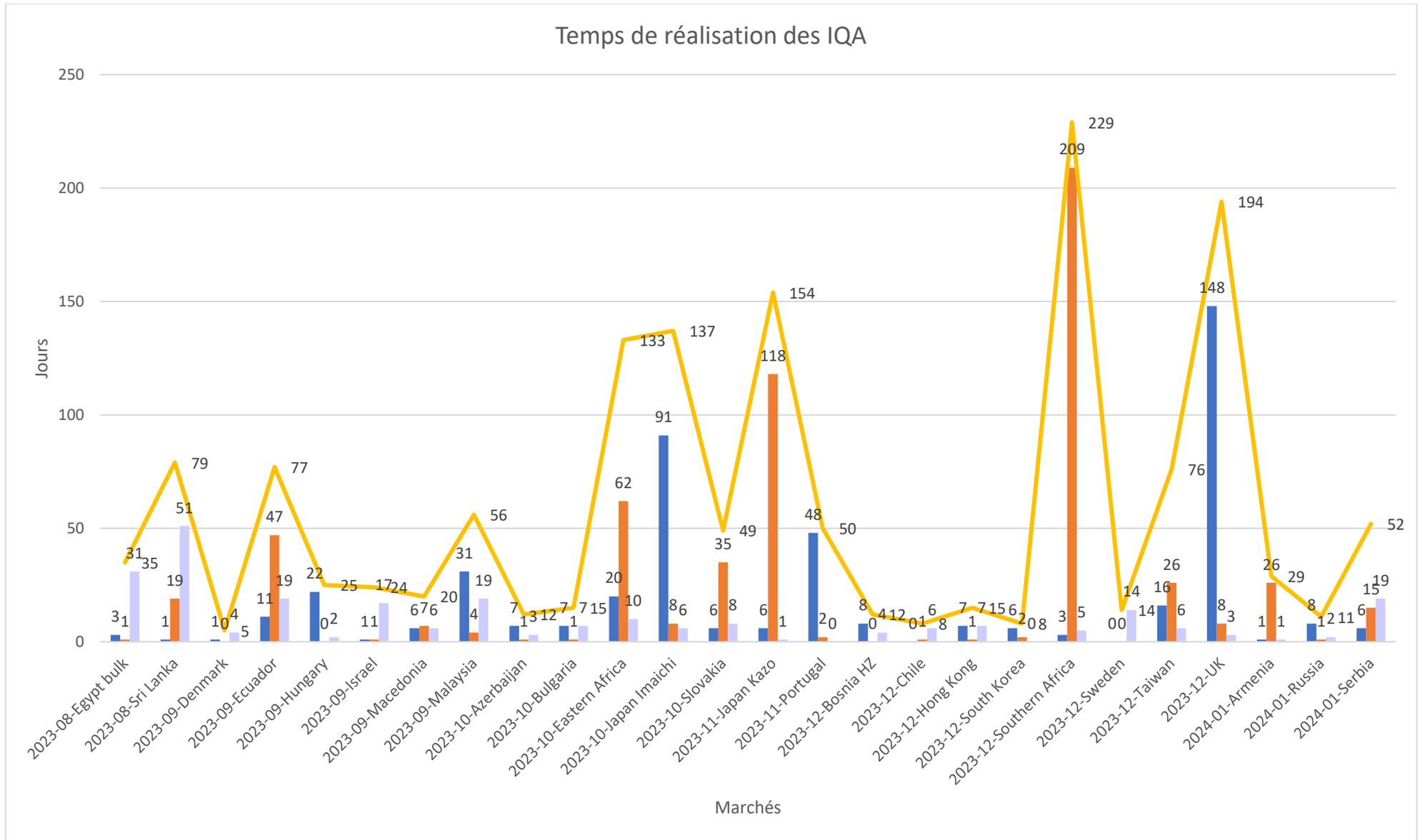


Figure 44 - Indicateur mois 4 à 9 : Temps de réalisation des IQA

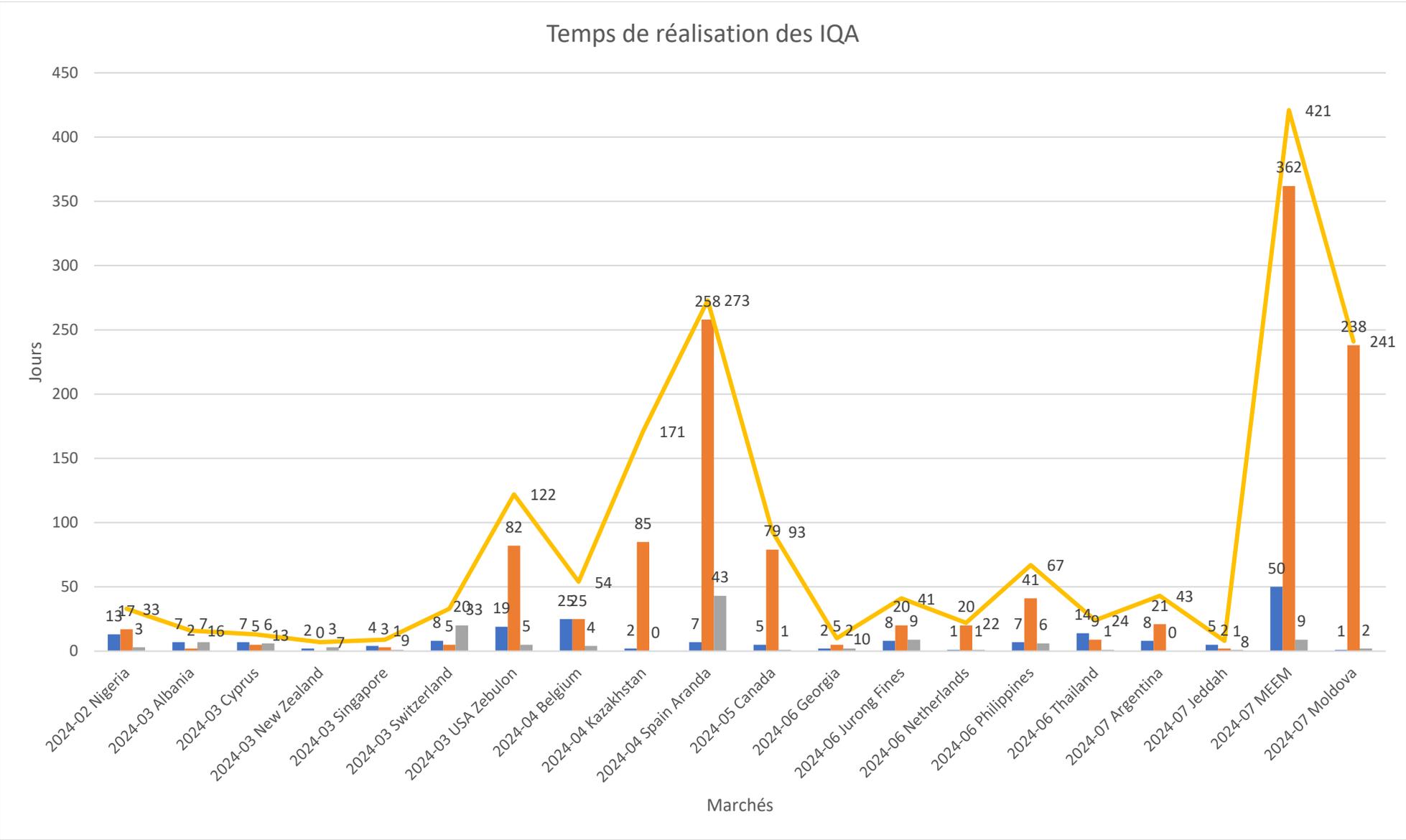


Figure 45 - Indicateur mois 10 à 15 : Temps de réalisation des IQA

IV.E. Tâches post-implémentation du changement

Pour rappel, une période de deux ans est accordée pour la conversion de tous les TTS en IQA.

IV.E.1. Résolution de problème

En septembre 2023, nous avons utilisé un outil d'analyse des données développé par GSK. Cet outil est capable d'effectuer une large gamme d'analyses graphiques et statistiques dans des feuilles de calcul. Il est utilisé dans le cadre d'un « DMAIC » : Define (Définir), Measure (Mesurer), Analyse (Analyser), Improve (Améliorer), Control (Contrôler).

Nous avons renseigné les données ci-dessous afin d'obtenir des graphiques représentatifs de la durée passée à élaborer les IQA selon les filiales du monde fournies par le site d'Evreux.

Le but de cet exercice est d'identifier les marchés dont les IQA ont pris un temps plus élevé que les autres pour être rédigés et approuvés, comprendre les raisons de ce retard, et mettre en place des actions pour résoudre ce problème.

