



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 20

# LE SYSTÈME QUALITÉ ET LA GESTION DES MODIFICATIONS DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE « Change Control »

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le :

Par :

**Madame Diae EL AZHARI**

Née le 04/09/1990 à Meknès

Pour l'Obtention du Diplôme de

**Docteur en Pharmacie**

**Mots clés :** Change Control, Gestion des modifications, ICH Q10, Assurance Qualité, Industrie pharmaceutique.

## Membres du jury :

**Monsieur Yassir BOUSLIMAN**

Professeur de Toxicologie

**Président**

**Monsieur Jamal LAMSAOURI**

Professeur de Chimie Thérapeutique

**Rapporteur**

**Monsieur Jaouad EL HARTI**

Professeur de Chimie Thérapeutique

**Juge**

**Monsieur Sidi-Yassir ELALAOUI**

Professeur de Pharmacie-Galénique

**Juge**

**Monsieur Adnane BENMOUSSA**

Professeur agrégé de Chimie Thérapeutique

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَالْوَسِيلُ بِحَبَابِكَ لِأَعْمَالِنَا الْإِمَامُ عَلِمْنَا  
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صِدْقُ اللَّهِ الْعَظِيمِ



**DOYENS HONORAIRES :**

**1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ**  
**1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH**  
**1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK**  
**1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI**  
**1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI**  
**1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI**  
**2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI**

**ORGANISATION DÉCANALE :**

*Doyen*

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

*Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines*

Professeur Brahim LEKEHAL

*Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

*Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

*Secrétaire Général* : Mr. Mohamed KARRA

**SERVICES ADMINISTRATIFS :**

*Chef du Service des Affaires Administratives*

Mr. Abdellah KHALED

*Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

*Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*

Mr. Najib MOUNIR

*Chef du service des Finances*

Mr. Rachid BENNIS

\*Enseignant militaire

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MÉDECINS ET PHARMACIENS  
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne – Doyen de la FMPR

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUHA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd.Chef Mat.Orangers

**Rabat**

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUHA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BENRAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen FMFA  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – Dir. du CHIS Rabat  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

\*Enseignant militaire

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie Directeur HMI MohammedV Rabat

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie Dir. Hôp. Ar-razi Salé  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis Rabat  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie-Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

\*Enseignant militaire

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajac  
Pr. BENOUCHEANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique *Dir. Hôp. Des Enfants Rabat*  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie Générale *Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat*  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D. Aff Acad. Est.*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès*  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale *Dir. de l' ERPPLM*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie

\*Enseignant militaire

Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

### **Marr.**

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila

\*Enseignant militaire

Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie Dir. Hôp. Al Ayachi Salé  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp. Ibn Sina

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie

Pr. AMHAJJI Larbi \*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 Pr. BENZIANE Hamid \*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 Pr. EL ABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. HADADI Khalid \*  
 Pr. ICHOU Mohamed \*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 Pr. SIFAT Hassan \*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour \*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. AKHADDAR Ali \*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik

Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie cardio-vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Biochimie-chimie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Dir. Hôp. Spécialités Rabat*  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie

\*Enseignant militaire



Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie-Chimie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

### **Décembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSNGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI NIZARE  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire

\*Enseignant militaire

Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JAOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERREGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryem  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed \*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

#### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

#### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

#### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
 Pr. BOUCHIKH Mohammed  
 Pr. EL KABBAJ Driss\*  
 Pr. FILALI Karim\*  
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
 Pr. HARDIZI Houyam  
 Pr. HASSANI Amale\*  
 Pr. HERRAK Laila  
 Pr. JEAIDI Anass\*  
 Pr. KOUACH Jaouad\*  
 Pr. MAKRAM Sanaa\*  
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
 Pr. SEKKACH Youssef\*  
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

\*Enseignant militaire

Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
 Pédiatrie  
 Pneumologie  
 Hématologie Biologique  
 Gynécologie-Obstétrique  
 Pharmacologie  
 CCV  
 Médecine Interne  
 Gynécologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENZAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

### **AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

#### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

\*Enseignant militaire

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
 Pr. SOULY Karim  
 Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
 Microbiologie  
 Histologie-Embryologie-Cytogénétique

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
 Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
 Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
 Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
 Pr. BASSIR RIDA Allah  
 Pr. BOUATTAR Tarik  
 Pr. BOUFETTAL Moncef  
 Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
 Pr. BOUZELMAT HICHAM\*  
 Pr. BOUKHRIS Jalal\*  
 Pr. CHAFRY Bouchaib\*  
 Pr. CHAHDI Hafsa\*  
 Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
 Pr. DAMIRI Amal\*  
 Pr. DOGHMI Nawfal\*  
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
 Pr. EL ANNAZ Hicham\*  
 Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*  
 Pr. EL HJOUJI Abderrahman\*  
 Pr. EL KAOUI Hakim\*  
 Pr. EL WALI Abderrahman\*  
 Pr. EN-NAFAA Issam\*  
 Pr. HAMAMA Jalal\*  
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*  
 Pr. HJIRA Naouafal\*  
 Pr. JIRA Mohamed\*  
 Pr. JNIENE Asmaa  
 Pr. LARAQUI Hicham\*  
 Pr. MAHFOUD Tarik\*  
 Pr. MEZIANE Mohammed\*  
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes\*  
 Pr. MOUZARI Yassine\*  
 Pr. NAOUI Hafida\*  
 Pr. OBTEL MAJDOULINE  
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
 Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
 Pr. SBITTI YASSIR\*  
 Pr. ZADDOUG OMAR\*  
 Pr. ZIDOUH SAAD\*

Néphrologie  
 Chirurgie réparatrice et plastique  
 Radiothérapie  
 Gynécologie-Obstétrique  
 Anatomie  
 Néphrologie  
 Anatomie  
 Chirurgie-Générale  
 Cardiologie  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Anatomie pathologique  
 Neuro-chirurgie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Pharmacie-Galénique  
 Virologie  
 Gynécologie-Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 O.R.L  
 Dermatologie  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 Chirurgie-Générale  
 Oncologie Médicale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Parasitologie-Mycologie  
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Oncologie Médicale  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Anesthésie-Réanimation

**SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim\*  
 Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula\*  
 Pr. ATOUF OUAFA  
 Pr. BAKALI Youness  
 Pr. BAMOUS Mehdi\*  
 Pr. BELBACHIR Siham  
 Pr. BELKOUCH Ahmed\*  
 Pr. BENNIS Azzelarab\*  
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham  
 Pr. DOUMIRI Mouhssine

Chirurgie réparatrice et plastique  
 Oncologie Médicale  
 Immunologie  
 Chirurgie Générale  
 CCV  
 Psychiatrie  
 Médecine des Urgences et des Catastrophes  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Génétique  
 Anesthésie-Réanimation

\*Enseignant militaire

Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

\*Enseignant militaire

## 2 -ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la</i>
<i>Coop.</i>	
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### **PROFESSEURS HABILITES :**

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

*Mise à jour le 21/02/2022*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Affaires Administratives*

*FMPR*

\*Enseignant militaire



---

# *Dédicaces*

---



*A Allah  
Tout puissant  
Qui m'a inspiré  
Qui m'a guidé dans le bon chemin  
Je vous dois ce que je suis devenu  
Louanges et remerciements  
Pour votre clémence et  
miséricorde*



### *A ma très chère mère Wafae*

*Ce travail représente le si peu avec lequel je pourrai vous remercier. Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que j'éprouve pour vous. Mon diplôme vous appartient. Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie afin que je puisse à mon tour vous combler.*

### *A mon très cher père Mohammed*

*En témoignage de tant d'années de sacrifices, d'encouragement et de prières. A toi qui ne pourras jamais lire ce travail, tu me manques énormément. Puisse Dieu le tout-puissant t'accorder sa grâce, sa miséricorde et t'accueillir dans son vaste et éternel paradis.*

### *A mes très chers frères et sœurs*

*Kaoutar, Niâma, Ridallah, Mourad, Wijdane, Adham et Hiba pour toute l'ambiance dont vous m'avez entouré et pour les moments passés ensemble durant toutes ces années. Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments d'amour et je vous remercie chaleureusement pour toute l'aide que vous m'avez procuré pendant mon parcours professionnel. Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur et de réussite.*

### *A mon cher mari Boubacar*

*Pour tout l'encouragement, le respect et l'amour que tu m'as offert, Je te dédis ce travail, qui n'aurait pas pu être achevé sans ton éternel soutien et optimisme. Tu es un modèle d'honnêteté, de loyauté et de force de caractère.*

### *A mes amies et sœurs Meriem et Nissrine*

*Je ne saurais traduire sur du papier l'affection que j'ai pour vous, je n'oublierai jamais ces merveilleux moments passés ensemble, j'implore Allah de vous réserver un avenir meilleur.*

### *A ceux que j'ai omis de citer par mégarde*

*Je remercie toutes les personnes qui ont contribué à l'accomplissement de ce travail de près ou de loin.*



---

# *Remerciements*

---



*A notre maître et Président de jury  
Monsieur Yassir BOUSLIMAN  
Professeur de Toxicologie*

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury.*

*Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis.*

*Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de nos sincères remerciements.*

*A notre maître et rapporteur de thèse  
Monsieur Jamal LAMSAOURI  
Professeur de Chimie Thérapeutique*

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de cette thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité une grande admiration et un profond respect. Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple. Veuillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect*

*A notre maître et juge de thèse  
Monsieur Jaouad EL HARTI  
Professeur de Chimie Thérapeutique*

*Votre présence au sein de notre jury constitue pour moi un grand honneur. Par votre modestie, vous m'avez montré la signification morale de notre profession. Nous vous remercions de votre enseignement et gentillesse. Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.*

*A notre maître et juge de thèse  
Monsieur Sidi-Yassir ELALAOUI  
Professeur de Pharmacie-Galénique*

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail.*

*Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect*

*A notre maître et juge de thèse  
Monsieur Adnane BENMOUSSA  
Professeur agrégé de Chimie  
Thérapeutique*

*Malgré les nombreuses occupations qui sont les vôtres, vous avez généreusement accepté de juger notre travail et de lui apporter votre regard bienveillant et éclairé.*

*Nous vous remercions infiniment de nous avoir accordé cet honneur et vous prions de croire en l'expression de notre grande admiration pour votre compétence et humanité*