	Exclusions	Time axis	Variable 1	Variable 2	Variable 3	Variable 4
	Exclude from Control Charts (only)	date	mois	durée phase 1	durée phase 2	temps total
1		Tunisia	May-23	27	1	61
2		China	May-23	20	12	37
3		Turkey	May-23	13	8	27
4		Slovenia	May-23	14	15	34
5		Iran	June-23	11	29	52
6		Germany	June-23	33	30	72
7		Uzbekistan	June-23	34	6	55
8		Czech republic	June-23	14	0	20
9		Poland	June-23	57	0	61
10		Indonésia	June-23	3	2	14
11		Romania	July-23	1	0	7
12		USA	July-23	4	4	15
13		Norway	July-23	1	0	7
14		Gulf	July-23	17	19	63
15		Pakistan	July-23	4	9	33
16		Finland	July-23	7	28	37
17		Latvia	July-23	7	4	14
18		Egypt bulk	August-23	3	1	35
19		Sri Lanka	August-23	1	19	79

Figure 46 - Data analysis toolkit - Données

Nous avons obtenu les graphiques suivants :

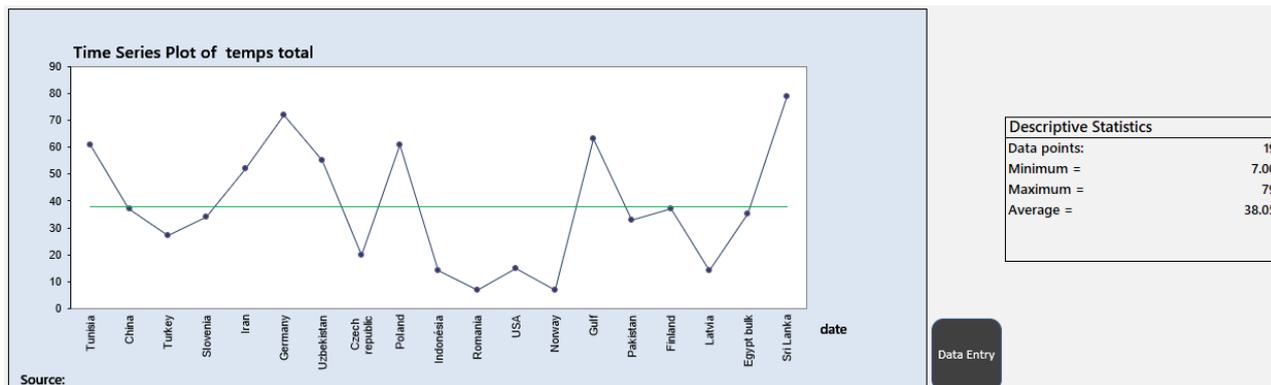


Figure 47 - Data analysis toolkit - Temps de réalisation des IQA

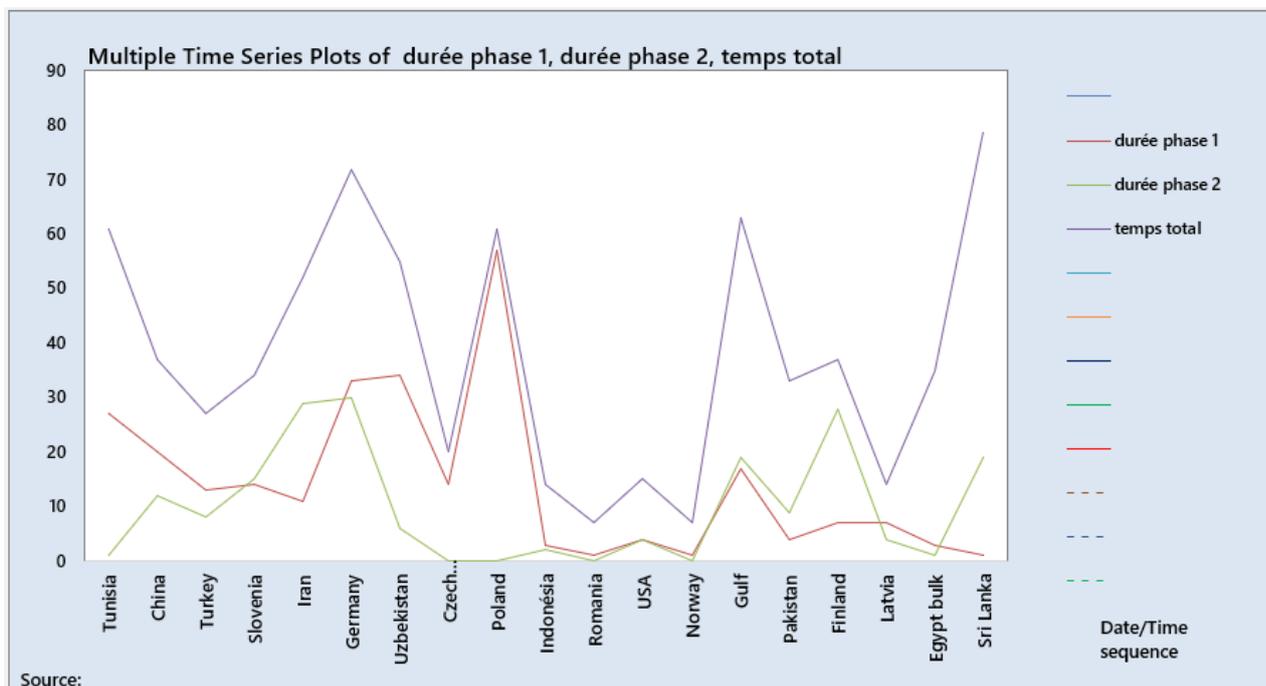


Figure 48 - Data analysis toolkit - Découpage des temps de réalisation des IQA

La **phase 1** correspond au temps de réception des premiers commentaires de la filiale. La **phase 2** correspond au temps entre la réception des premiers commentaires de la filiale et la finalisation de l'IQA.

Ces graphiques nous permettent d'identifier les marchés dont les IQA ont été créés en un temps trop long par rapport au délai fixé à Evreux (1 mois). Nous remarquons l'Allemagne (Germany) et la Pologne (Poland).

Nous avons analysé en détails l'ensemble des informations disponibles, notamment les échanges avec les filiales et les durées associées, afin de définir et appliquer des actions pour permettre d'améliorer le processus de création des IQA et ainsi nos indicateurs site.

Le processus est défini comme suit :

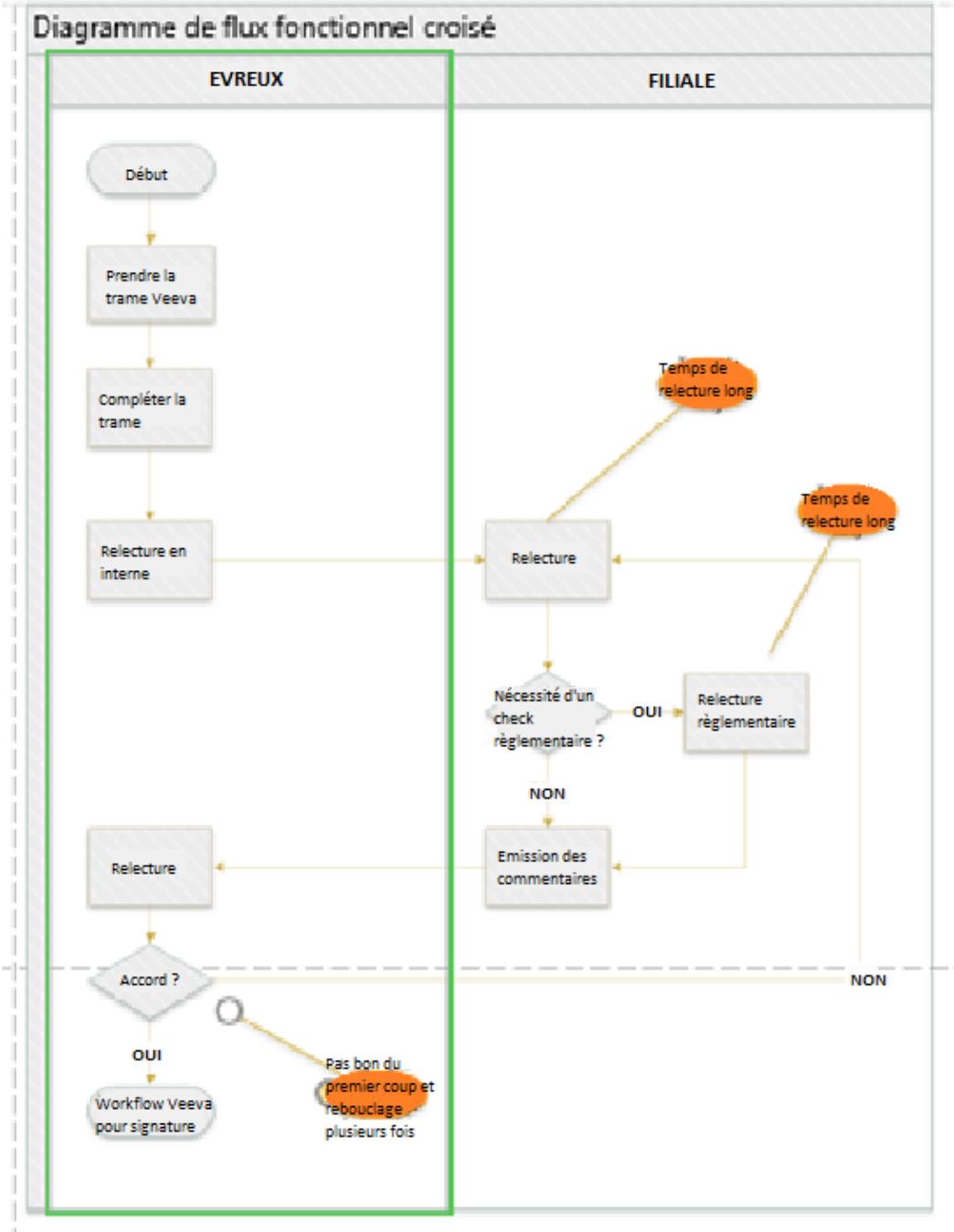


Figure 49 - Actions d'Evreux et des filiales dans le processus de création d'un IQA

Pour chaque action qui incombe à Evreux ou à la filiale Allemagne/Pologne, les faiblesses ont été listées.

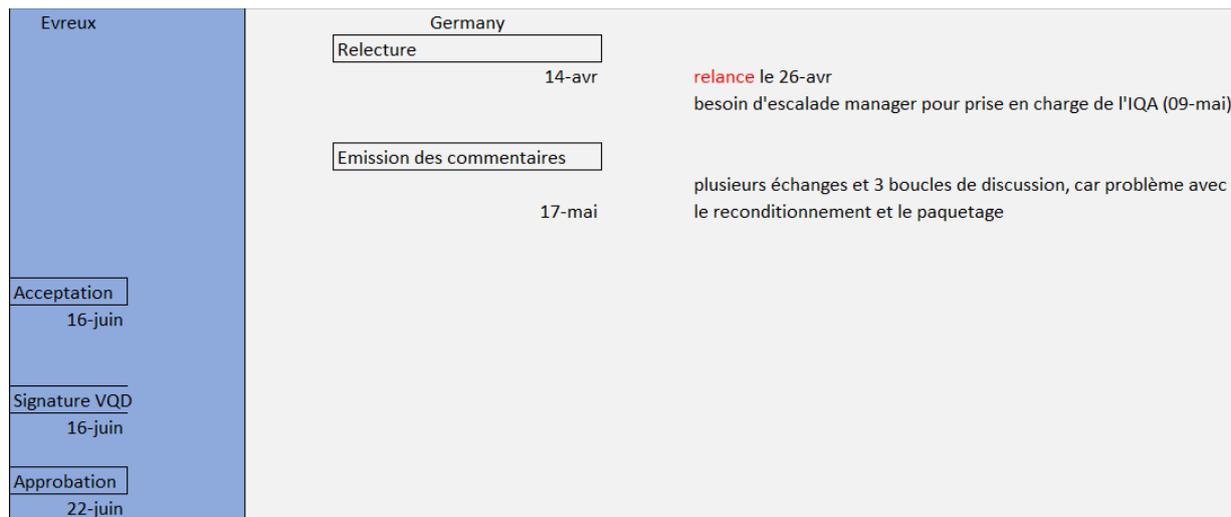


Figure 50 - Etapes du processus de l'IQA avec l'Allemagne et dates associées

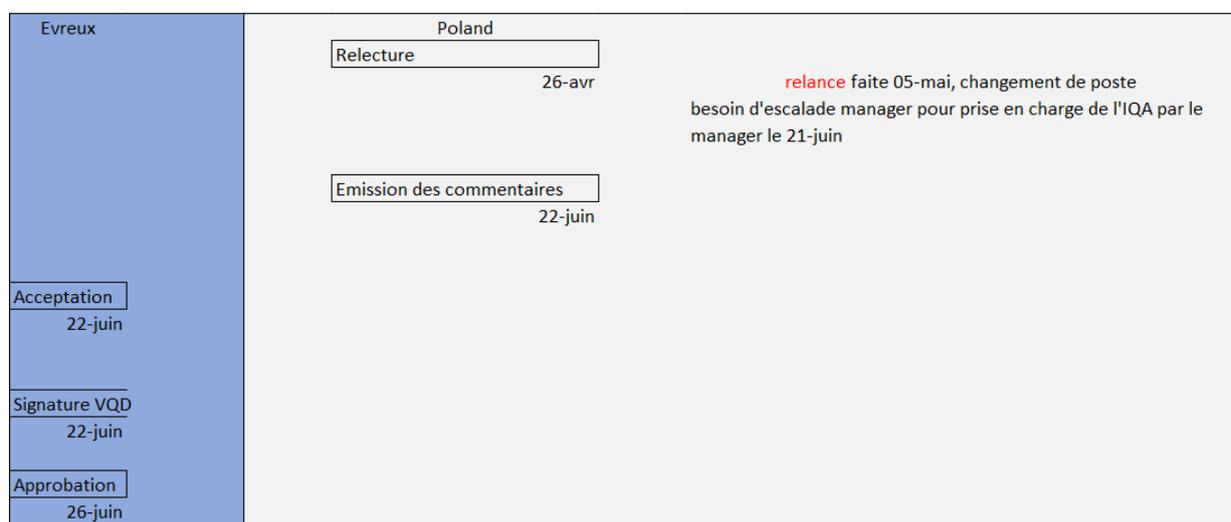


Figure 51 - Etapes du processus de l'IQA avec la Pologne et dates associées

Actions mises en place à la suite de cette analyse :

- Refonte du mail d'envoi du premier brouillon d'IQA aux filiales. Nous appuyons notre demande avec la référence du projet groupe IQA, et nous insistons sur le fait que si l'IQA n'est pas effectif selon le délai imparti il y a un risque pour l'approvisionnement des patients en médicaments. Le lien vers la « Job Aid » du groupe est également inséré ;
- Ajout d'une frise pour une meilleure représentation chronologique du processus ;

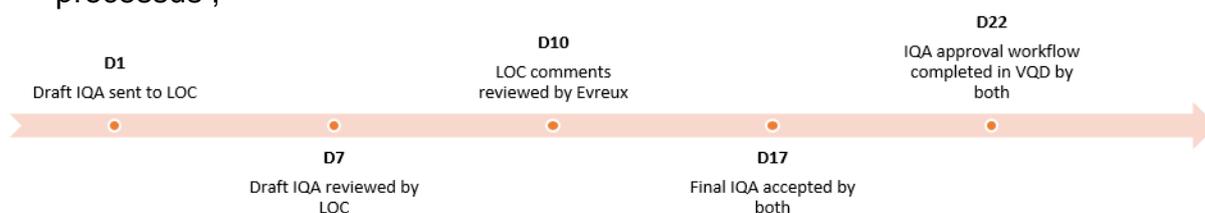


Figure 52 - Frise chronologique de la création d'un IQA

- Ajout d'un rappel pour la filiale à J+7 après la date de réception du premier mail ;
- Mise en copie du manager dès la première relance ;
- Relance faite par le manager de l'équipe support enregistrement dès la seconde relance ;
- Il est expliqué aux filiales que la mise en conformité des certificats d'analyse n'est pas faite en concomitance avec l'approbation des IQA, mais que le nouveau modèle de certificats d'analyse sera appliqué pour mars 2025 au plus tard.

IV.E.2. Revue après Action

En janvier 2024, nous avons convié les différents départements impactés par le projet IQA pour une réunion de Revue après Action.