---

# *Liste des abréviations*

---



## Abréviations

AC	: Articles de conditionnement
AFNOR	: L'Association française de normalisation
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
APR	: Analyse préliminaire des risques
AQ	: Assurance Qualité
BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrication
BPR	: Batch Packaging Record
CAPA	: Actions correctives et préventives
CC	: Change Control
CCP	: Points critique contrôle
CEI	: Commission électrotechnique internationale
CMA	: Critical material attributes
CPP	: Critical process parameters
CQ	: Contrôle Qualité
CQA	: Critical quality attributes
CTD	: Common Technical Document
DMP	: Direction des médicaments et de la Pharmacie
DoE	: Design of experiments
FDA	: Food and Drug Administration
GE	: General Electric
GMP	: Good Manufacturing Practices
HAS	: Haute Autorité de Santé
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
HSES	: Hygiène Sécurité Environnement
HVAC	: Heating, Ventilation and Air-Conditioning
IBM	: International Business Machines
ICH	: International Council for Harmonisation
ISO	: Organisation internationale de normalisation
IT	: Information Technology
KPI	: Key Performance Indicator

MBR	: Master Batch Record
MF	: Master Formula
MI	: Material Identification
MP	: Manufacturing process
MPR	: Master Production Records
MRQ	: Management du risque qualité
OMS	: Organisation mondiale de la Santé
OOS	: Out of specification
OOT	: Out of Trend
PDL	: Process Development Department
PI	: Packaging Instruction
PO	: Packaging Order
PQS	: Pharmaceutical Quality System
QbD	: Quality by design
QbT	: Quality by test
QC	: Qualification de la Conception
QI	: Qualification de l'Installation
QO	: Qualification Opérationnelle
QP	: Qualifications des Performances
QRM	: Quality risk management
QTPP	: Quality target product profile
RCP	: Résumé des caractéristiques du produit
RM	: Raw Material
RQ	: Ré-qualification
SGG	: Secrétariat Général du Gouvernement
SME	: Système de Management Environnemental
SMQ	: Système de Management Qualité
SOP	: Standard Operating Procedure
STP	: Standard Test Procedure
VMP	: Validation Master Plan



---

# *Liste des illustrations*

---



## Liste des figures

- Figure 1** : Les 3 critères clés de l'AMM.
- Figure 2** : La présentation des 5 modules d'un dossier CTD
- Figure 3** : Relation Client interne/Client externe-Entreprise
- Figure 4** : Diagramme du modèle de système de qualité pharmaceutique ICH Q10
- Figure 5** : Principe d'une démarche de gestion totale de la qualité.
- Figure 6** : Analyse de l'environnement de l'entreprise
- Figure 7** : ICH Guidelines
- Figure 8** : Comparaison entre Quality by Test (a) et Quality by Design (b)
- Figure 9** : Processus management du risque qualité
- Figure 10** : Vue d'ensemble d'un processus typique de gestion du risque qualité
- Figure 11** : Quand appliquer la gestion des risques qualité ?
- Figure 12** : Les piliers du MRQ
- Figure 13** : Niveau de connaissance du MRQ  
: Niveau d'intégration des principes et pratiques MRQ dans le système qualité
- Figure 14** : Niveau de maturité actuel de l'industrie pour la gouvernance SMR
- Figure 15** : Les 5M du Diagramme d'Ishikawa
- Figure 16** : Structure de l'arbre de défaillance
- Figure 17** : Domaines de changement dans une industrie
- Figure 18** : Organigramme du système de gestion du changement
- Figure 19** : Les différentes étapes relatives aux demandes de variation d'AMM de la soumission à l'implémentation
- Figure 20** : Nature des informations présentes dans les demandes de modification
- Figure 21**

## Liste des tableaux

- Tableau 1** : Application du système de surveillance de la performance des processus et de la qualité des produits tout au long du cycle de vie du produit
- Tableau 2** : Application d'un système d'action corrective et d'action préventive tout au long du cycle de vie du produit
- Tableau 3** : Application du système de gestion du changement tout au long du cycle de vie du produit
- Tableau 4** : Application de la revue de direction de la performance des processus et de la qualité du produit tout au long du cycle de vie du produit
- Tableau 5** : Matrice des éléments du système qualité où la MRQ est appliquée de manière cohérente par plus de 50 % des répondants, par région
- Tableau 6** : La méthode QQQCCP
- Tableau 7** : Récapitulatif des méthodes d'analyses
- Tableau 8** : Répartition du module 3 en documentation opposable et documentation support
- Tableau 9** : Les indicateurs clés de performance (KPIs)



---

# *Sommaire*

---



<b>Introduction</b>	<b>35</b>
<b>Chapitre I :</b>	<b>37</b>
<b>Le système qualité dans l'industrie pharmaceutique</b>	<b>37</b>
1. L'industrie pharmaceutique au Maroc	38
1.1. Présentation générale	38
1.2. Autorisation d'ouverture d'une industrie pharmaceutique	39
1.3. Autorisation de mise sur le marché	39
1.4. Bonnes pratiques de Fabrication (BPF)	41
2. La qualité dans l'industrie pharmaceutique	42
2.1. Qu'est-ce qu'un client ?	43
a- Client externe à l'entreprise :	43
b- Client interne à l'entreprise :	43
2.2. Le système qualité	44
3. Les enjeux de la qualité	47
3.1. Enjeux stratégiques	47
3.2. Enjeux économiques	48
4. Le système Qualité Pharmaceutique : les ICH Q8-Q9-Q10	49
4.1. Organisation Internationale de Normalisation (ISO)	49
4.2. Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH)	49
4.3. ICH Q8 « Pharmaceutical Development »	50
5. ICH Q9 : La gestion du risque qualité <sup>[28, 30]</sup>	52
5.1. Définitions	52
5.1.1. Le risque	52
5.1.2. L'analyse de risque	52
5.2. Les référentiels	53
5.2.1. Norme ISO 31000 : 2018 « Management du risque – Principes et lignes directrices » <sup>[31, 60]</sup>	53
5.2.2. ICH Q9 « Quality Risk Management » <sup>[30, 59]</sup>	54
5.3. Les outils qualité permettant d'optimiser l'analyse de risque	61
5.3.1. Brainstorming <sup>[42]</sup>	61
5.3.2. QQQQCP <sup>[43, 44]</sup>	61
5.3.3. Méthode 5M – Le Diagramme d'Ishikawa <sup>[45]</sup>	62



5.3.4.	Le diagramme de Pareto <sup>[46]</sup>	62
5.4.	Les outils de management du risque Qualité	63
5.4.1.	L'Analyse Préliminaire des Risques : APR <sup>[47]</sup>	63
5.4.2.	AMDEC Analyse des Modes de Défaillance	63
5.4.3.	Analyse des risques et de l'exploitabilité (HAZOP) <sup>[53, 54]</sup>	63
5.4.4.	Analyse des dangers et points critiques pour leur maîtrise (HACCP) <sup>[55, 56]</sup>	64
5.4.5.	L'arbre de défaillance (FTA=Fault Tree Analysis) <sup>[58]</sup>	64
<b>Chapitre II :</b>		<b>68</b>
<b>La maîtrise des changements ou Change Control</b>		<b>68</b>
1.	Définitions :	69
2.	Historique de la gestion des changements	69
3.	Domaines d'application du Change Control	70
3.1.	Classification des modifications	70
3.1.1.	Selon l'impact <sup>[8, 105]</sup> :	70
3.1.2.	Selon les 5M <sup>[105]</sup> :	71
3.2.	Les causes des modifications :	71
3.2.1.	Exigences réglementaires <sup>[105, 99]</sup> :	71
3.2.2.	Exigences économiques et organisationnelles :	72
3.2.3.	Progrès de la science et l'évolution technique :	72
4.	Les étapes d'une demande de changement	74
4.1.	Création	74
4.2.	Évaluation et approbation de la demande de changement	75
4.3.	Vérification de la mise en place du CC	76
4.4.	Évaluation après mise en place du Change Control	76
4.5.	Clôture et Documentation	77
4.6.	Analyse des tendances des changements	77
5.	Les acteurs et leur rôle dans la demande de changement	78
5.1.	L'initiateur	78
5.2.	Le comité d'évaluation <sup>[80]</sup>	78
5.3.	Rôle des experts du comité d'évaluation	79
5.3.1.	L'expert Assurance Qualité <sup>[61]</sup>	79
5.3.2.	L'expert Validation/Qualification	79
5.3.3.	L'expert HSES (Hygiène Sécurité Environnement Sûreté) <sup>[66]</sup>	79
5.3.4.	L'expert réglementaire <sup>[102]</sup>	79

6.1.	Les modifications des fournisseurs dans l'industrie pharmaceutique <sup>[74]</sup>	80
6.2.	Les modifications de l'autorisation d'ouverture de l'industrie pharmaceutique	80
6.3.	Les impacts sur l'autorisation de mise sur le marché (AMM)	81
6.4.	Les impacts sur la qualification et la validation	85
7.	Indicateurs du système ou de performance <sup>[65]</sup>	86
8.	Améliorations à apporter au système de gestion des changements	87
8.1.	Introduction	87
8.2.	Identification des points faibles d'un système de Change Control	88
8.2.1.	Difficultés à identifier et à ouvrir un Change Control des informations collectées dans la demande	88
8.2.2.	Les défis pour développer un plan d'action adéquat au changement du point de vue actions et délais	89
8.2.3.	Absence de moyens adéquats au suivi des changements	90
8.3.	Amélioration des points faibles	91
8.3.1.	Amélioration des documents nécessaires à utiliser dans la gestion des modifications	91
8.3.2.	Analyse de la demande et détermination du plan d'action	91
8.3.3.	Le suivi des modifications	93
9.	Système informatisé du CC	93
	<b><i>Conclusion</i></b>	<b>95</b>
	<b><i>Résumés</i></b>	<b>97</b>
	<b><i>Annexes</i></b>	<b>101</b>
	<b><i>Références bibliographiques</i></b>	<b>115</b>



---

# *Introduction*

---



L'industrie pharmaceutique est de nos jours une industrie florissante et importante tant du point de vue de l'innovation que du business, l'enjeu au niveau de la santé publique que représente la fabrication des médicaments est la présence de nombreuses réglementations strictes et contraignantes qui ont pour préoccupations premières d'assurer la qualité, la sûreté et l'efficacité des médicaments et la satisfaction des patients. C'est pourquoi les industriels n'ont cessé d'améliorer la qualité de leurs activités au fil des temps.

Dans le fonctionnement normal d'un établissement pharmaceutique, il arrive que des changements et des déviations par rapport aux référentiels surviennent à tout moment du cycle de vie d'un produit. Ces changements peuvent avoir un impact direct ou indirect sur la qualité, mais ils sont inévitables pour faire face aux progrès techniques, scientifiques et réglementaires, mais aussi pour faire face à des raisons d'économie et de productivité. Il est donc nécessaire de maîtriser tous les changements effectués et d'en faire l'évaluation à priori quelle que soit leur nature.

Comment y faire face ? Les gestionnaires, les responsables doivent être conscients du changement et doivent non seulement comprendre leurs causes profondes, mais également leurs effets potentiels en aval, en particulier dans la planification et la prévision des projets.