Les constatations qui en sont ressorties, plus de neuf mois après le lancement de ce projet, sont les suivantes :

Qu'est ce qui a marché ? 	Qu'est ce qui n'a pas marché ? 	Qu'est ce qui devrait être changé et comment ?
Stabilités: /	Où retrouver les informations : conditions de stabilités, péremptions, spécifications -> actuellement fournis au service QC Stabilités à la demande	Se former à aller chercher les sections du dossier (landing page, extractions) : contacter un responsable du projet IQA pour un accompagnement
LIFT: Réunions de préparation au projet IQA pour LIFT avec le support et la compliance <i>LIFT ne consulte pas les IQA</i>	Suppression des trames CofA des IQA, avant allaient voir les changements dans les trames de TTS, maintenant informations à trouver dans les plans de contrôles qui ne sont pas toujours exhaustifs Manque visibilité du nouveau CofA	En place : Analyse d'impact MLCS : trame CofA jointe dans la notification pour un lancement nouveau marché ; pour un changement de code ZFPK avec impact CofA si trame identique à un code existant alors un code exemple est fourni Reunion à organiser entre LIFT et compliance
MLCS: Passage des TTS aux IQA bien déroulé Plus de codes dans les IQA : avantage pour le service réglementaire et MLCS	Niveau groupe : Informations via myPSR et PRF - processus non revu par le groupe, document PRF à joindre dans la PK qui semble être à revoir Mise à jour des market specific requirements, mauvaise communication des changements par le groupe et donc possibles manquements dans les mises à jour sur le site	/

Figure 53 - Compte rendu de la revue après action

V. CONCLUSION

Le projet de conversion des TTS du groupe GSK en IQA a été lancé le 30 mars 2023, pour une durée de 2 ans.

Le groupe GSK a présenté le projet et ses jalons à l'ensemble des sites, ainsi que les outils mis à disposition.

Dans un premier temps, nous avons eu à traiter les tâches de pré-implémentation : définition du plan d'action pour le site d'Evreux, analyse de risque, création et mise à jour de procédures, information et formation des employés du site, questionnement autour de l'impact du projet au sein des différents services.

Puis, à partir du 30 mars 2023, le projet IQA a démarré, lançant alors la préparation du premier IQA du site d'Evreux. Au fil du temps, les autres TTS sont convertis en IQA, les procédures du site sont mises à jour pour intégrer ce nouveau modèle, la trame des certificats d'analyse est modifiée. Des indicateurs du groupe GSK et du site d'Evreux sont mis en place pour assurer le pilotage et évaluer l'avancement de la conversion des TTS en IQA.

Enfin, des mesures de résolution de problème et de revue après-action ont été définies en tant qu'actions post-implémentation.

Pour conclure, toutes les tâches pré-, pendant, et post-implémentation définies et effectuées dans le cadre du projet de conversion des TTS du site d'Evreux en IQA doivent permettre d'atteindre l'objectif de 100% d'IQA au 30 mars 2025. Cet objectif est en bonne voie et semble tout à fait atteignable au vu des indicateurs présentés.

Ce projet m'a permis de connaître plus en détails les activités externalisées selon les BPF et la pratique à Evreux, de développer mes connaissances sur les cahiers des charges et les réglementations locales, et d'améliorer mes compétences en gestion de projet.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Villemagne E. Comprendre le Cycle de Vie du Médicament | Ifis Interactive [Internet]. Ifis Interactive Formations elearning. 2023 [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: <https://ifis-interactive.ifis.fr/actualites/comprendre-le-cycle-de-vie-du-medicament-guide-complet/>
2. Techno-Science.net [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Industrie pharmaceutique - Définition et Explications. Disponible sur: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Industrie-pharmaceutique.html>
3. Top 10 Pharmaceutical Companies Worldwide (2024) | Proclinical [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.proclinical.com/blogs/2024-7/who-are-the-top-10-pharma-companies-in-the-world-2024>
4. Accueil | Semaine de l'industrie [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.semaine-industrie.gouv.fr/>
5. LEEM, Bilan économique du secteur du médicament 2017, s. d., 95p [Internet]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/010917-BilanEco2017-HDsans_7.pdf
6. Larousse É. santé publique - LAROUSSE [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/sant%C3%A9_publique/90008
7. Industrie pharmaceutique [Internet]. L'Observatoire Compétences Industries | OPCI 2i. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: <https://observatoire-competences-industries.fr/branches/industrie-pharmaceutique/>
8. Article R5124-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043761806
9. MarketingL2D. Agence Juridique. 2018 [cité 29 sept 2024]. Créer une filiale en France. Disponible sur: <https://agence-juridique.com/articles/creer-une-filiale-en-france/>
10. World Health Organization [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Guidelines: Production. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards-for-pharmaceuticals/guidelines/production>
11. ANSM, Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication 2024, 473p [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/06/13/20240613-guide-bpf-2024-2.pdf>
12. Découvrez GSK en France | GlaxoSmithKline France [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: <https://fr.gsk.com/fr-fr/notre-entreprise/decouvrez-gsk-en-france/>
13. Article R5124-10 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043544670

VII. ANNEXES

Annexe 1 - Chapitre 7 des Bonnes Pratiques de Fabrication	79
Annexe 2 - Modèle d'IQA.....	81
Annexe 3 - Rôles et responsabilités pour les IQA	85
Annexe 4 - Support de la session d'information site.....	93

CHAPITRE 7 : ACTIVITES EXTERNALISEES

PRINCIPE

Toute activité couverte par le guide des BPF qui est externalisée, doit être définie de manière appropriée, convenue et contrôlée afin d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou un produit de qualité insuffisante. 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. Le système de gestion de la qualité du donneur d'ordre doit préciser clairement la manière dont la personne qualifiée certifiant chaque lot de produit pour sa libération, exerce sa pleine responsabilité.

Note: Ce chapitre traite de la responsabilité des fabricants vis-à-vis des autorités compétentes des Etats membres concernant les autorisations de mise sur le marché et de fabrication octroyées. Il ne modifie en rien les responsabilités respectives des donneurs d'ordre et sous-traitant vis-à-vis des consommateurs ; ces responsabilités sont régies par d'autres dispositions des réglementations communautaire et nationale.

GENERALITES

- 7.1** Un contrat écrit doit couvrir les activités externalisées, les produits ou opérations auxquels elles sont liées, et les dispositions techniques prises à leur sujet.
- 7.2** Toutes les dispositions prises en matière d'activités externalisées, incluant toute proposition de modifications techniques ou autres dispositions, doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, s'il y a lieu.
- 7.3** Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et le fabricant sont différents, des mesures appropriées doivent être en place, en tenant compte des principes décrits dans ce chapitre.

LE DONNEUR D'ORDRE

- 7.4** Le système qualité pharmaceutique du donneur d'ordre doit inclure le contrôle et la revue de toute activité externalisée. Le donneur d'ordre a la responsabilité finale de s'assurer que des processus sont en place pour assurer la maîtrise des activités externalisées. Ces processus doivent intégrer les principes de gestion du risque qualité et comprennent notamment :
- 7.5** 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. Le donneur d'ordre a la responsabilité de s'assurer, par le biais du contrat, que les principes et annexes des BPF décrites dans ce guide sont respectés.
- 7.6** Le donneur d'ordre doit fournir au sous-traitant toute les informations et connaissances nécessaires à la réalisation correcte des opérations sous contrat, conformément aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné. Le donneur d'ordre doit s'assurer que le sous-traitant est pleinement conscient de tous les problèmes associés au produit ou au travail demandé qui pourraient constituer un risque pour ses locaux, matériels, personnel ou d'autres composants ou produits.
- 7.7** Le donneur d'ordre doit surveiller et évaluer la performance du sous-traitant ainsi que l'identification et la mise en œuvre de toute amélioration nécessaire.

- 7.8** Le donneur d'ordre a la responsabilité de la revue et de l'évaluation des enregistrements et résultats liés aux activités externalisées. Il doit aussi s'assurer, soit par lui-même, soit sur la base de la confirmation donnée par la personne qualifiée du sous-traitant, que tous les produits et composants qui lui sont livrés par le sous-traitant ont été traités conformément aux BPF et à l'autorisation de mise sur le marché.

LE SOUS-TRAITANT

- 7.9** Le sous-traitant doit être en mesure d'effectuer de manière satisfaisante le travail confié par le donneur d'ordre ; il doit par exemple disposer des locaux, des équipements, des connaissances et de l'expérience appropriés ainsi que d'un personnel compétent.
- 7.10** Le sous-traitant doit garantir que tous les produits, composants et connaissances qui lui ont été confiés conviennent à leur destination.
- 7.11** Le sous-traitant ne doit pas sous-traiter à un tiers tout ou partie du travail qui lui a été confié par contrat, sans l'évaluation et l'autorisation préalables de ces dispositions par le donneur d'ordre. Les dispositions prises entre le sous-traitant et tout tiers doivent garantir que les informations et connaissances, y compris celles provenant des évaluations de l'aptitude du tiers sont disponibles de la même manière qu'entre le donneur d'ordre et sous-traitant initiaux.
- 7.12** Le sous-traitant ne doit pas procéder à des modifications non autorisées, en dehors des termes du contrat, susceptibles d'affecter défavorablement la qualité des activités externalisées pour le donneur d'ordre.
- 7.13** Le sous-traitant doit comprendre que les activités externalisées, y compris la sous-traitance d'analyses, peuvent être amenées à être inspectées par les autorités compétentes.

LE CONTRAT

- 7.14** 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. Les aspects techniques du contrat doivent être établis par des personnes compétentes, possédant des connaissances appropriées en matière de sous-traitance d'activités et de bonnes pratiques de fabrication. Toutes les dispositions concernant les activités externalisées doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, et agréées par les deux parties.
- 7.15** Le contrat doit préciser clairement qui réalise chaque étape de l'activité externalisée, p. ex., gestion des connaissances, transfert de technologie, chaîne d'approvisionnement, sous-traitance, qualité et achat des composants, analyse et libération des composants, production et contrôle de la qualité (y compris les contrôles en cours de fabrication, l'échantillonnage et l'analyse).
- 7.16** Tous les enregistrements liés aux activités externalisées, par exemple ceux relatifs à la fabrication, l'analyse et la distribution ainsi que les échantillons de référence doivent être conservés par le donneur d'ordre ou mis à la disposition de ce dernier. Tout enregistrement concernant l'évaluation de la qualité d'un produit, en cas de réclamation ou d'un défaut suspecté, ou dans l'investigation dans le cas d'une suspicion de produit falsifié, doit être accessible et décrit dans les procédures correspondantes du donneur d'ordre.
- 7.17** Le contrat doit permettre au donneur d'ordre d'auditer les activités externalisées effectuées par le sous-traitant ou ses sous-traitants mutuellement agréés.



Site to LOC and Pharma Site to Site Internal Quality Agreement

Use this template in conjunction with the local SOP on Managing Internal Quality Agreements. The purple text in this template is to help support completion of an IQA. Replace the example text during completion. Delete all purple text before approval.

Preamble

This GSK Internal Quality Agreement is supplemented by the information in the Roles and Responsibilities for Internal Quality Agreements document (VQD-STD-014951) which details the roles and responsibilities between GSK Parties for the physical supply of materials, products or services.

Involved GSK Parties

Supplier	Receiver
Name of GSK Party	Name of GSK Party
Address of GSK Party	Address of GSK Party
Legal Entity Name	Legal Entity Name

EU Release Site (if not one of the parties above) (delete if not required)

Name of EU Release Site and Legal Entity Name	Address of EU Release Site
---	----------------------------

Approvers

Approval of this document in Veeva Quality Docs signifies that the information contained in the following documents is accurate and complete:

- This Internal Quality Agreement, including any additional requirements
- Roles and Responsibilities for Internal Quality Agreements document (VQD-STD-014951)

Non-GSK parties, for example third party multi-market warehouses, do not need to approve

See VQD for approval details, including effective and review dates

Changes Since the Previous Version

Changes
Only document the changes since the previous version of this document. Previous versions can be found in Veeva Quality Docs.

Scope of the IQA

Operations in Scope Include the operations in scope of the IQA	Supplier	Receiver	EU Release Site
Choose an Operation			
Other (overwrite with operations in scope)			
Other (overwrite with operations in scope)			
Delete / add rows as required (delete this row before finalising the document)			

Supplier Details	
Ship from Address (if different to supplier address on Page 1)	
Supplier Functional Contact Details	
Quality	
Product Incidents (if different from Quality contact above)	
Complaints (if different from Quality contact above)	
Logistics and Distribution Incidents (if different from Quality contact above)	

Receiver Details	
Ship to Address (if different to receiver address on Page 1)	
Receiver Functional Contact Details	
Quality	
Product Incidents (if different from Quality contact above)	
Complaints (if different from Quality contact above)	
Logistics and Distribution Incidents (if different from Quality contact above)	

Additional / Different Requirements to the Roles and Responsibilities for Internal Quality Agreements (VQD-STD-014951)

Indicate additional / different requirements by entering the relevant reference number from the Roles and Responsibilities document and the details of the additional / different requirements below, or document as N/A.

Only responsibilities that are additional to, or different from, those defined in the Roles and Responsibilities for Internal Quality Agreements (VQD-STD-014951) are included in this document. The current version of VQD-STD-014951, which may be amended from time to time and made available in GSK's document management system, are applicable to this IQA. In the event of any conflict between the terms of this IQA and the current version of VQD-STD-014951, the terms of this IQA shall govern.

Ref	Additional / Different Requirements	Supplier	Receiver

Add rows as required (delete this row before finalising the document)

Materials / Products

Material / Product Description, including Strength and Dose Form (as applicable)	Marketing Authorisation Holder (MAH) Legal Entity Name and Address	Planned Repacking Yes / No

Delete / add rows as required (delete this row before finalising the document)

GLAXOSMITHKLINE QMS SUPPORTING DOCUMENT
TTC 1302-03
ROLES AND RESPONSIBILITIES FOR INTERNAL QUALITY AGREEMENTS
VQD-STD-014951
QMS TOPIC HUB: INTERNAL PARTY MANAGEMENT

VERSION HISTORY

Version 1.0	Reason for Revision: New document, see VQD for effective date
--------------------	--

RATIONALE

The following quality related roles and responsibilities apply when an Internal Quality Agreement (IQA) is agreed for the supply of materials, products or services between the following GSK Parties:

- Pharma manufacturing sites
- Manufacturing site (Pharma or Vaccines) and a Local Operating Company (LOC)
- Pharma manufacturing site and a Vaccines manufacturing site
- Pharma R&D and a manufacturing site (Pharma or Vaccines)
- Pharma R&D and Vaccines R&D

Note:

The GSK QMS and Regulatory processes and systems assure compliance of our materials, products and services. All GSK Parties must ensure alignment to the relevant QMS and Regulatory processes appropriate to the activities they are performing.

All GSK Parties are subject to auditing from GSK audit groups, to provide assurance of each party meeting the compliance requirements as detailed in the GSK QMS.

The GSK QMS includes Enterprise level policies, Pharma and Vaccines specific business unit procedures (PGSOPs and VSOPs) and Pharma Supply Chain Technical Standards (PSC TSs)

This Roles and Responsibilities document supplements the IQA between the relevant GSK Parties and approval signifies agreement of the roles and responsibilities contained within this document and the IQA.

Refer to the QMS Glossary for a list of definitions (VQD-GUI-004844).

This document includes the roles and responsibilities for the following GSK QMS topics:

1. Communication
2. Foundations (QMS, Personnel and Training, Data and Documentation)
3. Governance (Risk Management, Change Control)
4. Continuous Improvement (Auditing, Deviations, RCA / CAPA)
5. Regulatory Management (Artwork Control, Regulation Compliance, Regulatory Inspection Management)
6. Incident Management (Complaints, Product Incidents and Recalls)
7. Product Lifecycle Management (Cleaning, Process Validation)
8. Supply Chain Management (Product Traceability, Third Party Management)
9. Facilities / Equipment (Facilities Design Operation and Control, Maintenance and Calibration, Utilities)
10. Analytical Controls (Sampling, Testing, Stability, Out of Specification)
11. Manufacturing (Production, Batch Release, Reprocessing and Reworking, Repacking, Warehouse Management, Distribution)
12. Product Specific Requirements (Sterility Assurance, Bioburden-Controlled Processes, Cell and Gene Therapy, Medical Devices)

The table below defines the GMP / GDP responsibilities of the Supplier and Receiver, and EU Release Site (where applicable).

The EU Release Site is the GSK site of finished product certification in the EU. The EU Release Site column is only applicable to Pharma products that are manufactured outside the EU and imported, for release, into the EU.