Étant donné que des variations sont normalement attendues, la littérature recommande que les chefs de projet confrontent, adoptent, adaptent et utilisent les variations à leur avantage, quand et où cela est possible. Ce type de gestion ne cherche pas à éliminer tous les changements; l'objectif est plutôt de minimiser leur impacts négatifs et d'éviter ceux qui sont inutiles.

L'objectif de ce travail sera donc en première partie de définir la notion de qualité, ses enjeux ainsi qu'une présentation des directives adaptée aux industries pharmaceutiques, notamment à travers les ICH Q8, Q9 et Q10.

La deuxième partie sera consacrée au système de gestion des changements, son objectif, son domaine d'application dans l'industrie pharmaceutique, ses outils de gestion ainsi que les différentes étapes et les acteurs participant au processus.

Nous verrons dans ce travail aussi les améliorations à apporter à un système de Change Control existant ainsi que l'intérêt d'un système informatisé dans ce domaine.



---

***Chapitre I :***  
***Le système qualité dans l'industrie***  
***pharmaceutique***

---



## 1. L'industrie pharmaceutique au Maroc

### 1.1. Présentation générale

Les activités dans l'industrie pharmaceutique marocaine telles que la fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution des médicaments ne peuvent avoir lieu que dans des sites pharmaceutiques conformes à des réglementations et des lignes directrices strictes et rigoureuses.

L'industrie pharmaceutique marocaine est née de la volonté du gouvernement (Dahir de février 1960) afin d'assurer l'autosuffisance et de remplacer l'importation par la fabrication locale. Le ministère n'autorisera l'importation que de produits consommés en petites quantités ou nécessitant une technologie sophistiquée et coûteuse.

L'industrie pharmaceutique marocaine occupe actuellement une place importante sur le continent africain en termes de taille et de chiffre d'affaires. Elle joue aussi un rôle socio-économique important et est à l'origine de plus de 40 000 emplois directs et indirects.<sup>[88]</sup>

Le Maroc ne comptait que huit unités industrielles en 1965, mais dans les années 1980, il y en avait plus de 25. Toutes les grandes entreprises internationales adhèrent à cette politique, soit en s'implantant, soit en travaillant avec des partenaires locaux.<sup>[1]</sup>

En 2018, L'industrie pharmaceutique marocaine constitue la deuxième activité chimique du Maroc. Le secteur occupe la deuxième place à l'échelle du continent africain juste après l'Afrique du Sud. La fabrication locale permet de couvrir 65 % des besoins nationaux, 10 % de la production sont exportés vers les pays européens, asiatiques, arabes et africains<sup>[1]</sup>. Actuellement avec un chiffre d'affaires de plus de 15 milliards de DH, l'industrie pharmaceutique est l'un des secteurs les plus forts du pays avec des investissements permanents dans l'innovation technologique, la qualité, la formation et, récemment, dans l'écologie<sup>[2]</sup>.

La consommation annuelle par habitant représente environ 497 MAD. Au regard du pouvoir d'achat local, les génériques sont tout à fait appropriés et plus accessibles. En 2019, ils ont représenté 40.5% de la part du marché marocain en valeur. Ils sont essentiellement présents au niveau des antibiotiques, des médicaments de l'appareil digestif et du métabolisme, des médicaments cardio-vasculaires, des médicaments de l'appareil locomoteur, des médicaments du système nerveux, et des médicaments de l'appareil respiratoire. Une expansion de la couverture sanitaire à 90% de la population était prévue en 2021<sup>[2]</sup>.

## 1.2. Autorisation d'ouverture d'une industrie pharmaceutique

La création d'un établissement pharmaceutique industriel et son entrée en fonctionnement sont subordonnées à l'octroi d'une autorisation d'approbation préalable et une autorisation définitive d'ouverture, délivrées par le Secrétariat Général du Gouvernement (SGG) après avis conforme du ministre de la santé et du conseil national de l'ordre des pharmaciens. [3]

Selon les nouvelles dispositions de la loi n°17-04 [4] prévues à la section 3 du chapitre 1er du titre II et celles du décret n°2-07-1064 chapitre 4[5], relatif aux établissements pharmaceutiques, le dépôt des dossiers de demande d'autorisation de création d'un établissement pharmaceutique, fabricant ou grossiste répartiteur, se fera directement auprès des services du secrétariat général du gouvernement accompagnées de trois exemplaires des pièces mentionnées aux articles 45 à 48 du décret n° 2-07-1064 précité.

Les services de ce secrétariat général du gouvernement tiendront informés les autorités locales concernées, ainsi que l'ordre national des pharmaciens des décisions prises au sujet des demandes d'autorisation qui leur seront soumises [6].

## 1.3. Autorisation de mise sur le marché

Pour être commercialisé, tout médicament doit faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché.

L'AMM est la garantie que le médicament possède un profil de qualité, sécurité et d'efficacité satisfaisant et qu'il peut être mis à disposition dans des conditions d'utilisation précises.

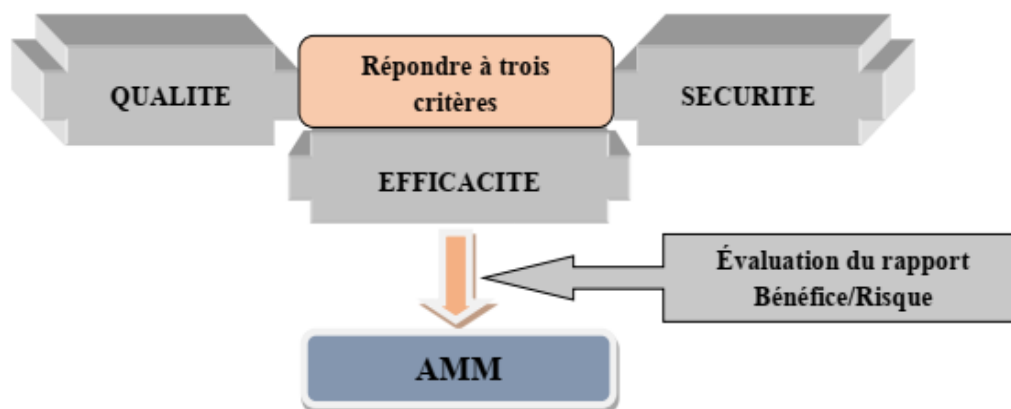


Figure 1 : Les 3 critères clés de l'AMM.

Les données scientifiques issues des phases de recherches et de développements sont compilées par le laboratoire pharmaceutique dans un dossier d'AMM déposé auprès de la Direction du Médicament et de la Pharmacie (DMP) au Maroc.

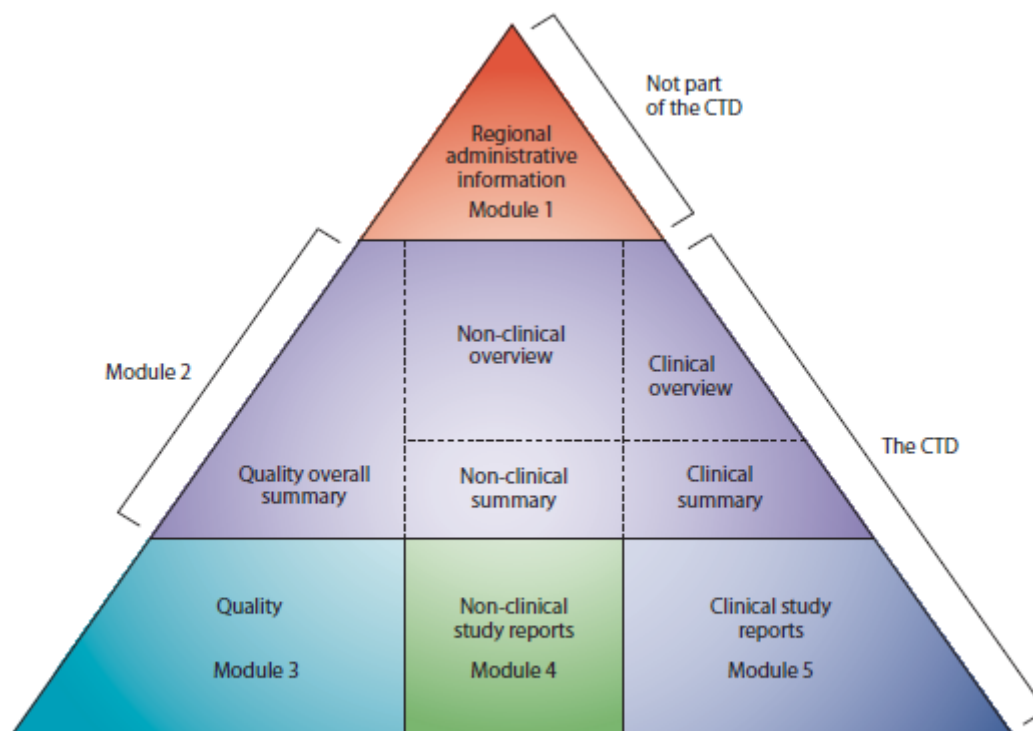
Il existe une assise juridique qui met en valeur l'intérêt de ces trois critères pour l'octroi de l'AMM, il s'agit de l'article 8 de la loi 17-04 qui stipule :

« L'AMM ne peut être délivrée que si le médicament a satisfait au préalable à une expérimentation appropriée visant à :

- Mettre en évidence l'efficacité du médicament ;
- Garantir son innocuité dans des conditions normales d'emploi ;
- Démontrer son intérêt thérapeutique ;
- Établir la bioéquivalence lorsqu'il s'agit d'un médicament générique. [4]

L'accord de rassembler toutes les informations Qualité, Sécurité et Efficacité dans un format commun (appelé CTD - Document Technique Commun) a révolutionné les processus d'examen réglementaire, conduit à une soumission électronique harmonisée qui, à son tour, a permis la mise en œuvre de bonnes pratiques d'examen.

Le CTD est organisé en cinq modules. Le module 1 est spécifique à la région et les modules 2, 3, 4 et 5 sont destinés à être communs à toutes les régions. En juillet 2003, le CTD est devenu le format obligatoire pour les demandes de nouveaux médicaments dans l'UE et au Japon, et le format de choix fortement recommandé pour les NDA soumis à la FDA, aux États-Unis. [7, 8]



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

Figure 2 : La présentation des 5 modules d'un dossier CTD



#### 1.4. Bonnes pratiques de Fabrication (BPF)

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit les Bonnes Pratiques de Fabrication comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme selon les normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché » [9].