Ref	Responsibility	Supplier	Receiver	EU Release Site
Communication				
1	Maintain two-way communication with the other party, particularly where action is, or may be, required with a potential impact on patient safety, material / product quality or regulatory compliance, for example in relation to: <ul style="list-style-type: none"> • issues relating to the quality of marketed batches • proposed changes which may impact registered details • requests related to meeting regulatory requirements • withdrawal or loss of a marketing authorisation 	X	X	X
Foundations (QMS, Personnel and Training, Data and Documentation)				
2	Implement the GSK QMS through global or local procedures for all GMP / GDP activities	X	X	X
3	Have adequate numbers of personnel with the necessary qualifications, experience and competence to perform all operations covered by the Internal Quality Agreement, in compliance with appropriate GMP / GDP standards, Marketing Authorisations and any applicable laws	X	X	X
4	Manage all data and documentation according to the GSK QMS Data and Document Management and Control Processes	X	X	X
5	Retain all data and documentation relating to the material / product manufacture and distribution or service provided according to the GSK Global Records Retention Policy (VQD-POL-000597)	X	X	X
6	Provide copies of any product batch documentation, including manufacturing, primary packaging, analytical (including stability) and distribution records if requested by the Receiver	X		
Governance (Risk Management, Change Control)				

Ref	Responsibility	Supplier	Receiver	EU Release Site
7	Manage all risks according to the GSK QMS Risk Management Process	X	X	X
8	Manage all changes according to the GSK QMS Change Control Process	X	X	X
9	Inform the relevant GSK Regulatory Group of all applicable changes	X	X	X
10	Only implement changes with regulatory impact when the change is confirmed as suppliable, unless formally agreed with the Receiver	X	X	X
Continuous Improvement (Auditing, Deviations, RCA / CAPA)				
11	Perform Management Monitoring and Independent Business Monitoring according to the GSK QMS Auditing Process	X	X	X
12	Allow GSK Audit Groups to perform audits to verify compliance to the GSK QMS and regulatory requirements	X	X	X
13	Manage deviations according to the GSK QMS Deviation Handling Process	X	X	X
14	Perform investigations and root cause analysis according to the GSK QMS Investigation and Root Cause Analysis Process	X	X	X
15	Implement Corrective and Preventive Actions (CAPAs) according to the GSK QMS Corrective and Preventive Action Process	X	X	X
Regulatory Management (Artwork Control, Regulation Compliance, Regulatory Inspection Management)				
16	Manage all artwork according to the GSK QMS Artwork Control Process	X	X	
17	Maintain compliance with all applicable GMP and GDP quality regulations, standards (including pharmacopoeias), registered details, licences and manufacturing, marketing and clinical trial authorisations according to the GSK QMS Quality Regulations and Standards Compliance Process	X	X	X

Ref	Responsibility	Supplier	Receiver	EU Release Site
18	Ensure appropriate licenses, marketing authorisations and approvals related to the material, product or service are held by the other GSK Party	X	X	X
19	Provide evidence of licences or permits for activities performed, if requested by the other GSK Party	X	X	X
20	Provide copies of any documentation to the other GSK Party to support regulatory inspections or activities	X	X	X
21	Manage the communication of all inspection outcomes according to the GSK QMS Regulatory Inspection Management Process	X	X	X
Incident Management (Complaints, Product Incidents and Recalls)				
22	Manage all product quality complaints according to the GSK QMS Product Quality Complaint and Human Safety Information Management Process	X	X	X
23	Manage all product incidents and recalls according to the GSK QMS Management of Product Incidents and Recalls Process	X	X	X
Product Lifecycle Management (Cleaning, Process Validation)				
24	Perform and maintain all validation necessary according to the GSK QMS Validation Processes to ensure processes, methods, absence of cross contamination, and facilities and systems meet the requirements of GMP / GDP, marketing authorisations and applicable laws <i>The Receiver is only responsible if it is a manufacturing site</i>	X	X	
25	Manage Periodic Product Review (PPR) according to the GSK QMS Periodic Product Review Process	X	X	X
26	Ensure all products comply with the GSK QMS Product and Process Design and Pack Design and Security Processes	X	X	X
27	Manage anti-counterfeiting and tamper-evidence features according to the GSK QMS Pack Design and Security Process	X	X	X
Supply Chain Management (Product Traceability, Third Party Management)				

Ref	Responsibility	Supplier	Receiver	EU Release Site
28	Manage all product traceability requirements according to the GSK QMS Product Traceability Processes	X	X	
29	Manage serialisation requirements according to the How to Manage Serialisation (VQD-SOP-015699) document.	X		
30	Manage Third Parties supplying materials, products, equipment and services according to the GSK QMS Third Party Management Process	X	X	X
Facilities / Equipment (Facilities Design Operation and Control, Maintenance and Calibration, Utilities)				
31	Provide facilities and equipment that meet appropriate standards of GMP / GDP for the material, product or service covered by the Internal Quality Agreement	X	X	X
Analytical Controls (Sampling, Testing, Stability, Out of Specification)				
32	Retain samples according to the GSK QMS Sampling and Sample Management and Retention and Reference Samples Processes <i>The Receiver is only responsible if in-market testing is required</i>	X	X	X
33	Manage analytical controls according to the GSK QMS Creation and Use of Certificates of Analysis, Specifications and Method Validation, and Inspection and Testing Processes <i>The Receiver is only responsible if in-market testing is required</i>	X	X	X
34	Manage dates of manufacture, expiry and retest dates according to the GSK QMS Batch Dating Process. <i>The Receiver is only responsible if it is a manufacturing site</i>	X	X	
35	Manage stability studies according to the GSK QMS Stability Testing Process <i>The Receiver is only responsible if it is a manufacturing site</i>	X	X	

Ref	Responsibility	Supplier	Receiver	EU Release Site
36	Manage all out of specifications and atypical results according to the GSK QMS Out of Specification / Atypical Results Handling Process <i>The Receiver is only responsible if it is a manufacturing site or if in-market testing is required</i>	X	X	X
Manufacturing (Production, Batch Release, Reprocessing and Reworking, Repacking, Warehouse Management, Distribution)				
37	Ensure all production meets the requirements of the GSK QMS Production Processes <i>The Receiver is only responsible if it is a manufacturing site</i>	X	X	
38	Perform batch disposition according to the GSK QMS Product and Material Release Process, including, where required, QP certification of finished product in the EU and local market release	X	X	X
39	Provide a Batch Certificate / Certificate of Analysis / Certificate of Release and any further supporting documentation, as required <i>The Receiver is only responsible if it is a manufacturing site</i>	X	X	X
40	Perform all Reprocessing and Reworking according to the GSK QMS Reprocessing and Reworking Process <i>The Receiver is only responsible if it is a manufacturing site</i>	X	X	
41	Manage any repacking according to the GSK QMS Repacking Process	X	X	X
42	Manage the receipt, storage and handling of materials and products, including returns, according to the GSK QMS Warehouse Management Process	X	X	X
43	Each GSK Party is responsible for the quality and management of the material / product whilst it is under their control	X	X	X
44	Manage distribution, including Distribution Risk Assessments (DRA) and distribution incidents, according to the GSK QMS Distribution Process	X	X	X
Product Specific Requirements (Sterility Assurance, Bioburden-Controlled Processes, Cell and Gene Therapy, Medical Devices)				

Ref	Responsibility	Supplier	Receiver	EU Release Site
45	Manage all product specific requirements according to the relevant GSK QMS Product Specific Process	X	X	

REFERENCES

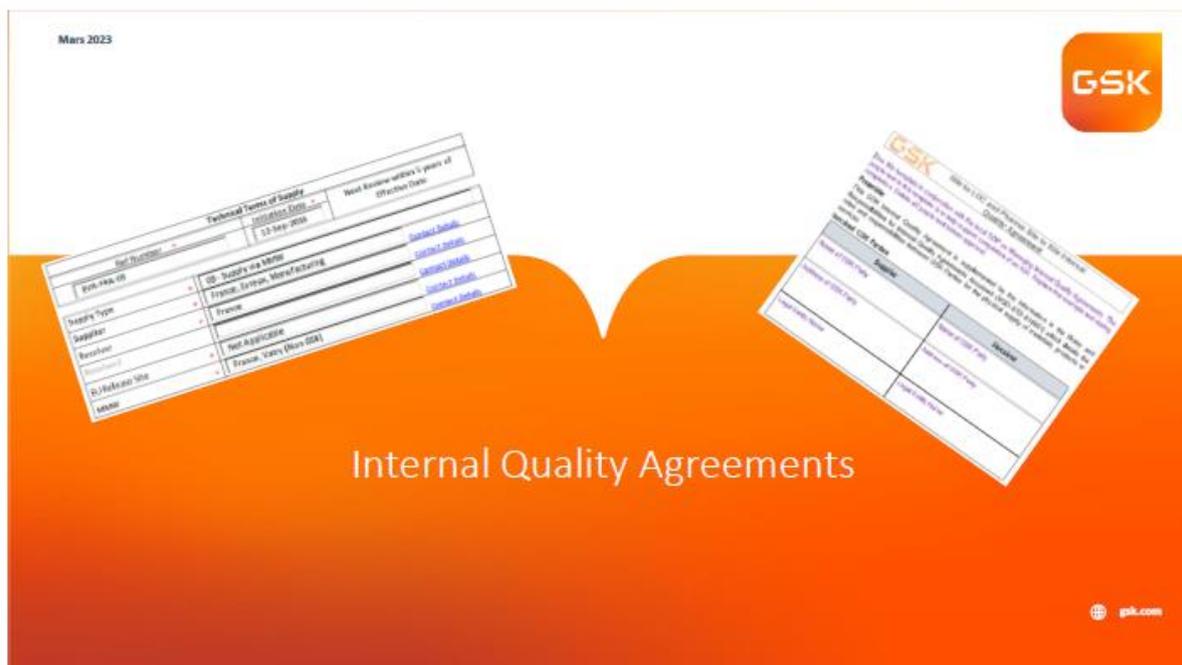
See the Internal Party Management Topic Hub on the QMS website for associated QMS documents and supporting materials, including tools and templates.

VERSION HISTORY

Version	Date Approved	Changes
1.0	See VQD	New document

SUMMARY OF REVISIONS

This is the first issue in the GSK QMS



1

Leviers du projet IQA

- Documenter les Rôles et Responsabilités en matière de Qualité sur la fourniture de produits/matières/services entre site et filiales (LOCs)
- Harmoniser les pratiques (entre sites et pays) et les documents ⇒ Standardisation
- Eviter de dupliquer les données ⇒ Diminution des risques d'erreur
- Réduire l'utilisation de l'IQA comme outil de communication sur des changements
- Changer la façon de modifier/vérifier les données source ⇒ Gain en efficacité

GSK

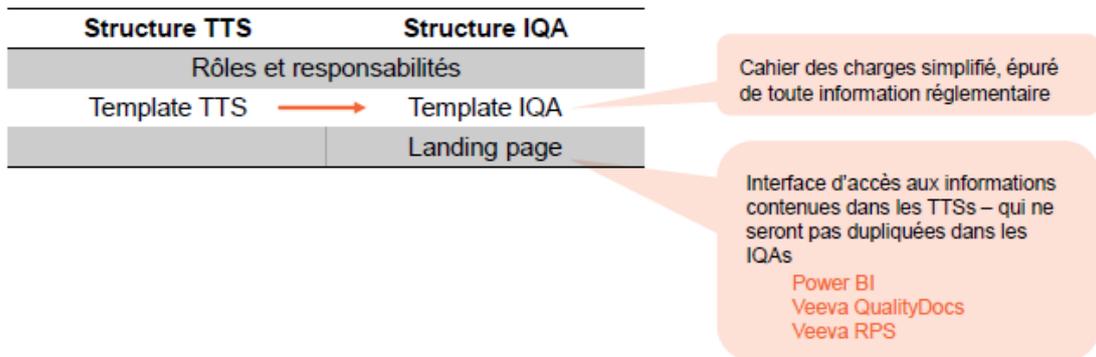
2

2

Projet IQA

Passage des Technical Terms of Supply (TTS) aux Internal Quality Agreements (IQA)

- Go live 30 Mars 2023 (1er IQA)
- 30 Mars 2025 : Tous les TTSs devront être convertis en IQAs



GSK

3

3

Exemple : TTS Evreux-Tunisia vs IQA

TTS:

Technical Terms of Supply			
Ref Number	Initiation Date	Next Review within 5 years of Effective Date	
EVREX-TUN-03		23 oct-2025	
<ul style="list-style-type: none"> ID - Supply via BMM Supplier - France, Evreux, Manufacturing View/Link Receiver - TUNISA View/Link Product - View/Link EU Release Site - Not Applicable View/Link ISAM - France, Vaux (non GSK) View/Link 			
Product / Lot/ Products			
Product	Type of Product	Type of Registration	
ANCOPIR	Supplement	Finished Prod	MRH/MSL/Prescription
AMBIOLIN	Supplement	Finished Prod	MRH/MSL/Prescription
DIKOR COAG	Supplement	Other	bulk
Revision History			
Note: When reviewing / approving changes, it is only necessary to focus on the content applicable in the table column of this table.			
Version	Date	Type of Change	Details
1.0	August 2018	Initiation	<ul style="list-style-type: none"> Initial TTS document with AMNR (TTS 04/2018 2/2018) Addition of an signed TTS of GSK 04/2018 TTS Signature: <ul style="list-style-type: none"> Replacement of Manufacturer Name: 1818 1818g 123 Change of OFSDI replace from code H2000 - TTS of signed in April 2018 Replacement of Manufacturer & Lot: 28801g 40 004: 6000000000000 replace code H24147 - TTS of signed in May 2018 Removal of Supplier Status 5 (mg 40 dose) (Item code 492127) - TTS of signed in October 2017 For all supplements, all Cds have been updated with new regulatory information and new Manufacturing Authorization Number Supplemental_1/available: addition of individual results for medicinal ingredients content per tablet as mentioned in the registered specifications

Document Template Version 9.0 Page 1 of 40

IQA (draft):

Evreux to Tunisia Internal Quality Agreement.docx

GSK

4

4

IQA Landing page

Overprint	Market Requirements	See completed Overprint Forms in History		Need access to History	Issue Matter
Multi-Ordering	Market Requirements: Is the combining of more than 1 stock batch to produce a single packed batch acceptable?	VQD-027-016108 GSK Standards and Market Requirements for SKB Parameters Form	Multi-ordering for packaging/finish product is not performed considering the potential risk impact in case of an error i.e. multiple batches mixed.	Yes: Need access to VQD	Yes: Janet Phillips No = Lisa Vignati
Pallet Type	Market Requirements	VQD-027-016108 GSK Standards and Market Requirements for SKB Parameters Form	The packing list received by the customer provides the pallet details. The pallet specifications can be different based on the transport mode i.e. air, sea or road. The pallet type is defined based on what is approved at VQ for the product and for the marketplace. Market Data are managed within VQ SAP by Global Vaccines Supply Chain Team.	Yes: Need access to VQD	Yes: Hamanathu Agreval
Retention Shrinkage	GSK Standard for minimum shrinkage packaging unless advised at LOC	VQD-027-016108 GSK Standards and Market Requirements for SKB Parameters Form	Standard Retention Shrinkage of 60% is applied.	Yes: Need access to VQD	Yes: Debzita Laddha
Serialisation	Market Requirements	VQD_SOP_016099 (How to Manage Serialisation) The serialisation application and PO rights control is obtained from the History Overprint Form		Need access to VQD	Yes: Corin
Shipper Labels (Outer Case Labels)	GSK Standard for Shipper Label	VQD-027-016108 GSK Standards and Market Requirements for SKB Parameters Form	Outer shipping case label details (date on the label and label description) are managed in History and approved by LOC as part of the standard History process. Note: As part of Factory Risk Mitigation Program (FRMP), new shipping case labels include "Carton label", standardised across VQ packaging sites, are being introduced on pack lines where changed to with automated case printing/labeling. The new label template is applied to all SKU on a piece by piece basis once it is authorized.	Yes: Need access to VQD	Yes: Hamanathu Agreval
Tarapur Incidence	GSK Standard for temper entrance on the secondary pack e.g. cartons	VQD-027-016108 GSK Standards and Market Requirements for SKB Parameters Form	Standard Case dot / custom from: managed as Article Change process in History and triggered by Tarapur Map. Considered: Labels managed as Article Change process in History and triggered by LOC.	Yes: Need access to VQD	Yes: Scott McGill
Site Generated Reports					
Distribution Risk Assessment (DRA) and Traceability data		DRA Traceability PPFs Supply Chain Maps	1. By Site Reports (Need access to VQD) 2. Traceability Table (VQOP Approval 98093478) accessible on Content Lab, but will move into VQD by end of 2022.	1. Need access to VQD 2. For Content Lab Access: VQD-GM-002709 Content Lab - Script Galileo User Guide, Lab Activation - LOC Communication Issues related to the GSK Service GAMMIS contact the GSK IT Helpdesk via helpdesk@vaccines.com Issues or queries relating to Content Lab contact the Venia Helpdesk via venia@vaccines.com	No = Not applicable Yes = Like Report

GSK

7

Où retrouver les informations

Présent (TTS)	Futur
Supplier & Receiver (contacts & addresses)	IQA
Supply route	IQA
Revision history	IQA
/	NEW: operations in scope
A.1 & A.2 Responsibilities not covered/not applicable	IQA (Additional/Different requirements table)