Au Maroc, la DMP impose aux industriels l'application des BPF pour la réalisation de leurs activités pharmaceutiques, et définit les exigences fondamentales comme étant :

- Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement revus à la lumière de l'expérience et montrent qu'ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise et conformes à leurs spécifications.
- Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées ;
- Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis y compris ;
  - Un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
  - Des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
  - Du matériel et des services adéquats ;
  - Des produits, récipients et des étiquettes corrects ;
  - Des procédures et instructions approuvées, conforme au système qualité pharmaceutique ;
  - Un stockage et des moyens de transport approprié [10] ;
- Les instructions et les procédures sont rédigés dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux installations ;
- Les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens ;
- Des relevés sont établis manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que, qualitativement et quantitativement, le produit obtenu est conforme à ses spécifications ;
- Toutes les déviations significatives sont enregistrées de façon détaillées et examinées, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées ;
- Des dossiers de fabrication et notamment de distribution sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles ;

- La distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité et tient compte des bonnes pratiques de distribution ;
- Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit ;
- Les réclamations concernant les produits sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne les produits défectueux mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont réellement effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnements et les produits finis ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou pour l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante [11, 89].

## **2. La qualité dans l'industrie pharmaceutique**

L'initiative Qualité pharmaceutique pour le 21<sup>e</sup> siècle de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis vise à promouvoir un secteur de fabrication pharmaceutique extrêmement efficace, agile et flexible qui produit de manière fiable des médicaments de haute qualité sans surveillance réglementaire approfondie (FDA, 2004a). Au fil des ans, des progrès substantiels ont été réalisés vers cette vision, y compris la technologie d'analyse des processus (FDA, 2004b), les Bonnes Pratiques de Fabrication actuelles (CGMP), la qualité par conception (QbD) et les initiatives sur les technologies émergentes (FDA, 2015a). La compréhension globale des produits/processus et la qualité de fabrication se sont améliorées dans l'ensemble de l'industrie. [12, 36]

On peut définir la qualité externe par la satisfaction des clients ayant consommé un produit ou un service. Assurer la qualité externe est vital, cela permet de fidéliser les clients, de rivaliser avec les concurrents et de dominer les marchés sur lesquels l'entreprise opère.

Dans le cadre du contrôle qualité interne, le fabricant contrôle la qualité de manière continue en observant les propriétés du médicament à différentes étapes de la production. Les bénéficiaires en sont l'industrie en premier lieu et puis les patients.

L'assurance qualité externe est donc le processus visant à garantir que les activités d'évaluation et d'assurance qualité interne ont été menées de manière cohérente, sûre et équitable. [13, 34].

## 2.1. Qu'est-ce qu'un client ?

Un client est une personne ou un organisme qui est susceptible de recevoir ou qui reçoit un produit ou un service destiné à, ou demandé par, cette personne ou cet organisme. Le client peut être interne ou externe à l'organisme.

### a- Client externe à l'entreprise :

Un client externe est une personne ou organisme qui n'est pas directement liée à l'entreprise autrement qu'en achetant le produit ou le service. En pratique nous allons avoir les relations Client/Organisme et la relation Organisme/Fournisseur où le premier joue le rôle du client [14, 15].

### b- Client interne à l'entreprise :

Dans l'industrie pharmaceutique, les interactions sont diverses et complexes. Par conséquent, les activités visant à améliorer la communication doivent être regroupées en sous-domaines facilement contrôlables. Ces subdivisions sont appelées "processus" et représentent un ensemble d'activités et de ressources connexes qui transforment un élément entrant en un élément sortant. Le cycle de vie des médicaments dans l'industrie pharmaceutique est défini comme une série de processus qui fusionnent. La maîtrise de cette approche processus nous permet de répondre aux besoins des patients [16]

Afin d'assurer la pérennité de la qualité, il est important de mettre en place un système qualité et rechercher en permanence à s'améliorer. « C'est réfléchir pour ne plus subir. C'est anticiper ». [17, 35]



Figure 3 : Client interne/Client externe-Entreprise

## 2.2. Le système qualité

" Un système qualité pharmaceutique (PQS) est un système de management pour diriger et contrôler une entreprise pharmaceutique en matière de qualité."

Cette définition de l'ICH Q10 est basée sur la définition de la famille des normes ISO 9000, avec pour premier objectif de garantir la qualité, l'efficacité du médicament, et la sécurité des patients, tout en améliorant le niveau de qualité global et la performance de l'entreprise. Le système de management repose sur l'établissement préalable, sur tout le cycle de vie du produit pharmaceutique, d'une stratégie qualité pour atteindre ces objectifs.

La prise de risque est un élément important dans l'activité des entrepreneurs et de leur entreprise, en particulier pour leur rentabilité. Dans l'industrie pharmaceutique, la prise de risque est limitée par un principe de précaution, celui de la sécurité du patient. Cette industrie est également fortement réglementée, avec au premier plan les bonnes pratiques de fabrication qui organisent les exigences. Un système qualité pharmaceutique s'appuie sur ces considérations mêlant innovation et réglementation pour élaborer d'une façon robuste et performante les moyens de réduire le risque qualité et donc d'améliorer la qualité du produit pharmaceutique. [18, 35]

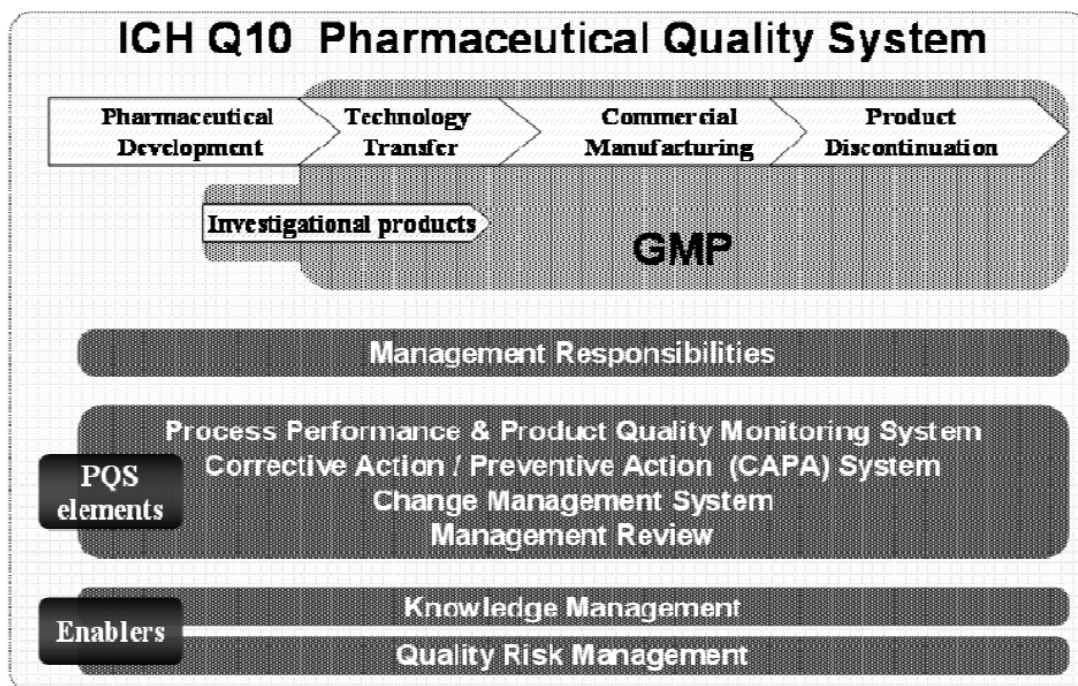


Figure 4 : Diagramme du modèle de système de qualité pharmaceutique ICH Q10

Concrètement le PQS est constitué selon l'ICH Q10 de 4 éléments qu'il est utile d'appliquer de façon cohérente et proportionnée au cycle de vie d'un produit <sup>[18, 81]</sup> :

- ☐ Un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit ; Destiné à en démontrer la maîtrise et à identifier les points pouvant être sources d'améliorations ;

Développement pharmaceutique	Transfert de technologie	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
La connaissance des processus et des produits générée et la surveillance des processus et des produits effectués tout au long du développement peuvent être utilisées pour établir une stratégie de contrôle pour la fabrication.	La surveillance pendant les activités de mise à l'échelle peut fournir une indication préliminaire de la performance du processus et de l'intégration réussie dans la fabrication. Les connaissances acquises au cours des activités de transfert et de mise à l'échelle peuvent être utiles pour développer davantage la stratégie de contrôle.	Un système bien défini pour la performance des processus et la surveillance de la qualité du produit doit être appliqué pour assurer la performance dans un état de contrôle et pour identifier les domaines d'amélioration.	Une fois la fabrication arrêtée, la surveillance telle que les tests de stabilité doit se poursuivre jusqu'à la fin des études. Une action appropriée sur le produit commercialisé doit continuer à être exécutée conformément aux réglementations régionales.

**Tableau 1 : Application du système de surveillance de la performance des processus et de la qualité des produits tout au long du cycle de vie du produit.**<sup>[18]</sup>

- ☐ Un système d'actions préventives et correctrices (CAPA) ; Déclenché par la multitude d'indicateurs qualité et la surveillance des tendances afin de déterminer les causes racines ;

Développement pharmaceutique	Transfert de technologie	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
La variabilité du produit ou du processus est explorée. La méthodologie CAPA est utile lorsque des actions correctives et des actions préventives sont incorporées dans le	CAPA peut-être utiliser comme un système efficace de rétroaction, d'anticipation et d'amélioration continue.	CAPA doit être utiliser et l'efficacité des actions doit être évaluée.	CAPA devrait continuer après l'arrêt du produit. L'impact sur le produit restant sur le marché doit être pris en compte ainsi que d'autres produits qui pourraient être impactés.

processus itératif de conception et de développement.			
---	--	--	--

**Tableau 2 : Application d'un système d'action corrective et d'action préventive tout au long du cycle de vie du produit.**<sup>[18]</sup>

- ☐ Un système de gestion des changements ; Les modifications quelles qu'en soient leurs origines sont le moteur de l'innovation. L'établissement de la qualité par la conception est un facteur de flexibilité réglementaire vis à vis des changements ;

Développement pharmaceutique	Transfert de technologie	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
Le changement fait partie intégrante du processus de développement et doit être documenté ; la formalité du processus de gestion du changement doit être cohérente avec le stade de développement pharmaceutique.	Le système de gestion du changement doit fournir une gestion et une documentation des ajustements apportés au processus au cours des activités de transfert de technologie.	Un système formel de gestion du changement doit être mis en place pour la fabrication commerciale. La surveillance par l'unité de qualité devrait fournir l'assurance d'évaluations scientifiques et fondées sur les risques appropriées.	Tout changement après l'arrêt du produit doit passer par un système de gestion des changements approprié.

**Tableau 3 : Application du système de gestion du changement tout au long du cycle de vie du produit.**<sup>[18]</sup>

- ☐ Une revue de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit ; La surveillance et les processus supports sont des outils d'évaluation de la pertinence du système et de son efficacité.

Développement pharmaceutique	Transfert de technologie	Fabrication commerciale	Arrêt du produit
Le changement fait partie intégrante du processus de développement et doit être documenté ; la formalité du processus de gestion du changement doit être cohérente avec le stade de	Le système de gestion du changement doit fournir une gestion et une documentation des ajustements apportés au processus au cours des activités de transfert de technologie.	Un système formel de gestion du changement doit être mis en place pour la fabrication commerciale. La surveillance par l'unité de qualité devrait fournir l'assurance d'évaluations	Tout changement après l'arrêt du produit doit passer par un système de gestion des changements approprié.

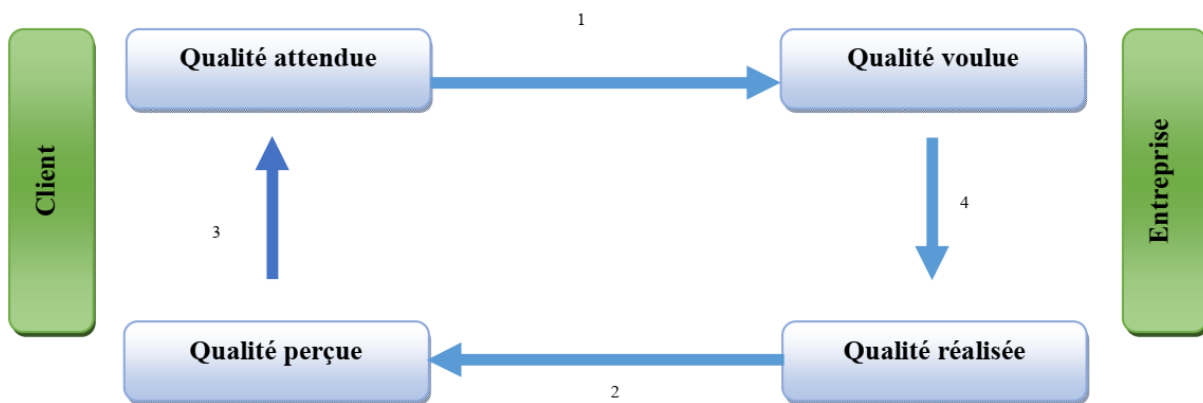
développement pharmaceutique.		scientifiques et fondées sur les risques appropriés.	
-------------------------------	--	--	--

**Tableau 4 : Application de la revue de direction de la performance des processus et de la qualité du produit tout au long du cycle de vie du produit.**<sup>[18]</sup>

Ces éléments permettent de gérer le PQS et sont sources de l'amélioration continue du produit et des services.<sup>[18]</sup>

### 3. Les enjeux de la qualité

Dans un monde globalisé où interviennent différents partenaires internationaux, l'industrie pharmaceutique est aujourd'hui confrontée à la complexité croissante des processus, renforcée par l'arrivée de thérapies innovantes et des biotechnologies. Elle doit aussi faire face aux ruptures d'approvisionnement. L'objectif est alors d'être conforme aux spécifications et aux exigences réglementaires/ pharmaceutiques.



**Figure 5 : Principe d'une démarche de gestion totale de la qualité.**<sup>[19]</sup>

#### 3.1. Enjeux stratégiques

Toute démarche qualité repose sur cinq principes fondamentaux :

- Le premier consiste à placer le patient au centre de la démarche qualité. L'objectif est de lui fournir un médicament, un produit ou un service du meilleur niveau de qualité qui soit.
- Le deuxième est fondé sur la satisfaction des besoins explicites et implicites du patient. Celui-ci exprime clairement des besoins. En revanche, il n'en formule pas certains, car, pour lui, ils sont évidents. La non prise en compte des besoins implicites génère le plus souvent de l'insatisfaction.
- La recherche de la conformité médicament, du produit ou du service constitue le troisième point essentiel des démarches qualité.



- Toute démarche qualité doit comporter la mise en place d'indicateurs permettant de mesurer la qualité des produits ou des services, et les performances de l'organisation.
- Dernier principe primordial : l'amélioration continue. Elle est une nécessité pour qu'un organisme conserve ses niveaux de performance, s'adapte à toute variation de contexte et se crée de nouvelles opportunités.

Par conséquent, une meilleure qualité de conception conduit à une meilleure qualité perçue, augmentant ainsi la part de marché.<sup>[19]</sup>

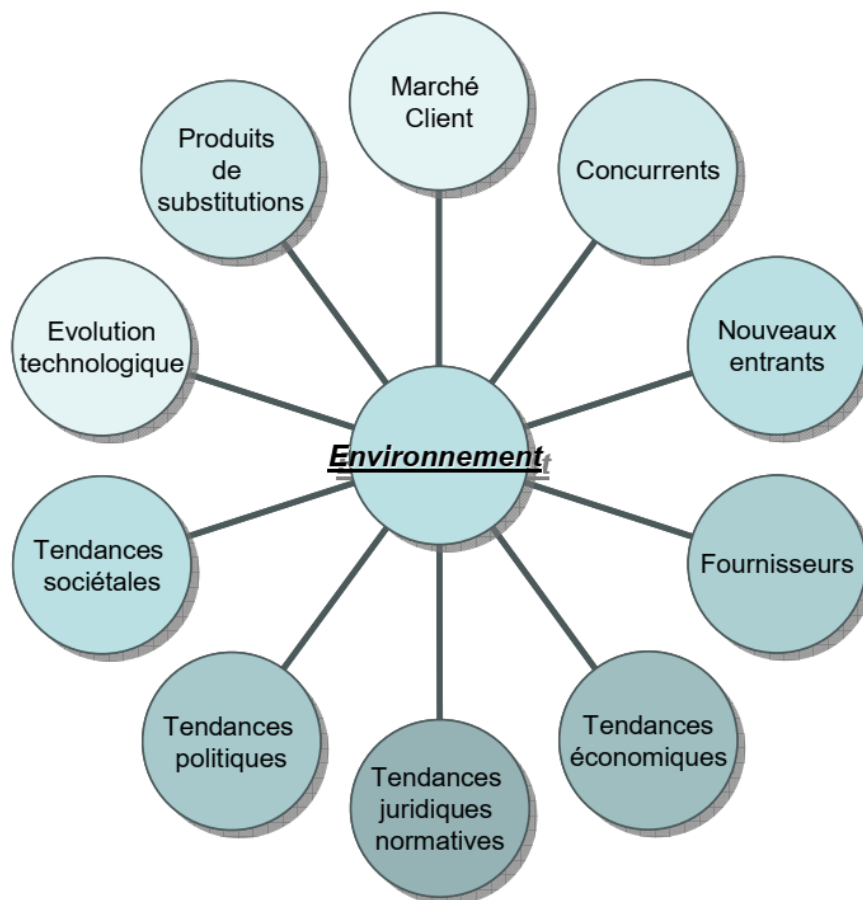


Figure 6 : Analyse de l'environnement de l'entreprise.<sup>[19]</sup>

### 3.2. Enjeux économiques

La non-qualité a également des incidences au niveau de chaque organisation et dont les conséquences peuvent être particulièrement importantes. Un sondage réalisé en Mars 2017 par l'Association française de normalisation (Afnor) sur les coûts de non-qualité (échantillon de 816 entreprises) montre que, si la non-qualité est difficile à évaluer, son coût représenterait plus de 5% du chiffre d'affaires. Les sources de surcoût sont, par ordre d'importance :

- La non-conformité des produits ;
- La mauvaise gestion des stocks ;



- La surconsommation d'énergie ;
- Les coûts administratifs ;
- Le coût de non-qualité des fournisseurs. [20, 32]

## 4. Le système Qualité Pharmaceutique : les ICH Q8-Q9-Q10

### 4.1. Organisation Internationale de Normalisation (ISO)

L'ISO est une organisation internationale non gouvernementale indépendante, dont les 167 membres sont les organismes nationaux de normalisation.

Par ses membres, l'Organisation réunit des experts qui mettent en commun leurs connaissances afin d'élaborer des Normes internationales d'application volontaire, fondées sur le consensus, pertinentes pour le marché, soutenant l'innovation et apportant des solutions aux enjeux mondiaux.

ISO 9001 définit les critères applicables à un système de management de la qualité – Exigences, et est la seule norme à pouvoir être utilisée à des fins de certification. Elle énonce les caractéristiques essentielles d'un système de management de la qualité efficace. Elle aide les entreprises et organismes à gagner en efficacité et à accroître la satisfaction de leurs clients. [21, 22]

L'édition 2015 remplace celle de 2008. Le document ayant été révisé pour répondre aux besoins actuels du monde des affaires, présente de nombreux avantages :

- Accorde plus d'importance à l'implication de la Direction ;
- Aide à traiter les risques et opportunités de façon structurée ;
- Utilise un langage simplifié, ainsi qu'une structure et des termes communs aux autres normes de systèmes de management (environnement, santé et sécurité, ou continuité opérationnelle) ;
- Traite le management de la chaîne d'approvisionnement plus efficacement ;
- Il est plus facile d'utilisation pour les organismes de services ou les organismes relevant de l'économie du savoir. [23]

### 4.2. Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH)

La Conférence Internationale sur l'Harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme (ICH) a été créée en 1990 par les autorités de réglementation pharmaceutique et les laboratoires pharmaceutiques de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis dans le but de définir les normes à appliquer pour la mise au point des nouveaux médicaments. L'ICH est une initiative tripartite regroupant 17 pays à revenus élevés.

La mission de l'ICH est de faire des recommandations en vue d'une plus grande harmonisation dans l'interprétation et l'application des directives techniques et des exigences pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques et le maintien de ces enregistrements. Le but principal est ainsi la protection de la santé publique dans l'intérêt des patients dans une perspective internationale.<sup>[24]</sup>

Pour atteindre cet objectif, l'ICH est divisé en quatre thèmes principaux :

- ☐ Exigences de Qualité (Quality Guidelines) ;
- ☐ Exigences de Sécurité (Safety Guidelines) ;
- ☐ Exigences d'Efficacité (Efficacy Guidelines) ;
- ☐ Exigences Multidisciplinaires (Multidisciplinary Guidelines).



**Figure 7 : ICH Guidelines**

Cela a abouti aux normes ICH Q8, Q9 et Q10. Celles-ci tendent aujourd'hui à remplacer les Bonnes Pratiques de Fabrication par un système qualité plus sophistiqué et beaucoup plus réfléchi.<sup>[25]</sup>

### **4.3. ICH Q8 « Développement pharmaceutique »**

L'ICH Q8 est une ligne directrice visant à fournir des orientations sur le contenu de la section 3.2.P.2 (Développement pharmaceutique) pour les produits pharmaceutiques tels que définis dans le cadre du module 3 (ligne directrice ICH M4).