GSK

8

▶ Où retrouver les informations

Présent (TTS)	Futur
A.3 Additional information	
Batch numbering format	⇒ Landing page: Veeva QD: VQD-GUI-005773
Multi batching restrictions	Veeva QD: VQD-REF-016198 GSK Standards and Market Requirements for SKU Parameters Form
Site managing stability	Veeva RPS = CMAC dossier (3.2.P.8.1)
Residual Shelf life	Veeva QD: VQD-REF-016198 GSK Standards and Market Requirements for SKU Parameters Form
Electronic signature	Veeva QD: VQD-STD-015292
Expiry date	Veeva QD: VQD-STD-001328
Serialization	Veeva QD: VQD-SOP-015699

GSK

9

9

▶ Où retrouver les informations

Présent (TTS)	Futur
B. Supplements	
Product description, supplier & receiver code	IQA: product name
Market Authorization Holder	IQA: MAH name and adress
/	NEW: Planned repacking

Materials / Products		
Material / Product Description, including Strength and Dose Form (as applicable)	Marketing Authorisation Holder (MAH) Legal Entity Name and Address	Planned Repacking Yes / No
Delete / add rows as required (delete this row before finalising the document)		

GSK

10

▶ Où retrouver les informations

Présent (TTS)	Futur	
B. Supplements		
Product description, supplier & receiver code	⇒ Landing page:	Power BI: product description & SKU code
Shelf life		Veeva RPS = CMAC dossier (3.2.P.8.1)
Storage conditions		Veeva RPS = CMAC dossier (3.2.P.8.1)
Market Authorization Number		Power BI: Licence number
Tamper evidence		Veeva QD: VQD-REF-016198 GSK Standards and Market Requirements for SKU Parameters Form
Composition / Specification		Veeva RPS = CMAC dossier (3.2.P.1 / 3.2.P.5.1)
Registered Manufacturers (APIs)		Veeva RPS = CMAC dossier (3.2.S.2.1)
Certificate of Analysis		Veeva QD: VQD-GUI-005783 Exception: Manual CofA
AQL		IQA (Additional/Different requirements table)

GSK

11

11

▶ Où retrouver les informations

Présent (TTS)	Futur	
C. Logistics Information		
Transport mode	⇒ Landing page:	Veeva QD: VQD-AST-015137
DRA		Veeva QD: VQD-AST-015137
Packaging		Veeva QD: VQD-REF-016198 GSK Standards and Market Requirements for SKU Parameters Form
Palletisation		Veeva QD: VQD-REF-016198 GSK Standards and Market Requirements for SKU Parameters Form

GSK

12

12

GSK Standards and Market Requirements for SKU Parameters Form

VQD-REF-016198

GSK Rx Standards

Name of SKU Parameter						
ICP A Name	Exemption Code, Legislation and Format	Submission	Comment	Reasoning (if applicable)	Support Evidence on Secondary Pack	Market Label (Date Code Label)
<p>No STD Market Exemptions (Standard Format) Request for exemption from the Standard Format. The Standard Format is the standard format for all SKUs. The Standard Format is defined in the VQD-REF-016198 document.</p>	<p>No Standard AND Market Exemptions VQD-REF-016198 "Market Exemptions" section. Please refer to the VQD-REF-016198 document.</p>	<p>VQD_REF_016198 (Form 1)</p>	<p>See completed Comments Form in the work</p>	<p>For products with a replaced shelf life of 3 years or more, including the Life of 360, will be applied to the product label.</p>	<p>See the Standard Format Form in the work</p>	<p>Product Description: M product code (date number) is not in scope. Please refer to the VQD_REF_016198 document for the scope of the Standard Format.</p>
				<p>For products with a replaced shelf life of less than 3 years, including the Life of 360, will be applied to the product label.</p>		

Rx Market Requirements

Abbreviation	Market	Name of SKU Parameter		
		Preferred Pallet Type	Pallet Corner Posts required?	Multi-Sourcing Permitted?
	All markets			
AE	Africa East	STANDARD	NO	
AL	Albania	STANDARD	YES	
AT	Austria	STANDARD	NO	
BD	Bangladesh	STANDARD	NO	
BE	Belgium	STANDARD	NO	
BR	Brazil	STANDARD	NO	
CA	Canada	STANDARD	NO	
CH	China	STANDARD	NO	
CL	Chile	STANDARD	NO	
CO	Colombia	STANDARD	NO	
CZ	Czechia	STANDARD	NO	
DE	Germany	STANDARD	NO	
DK	Denmark	STANDARD	NO	
EE	Estonia	STANDARD	NO	
ES	Spain	STANDARD	NO	
FI	Finland	STANDARD	NO	
FR	France	STANDARD	NO	
GB	United Kingdom	STANDARD	NO	
GR	Greece	STANDARD	NO	
HK	Hong Kong	STANDARD	NO	
HR	Croatia	STANDARD	NO	
HU	Hungary	STANDARD	NO	
IN	India	STANDARD	NO	
IS	Iceland	STANDARD	NO	
IT	Italy	STANDARD	NO	
JP	Japan	STANDARD	NO	
KE	Kenya	STANDARD	NO	
KR	South Korea	STANDARD	NO	
LT	Lithuania	STANDARD	NO	
LU	Luxembourg	STANDARD	NO	
LV	Latvia	STANDARD	NO	
MA	Morocco	STANDARD	NO	
MX	Mexico	STANDARD	NO	
MY	Malaysia	STANDARD	NO	
NI	Nicaragua	STANDARD	NO	
NL	Netherlands	STANDARD	NO	
NO	Norway	STANDARD	NO	
NZ	New Zealand	STANDARD	NO	
OM	Oman	STANDARD	NO	
PA	Panama	STANDARD	NO	
PE	Peru	STANDARD	NO	
PH	Philippines	STANDARD	NO	
PL	Poland	STANDARD	NO	
PT	Portugal	STANDARD	NO	
RU	Russia	STANDARD	NO	
SE	Sweden	STANDARD	NO	
SG	Singapore	STANDARD	NO	
SI	Slovenia	STANDARD	NO	
SK	Slovakia	STANDARD	NO	
TH	Thailand	STANDARD	NO	
TR	Turkey	STANDARD	NO	
US	USA	STANDARD	NO	
VE	Venezuela	STANDARD	NO	
VN	Vietnam	STANDARD	NO	
ZA	South Africa	STANDARD	NO	

Market Exceptions

Market	Strength	Dose Form	Presentation	SKU Parameter	Enter 'X' if there is an exception to either the GSK Standards or Market Requirements in this document for the new SKU	Description of exception	What is the reason for this exception? (e.g. Reporting on Local Legislation)	Local Legislation Details (if applicable, provide extract (in English) from legal include the title and publication date of the text)
e.g. Israel	e.g. 10mg/200ml, 50mg/ml etc.	e.g. Tablet, Injection, Inhaler, Syringe etc.	e.g. 100 mg x 30, 100 mg x 1,000, 25 mg / ml x 200 ml etc.	e.g. Tamper Evidence on Secondary Pack	X	e.g. No Tamper evidence required on Secondary Pack	e.g. Reporting is conducted locally	Not applicable



13



14

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : Fressonnet

Prénom : Anaïs

Titre de la thèse : Cahiers des charges entre un site fabricant et ses filiales – Projet de mise en place des Internal Quality Agreements à GlaxoSmithKline Evreux

Mots-clés : Industrie pharmaceutique, site fabricant, filiales, cahiers des charges, évaluation d'impact, analyse de risque, indicateurs, résolution de problème

Résumé : La mise sur le marché des médicaments est régie par les autorités de santé. Après l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché, et juste avant leur commercialisation, il peut être nécessaire d'établir des contrats entre le site fabricant du médicament et ses filiales, comme décrit dans le Chapitre 7 des Bonnes Pratiques de Fabrication. L'industrie GlaxoSmithKline dispose de tels cahiers des charges, ils sont appelés Technical Terms of Supply. Depuis quelques années, le groupe GlaxoSmithKline travaille sur la refonte de ces cahiers des charges. Le 30 mars 2023 est lancé le projet de conversion des Technical Terms of Supply en Internal Quality Agreements. Chaque site fabricant dispose d'un délai de deux ans pour convertir tous ses cahiers des charges. La gestion du projet des Internal Quality Agreements est confiée à l'équipe réglementaire du site d'Evreux. Cette thèse d'exercice présente la gestion de ce projet de conversion des cahiers des charges, des réflexions en amont du lancement jusqu'au suivi des indicateurs et à l'amélioration du processus, en passant par toute la mise en place en pratique.

Membres du jury :

Président : Bertin Benjamin, Professeur des Universités, Service d'immunologie

Assesseur(s) : Teixeira Ismael, Docteur en Pharmacie, Manager Service Réglementaire GSK Evreux

Membre(s) extérieur(s) : Villar Lucas, Docteur en Pharmacie, Chargé de Dossiers Pharmaceutiques GSK Evreux