Elle définit la qualité comme « l'adéquation d'une substance médicamenteuse ou d'un produit médicamenteux à son utilisation prévue. Ce terme comprend des attributs tels que l'identité, la force et la pureté. »<sup>[84]</sup>

Le concept de QbD stipule que « la qualité ne peut pas être testée dans les produits, c'est-à-dire que la qualité doit être intégrée par conception ». C'est une approche systématique, scientifique, fondée sur les risques, holistique et proactive du développement pharmaceutique qui commence par des objectifs prédéfinis et met l'accent sur la compréhension des produits et des processus et le contrôle des processus.<sup>[38, 39]</sup>

Cela signifie concevoir et développer des formulations et des processus de fabrication pour garantir des objectifs prédéfinis sur la qualité des produits. QbD identifie les caractéristiques essentielles à la qualité du point de vue des patients, les traduit en attributs que le produit médicamenteux devrait posséder et établit comment les paramètres critiques de processus peuvent être modifiés pour produire de façon cohérente un produit médicamenteux avec les caractéristiques souhaitées.<sup>[26, 32]</sup>

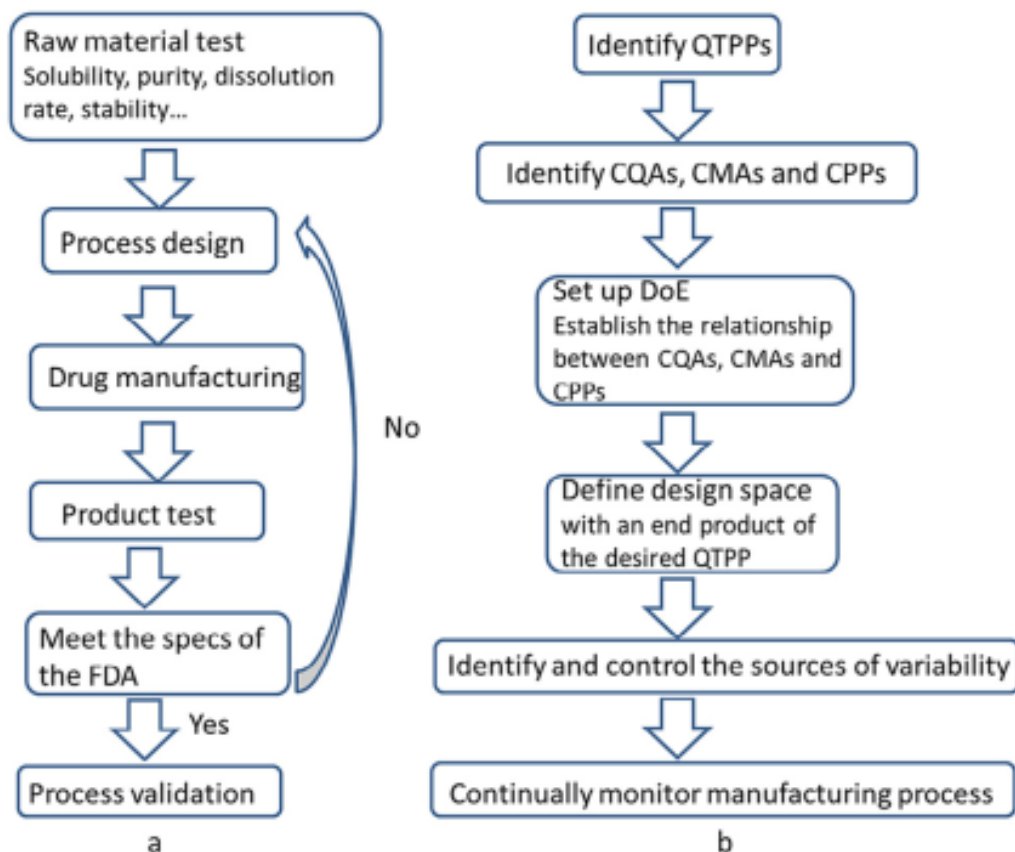


Figure 8: Comparaison entre Quality by Test (a) et Quality by Design (b)<sup>[27]</sup>.

## 5. ICH Q9 : La management du risque qualité <sup>[28, 30]</sup>

Le management du risque qualité est un processus d'identification, d'évaluation, de contrôle, de communication et de revue des risques atteignant la qualité des médicaments tout au long de leur cycle de vie. Il est régi par deux principes essentiels :

- ☒ L'évaluation du risque qualité doit être basée sur des connaissances scientifiques et doit avoir pour finalité la protection du patient.
- ☒ Le niveau d'effort, de formalisation et de documentation du processus de management du risque qualité doit être proportionnel au niveau du risque <sup>[28]</sup>.

### 5.1. Définitions

#### 5.1.1. Le risque

Qu'est-ce que le « risque » ? Le risque est défini par le Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) comme la combinaison de la probabilité d'occurrence un effet dommageable et le degré de gravité de ce dernier. Cependant, parvenir à une compréhension commune de l'application de la gestion des risques parmi les diverses parties prenantes est difficile car chacune peut percevoir des risques potentiels différents, attribuer une probabilité et une gravité différentes à chaque effet. En ce qui concerne les produits pharmaceutiques, bien qu'il existe une variété de parties prenantes, y compris les patients et les médecins ainsi que le gouvernement et l'industrie, la protection du patient en gérant le risque pour la qualité doit être considérée comme primordiale.<sup>[28]</sup>

Le document de la FDA « Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century-A risk based approach » et la directive ICH Q9 sur la gestion du risque qualité clarifient ce concept, outre l'importance d'adopter des stratégies de gestion des risques pour garantir la qualité des processus pharmaceutiques.<sup>[29]</sup>

#### 5.1.2. L'analyse de risque

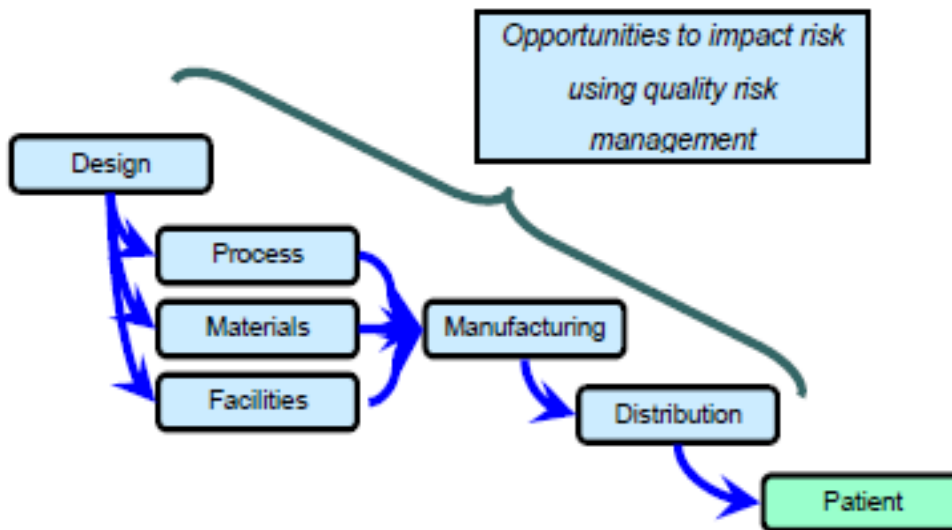
L'analyse du risque est un processus mis en œuvre pour comprendre la nature d'un risque et pour en déterminer le niveau (Guide ISO/CEI 73). Dans l'industrie pharmaceutique, les méthodes d'analyse et de gestion du risque ont bien été décrites et codifiées dans les travaux de l'ICH : ICH Q9 (travaux utilement complétés par l'ICH Q8 et ICH Q10).<sup>[33]</sup>

## 5.2. Les référentiels

### 5.2.1. Norme ISO 31000 : 2018 « Management du risque – Principes et lignes directrices » <sup>[31, 60]</sup>

Ce référentiel fournit des lignes directrices concernant le management du risque auquel sont confrontés les organismes. L'application de ces lignes directrices peut être adaptée à tout organisme et à son contexte. Un management du risque efficace nécessite les éléments suivants et peut être expliqué plus en détail comme suit :

- a) Intégré : Le management du risque est intégré à toutes les activités de l'organisme.
- b) Structuré et global : Une approche structurée et globale du management du risque contribue à la cohérence de résultats qui peuvent être comparés.
- c) Adapté : Le cadre organisationnel et le processus de management du risque sont adaptés et proportionnés au contexte externe et interne de l'organisme aussi bien qu'à ses objectifs.
- d) Inclusif : L'implication appropriée et au moment opportun des parties prenantes permet de prendre en compte leurs connaissances, leurs opinions et leur perception. Ceci conduit à un management du risque mieux éclairé et plus pertinent.
- e) Dynamique : Des risques peuvent surgir, être modifiés ou disparaître lorsque le contexte externe et interne d'un organisme change. Le management du risque anticipe, détecte, reconnaît et réagit à ces changements et événements en temps voulu et de manière appropriée.
- f) Meilleure information disponible : Les données d'entrée du management du risque sont fondées sur des informations historiques et actuelles ainsi que sur les futures attentes. Le management du risque tient compte explicitement de toutes les limites et incertitudes associées à ces informations et attentes. Il convient que les informations soient disponibles à temps, claires et accessibles aux parties prenantes pertinentes.
- g) Facteurs humains et culturels : Le comportement humain et la culture influent de manière significative sur tous les aspects du management du risque à chaque niveau et à chaque étape.
- h) Amélioration continue : Le management du risque est amélioré en continu par l'apprentissage et l'expérience.



**Figure 9 : Processus management du risque qualité** <sup>[28]</sup>

Le processus de management du risque implique l’application systématique de politiques, de procédures et de pratiques aux activités de communication et de consultation, d’établissement du contexte et d’appréciation, de traitement, de suivi, de revue, d’enregistrement et de compte rendu du risque.

Bien que le processus de management du risque soit souvent présenté comme un processus séquentiel, dans la pratique, il est itératif.<sup>[31]</sup>

### 5.2.2. ICH Q9 « Quality Risk Management »<sup>[30, 59]</sup>

Ce référentiel fournit spécifiquement des conseils sur les principes et certains des outils de gestion des risques de qualité qui peuvent apporter des décisions plus efficaces et cohérentes basées sur les risques, à la fois par les régulateurs et l’industrie.

Un modèle de gestion des risques liés à la qualité est présenté dans le diagramme ci-dessous. D’autres modèles pourraient être utilisés. L’accent mis sur chaque composante du cadre peut différer d’un cas à l’autre, mais un processus robuste intégrera la prise en compte de tous les éléments à un niveau de détail proportionné au risque spécifique.

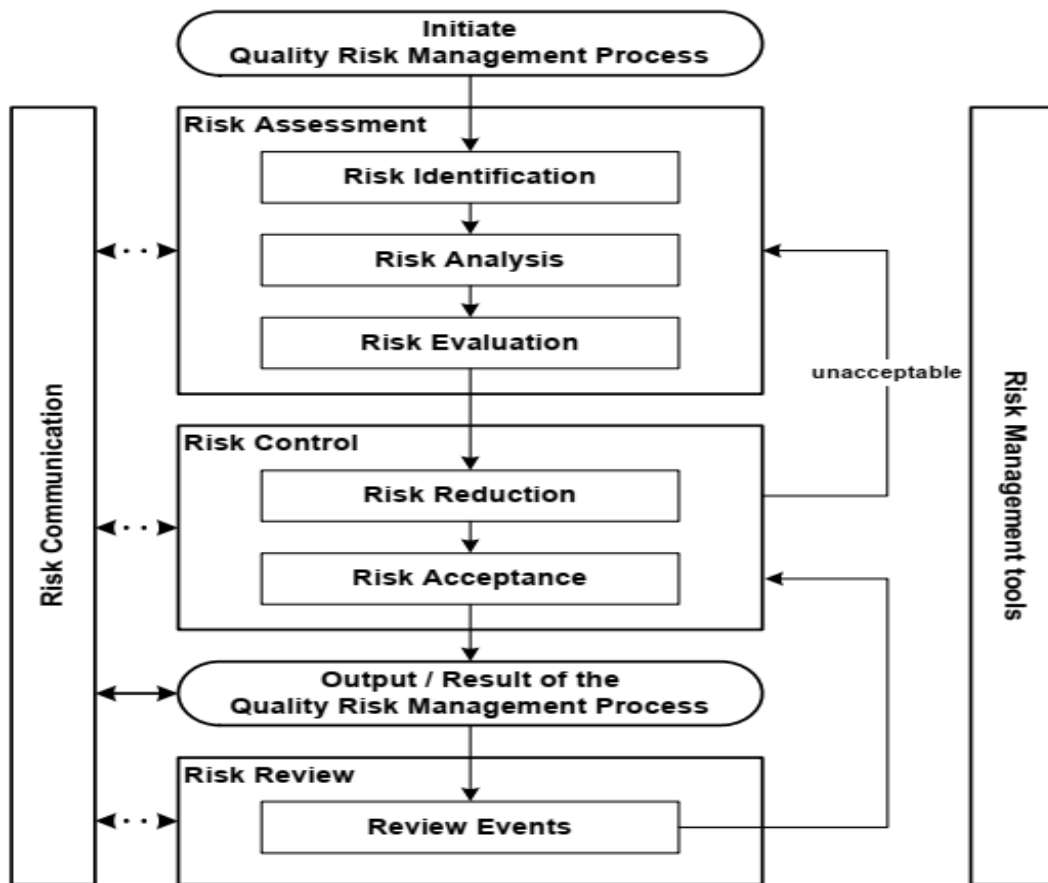


Figure 10 : Vue d'ensemble d'un processus typique de gestion du risque qualité<sup>[30]</sup>

Les étapes possibles utilisées pour lancer et planifier un processus de gestion des risques liés à la qualité peuvent comprendre les étapes suivantes :

**a- Initiation de la démarche :**

- Définir le problème et / ou la question de risque, y compris les hypothèses pertinentes identifiant le potentiel de risque ;
- Rassembler des informations de base et / ou des données sur les dangers potentiels, ou l'impact sur la santé humaine pertinents pour l'évaluation des risques ;
- Identifier un leader et les ressources nécessaires ;
- Préciser un calendrier, des livrables et un niveau approprié de prise de décision pour le processus de gestion des risques.

**b- Évaluation des risques :** L'évaluation des risques consiste à identifier les dangers et à analyser et évaluer les risques associés à l'exposition à ces dangers. trois questions fondamentales sont souvent utiles :

- Qu'est-ce qui pourrait mal tourner ?
- Quelle est la probabilité que cela se passe mal ?

➤ Quelles sont les conséquences (gravité) ?

**c- Contrôle du risque :** Le contrôle des risques comprend la prise de décision pour réduire et / ou accepter les risques. Le but du contrôle des risques est de le réduire à un niveau acceptable. La quantité d'effort utilisée pour le contrôle des risques doit être proportionnelle à l'importance du risque. Les décideurs peuvent utiliser différents processus, y compris une analyse coûts-avantages, pour comprendre le niveau optimal de contrôle des risques.

Le contrôle des risques pourrait se concentrer sur les questions suivantes :

➤ Le risque est-il supérieur à un niveau acceptable ?

➤ Que peut-on faire pour réduire ou éliminer les risques ?

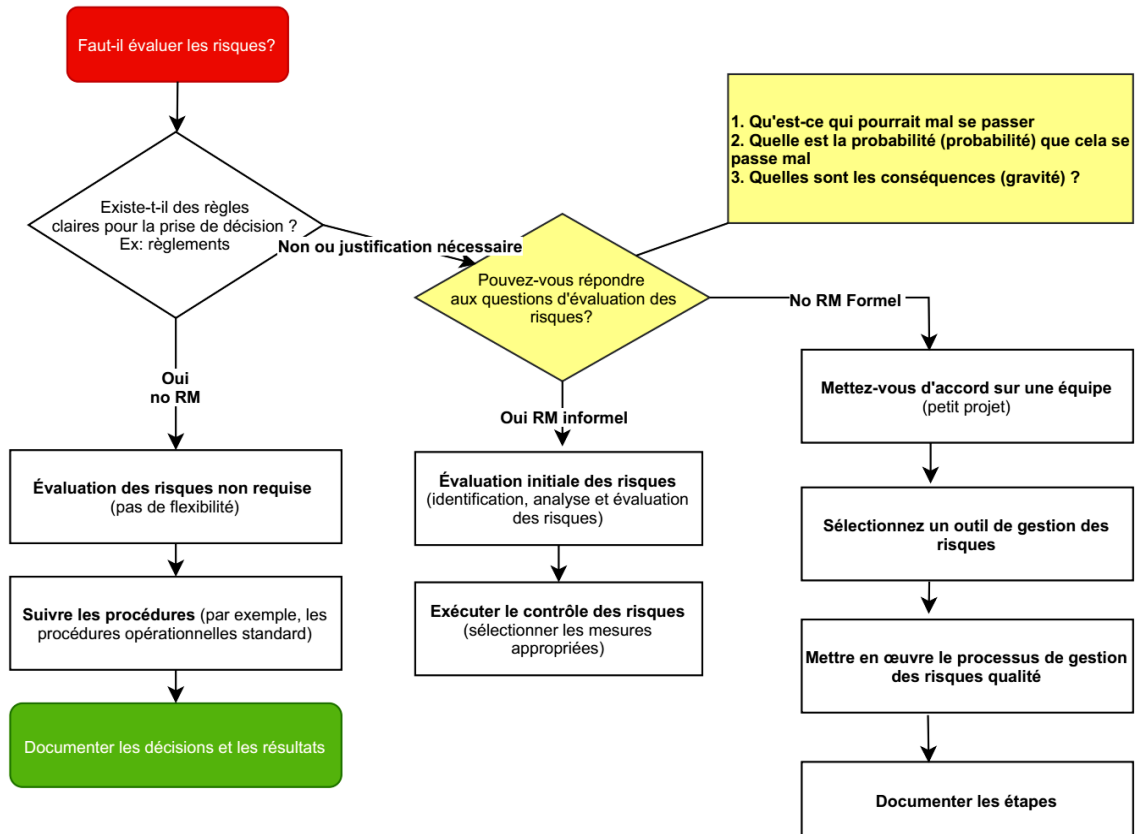
➤ Quel est l'équilibre approprié entre les avantages, les risques et les ressources ?

➤ De nouveaux risques sont-ils introduits suite à la maîtrise des risques identifiés ?

**d- Communication du risque :** La communication sur les risques est le partage d'informations sur les risques et la gestion des risques entre les décideurs et les autres. Les parties peuvent communiquer à n'importe quelle étape du processus de gestion des risques. Les réalisations / résultats du processus de gestion des risques liés à la qualité doivent être correctement communiqués et documentés.

**e- Revue périodique du risque évalué :** Les réalisations / résultats du processus de gestion des risques devraient être examinés pour tenir compte des nouvelles connaissances et expériences. Une fois qu'un processus de gestion des risques qualité a été lancé, ce processus doit continuer à être utilisé pour les événements susceptibles d'avoir une incidence sur la décision initiale de gestion des risques qualité, que ces événements soient planifiés (par exemple, inspections, contrôle des modifications) ou non planifiés (par exemple, rappel). La fréquence de tout examen doit être basée sur le niveau de risque. L'examen des risques peut comprendre un réexamen des décisions d'acceptation des risques.<sup>[30]</sup>





**Figure 11 : Quand appliquer la gestion des risques qualité ?**

Une enquête exhaustive auprès des praticiens de 230 industries pharmaceutiques et biopharmaceutiques situées en Union européenne (UE), aux États-Unis (US) et au Japon, a été réalisée en 2015 et 2016 dans le but de comparer le niveau de maturité en ce qui concerne l'application du Système de Management du Risque. Les résultats de l'enquête et l'analyse ultérieure ont révélé que ces industries ont fait des progrès significatifs dans la gestion des risques qualité au cours des dix dernières années, et qu'elles sont à peu près à mi-chemin vers la pleine maturité.

L'enquête visait à explorer trois piliers qui composent les programmes du système qualité.

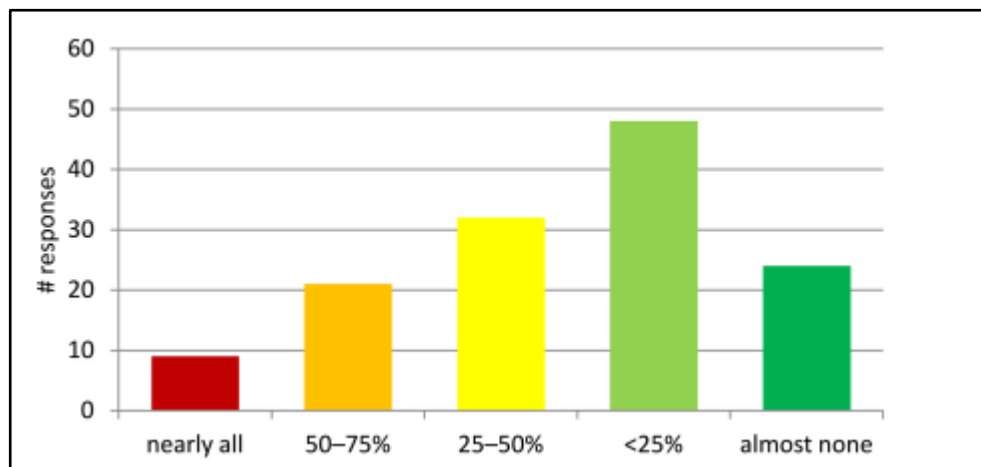
- Les « personnes », cette ligne d'enquête s'est concentrée sur la compréhension des motivations, des comportements et des attitudes envers la gestion des risques du personnel qui soutient et exécute les activités MRQ ;
- Les « processus » ont été étudiés afin de mesurer où et comment la MRQ est appliquée, en utilisant l'annexe II de l'ICH Q9 ;
- La « gouvernance », telles que le soutien du leadership, l'appropriation et la responsabilité, ont été incluses.<sup>[40]</sup>



**Figure 12 : Les piliers du MRQ** [40, 70]

Les personnes : le premier pilier du MRQ :

Les employés ont rempli une série de questions concernant les comportements, les attitudes et les opinions. La première question cherchait à explorer le niveau général de sensibilisation au MRQ dans les entreprises des répondants à travers la question : « Quel pourcentage de vos collègues n'a aucune connaissance des principes ou des pratiques du MRQ ? » Cela représentait une opinion négative, de sorte que les résultats ont été représentés graphiquement pour montrer que moins il y avait de personnes manquant de connaissances, plus l'entreprise pouvait être mature. Comme le montre la figure 13, la majorité de l'industrie se classe au niveau de maturité 4 en ce qui concerne la sensibilisation au MRQ [40, 41].



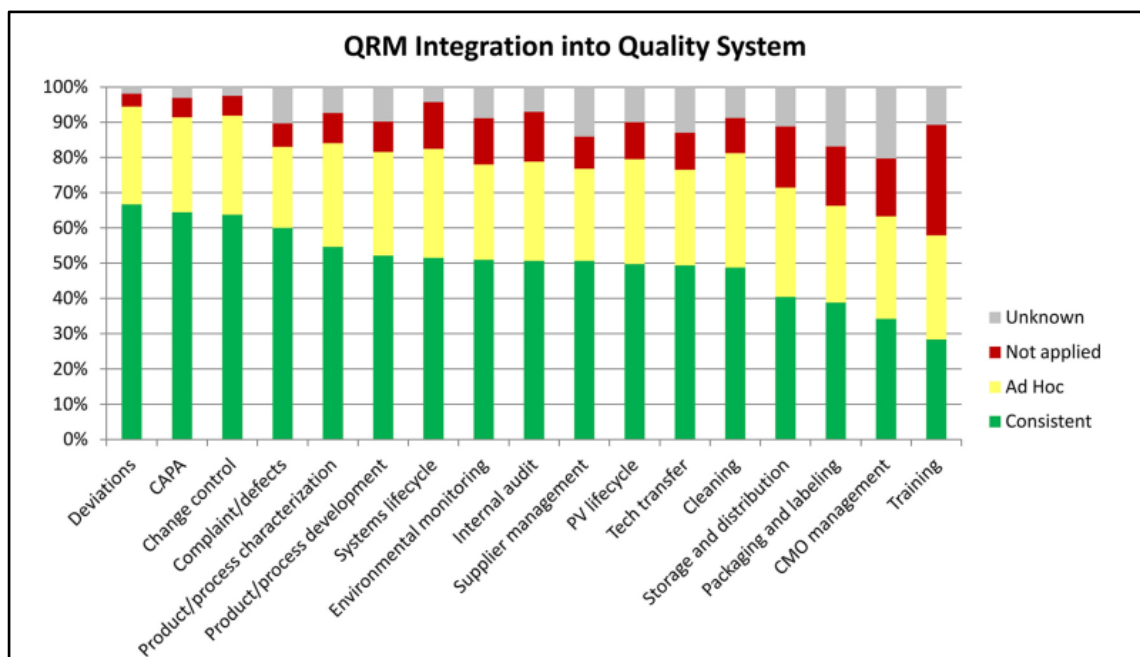
**Figure 13 : Niveau de connaissance du MRQ** [40]

Le processus : le deuxième pilier du MRQ :

L'enquête s'est ensuite étendue sur le niveau de maturité de l'industrie du point de vue du processus MRQ visant à explorer dans quelle mesure l'industrie l'a intégré dans le cycle de vie

du produit et le système qualité. La majorité des éléments du système de qualité inclus dans cette catégorie ont été tirés directement de l'annexe II de l'ICH Q9 ; par conséquent, cette question a fourni un aperçu de l'étendue de la conformité et des écarts potentiels entre l'état actuel de l'industrie et les attentes ICH Q9.

Actuellement, la majorité des industries appliquent le MRQ de manière cohérente dans dix des 17 éléments : écarts (avec 66,7% des industries appliquant le MRQ de manière cohérente dans ce domaine), actions correctives et protectrices (CAPA) (64,4%), contrôle des changements (63,8%), réclamations et défauts de qualité (60,0 %), caractérisation des produits et processus (54,6 %), développement de produits et processus (52,1 %), gestion du cycle de vie des systèmes (51,5 %), surveillance environnementale (50,9 %), audit interne (50,6 %) et gestion des fournisseurs (50,6 %), avec trois éléments supplémentaires du système qualité presque intégrés de manière cohérente dans la majeure partie de l'industrie (validation de processus à 49,7 %, transfert de technologie à 49,4 % et nettoyage à 48,8 %).



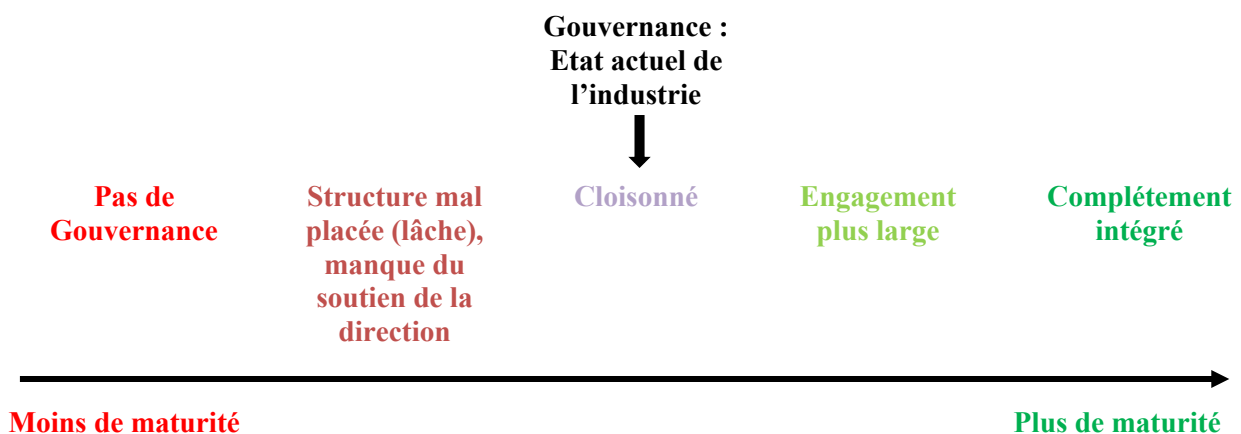
**Figure 14 : Niveau d'intégration des principes et pratiques MRQ dans le système qualité.**<sup>[40]</sup>

La gouvernance : le troisième pilier du MRQ :

Les éléments d'appropriation, de responsabilité, d'objectif et de complaisance qui composent le pilier de gouvernance du MRQ impliquent des concepts similaires qui peuvent être combinés en cinq niveaux de maturité :

- Pas de gouvernance en place, où le leadership n'a pas établi un comportement approprié pour l'application du MRQ.
- Structure de gouvernance mal placée, qui manque d'un soutien significatif de la direction.
- En silo, où le succès peut être attribué à des poches de personnel ou à des groupes fonctionnels particuliers au sein de l'entreprise.
- Un engagement plus large, où le personnel de nombreux groupes fonctionnels applique le MRQ à leurs propres domaines et est tenu responsable de la connaissance et de la réduction des risques.
- Structure de gouvernance entièrement intégrée, où les risques sont gérés et sont visibles à tous les niveaux de gestion. <sup>[40]</sup>

Sur la base des réponses reçues dans le cadre de l'enquête d'analyse comparative, l'industrie est actuellement au niveau 3, un état dans lequel le MRQ n'a pas complètement pénétré le tissu de l'entreprise et est cloisonné dans son application.



**Figure 15 : Niveau de maturité actuel de l'industrie pour la gouvernance MRQ.**

Les résultats de l'enquête indiquent que les industries pharmaceutiques et biopharmaceutiques sont à peu près à mi-chemin vers la pleine maturité MRQ. Compte tenu de la longue durée de l'ICH Q9 et de l'attention considérable portée au sujet de la MRQ par les régulateurs et l'industrie, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre les raisons pour lesquelles un état plus mature n'a pas été atteint. Des questions clés demeurent :

- Quels obstacles et défis empêchent la réalisation d'un état plus mature ?
- Quelles capacités et accélérateurs peuvent être encouragés pour permettre à l'industrie d'atteindre plus rapidement l'actualisation MRQ ?

- Comment tous les acteurs des industries pharmaceutiques et biopharmaceutiques deviendront-ils des penseurs, des champions et des praticiens experts basés sur les risques d'un système MRQ robuste ?<sup>[40]</sup>

### 5.3. Les outils qualité permettant d'optimiser l'analyse de risque

Les outils de gestion des risques qualité permettent à l'industrie pharmaceutique et aux organismes de réglementation d'évaluer les risques et de prendre de meilleures décisions quant à la capacité à gérer les risques potentiels.

La sélection de la bonne méthode est l'action clé dans l'analyse des risques. Notons cependant que pour réussir, le responsable assurance qualité est souvent obligé d'en utiliser quelques-uns afin de justifier la ferme conviction que son hypothèse est correcte et justifiée.

Les méthodes les plus courantes comprennent :

#### 5.3.1. Brainstorming <sup>[42]</sup>

Le brainstorming est une technique de résolution créative de problème qui a pour but de produire un maximum d'idées pour comprendre où résoudre un problème. Le maximum d'idées devra être exprimé et noté sur un tableau (paper-board) visible à tous.

#### 5.3.2. QQQQCP <sup>[43, 44]</sup>

Il est important d'isoler le problème et de comprendre les détails, l'outil QQQQCP (Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? comment ? Pourquoi ?) aide à acquérir une compréhension claire et à prendre des mesures collectives pour le résoudre.

QQQQCP	Description	Questions à se poser	Cibles
<b>Quoi</b>	Description de la problématique, de l'activité	De quoi s'agit-il ? Que s'est-il passé	Objet, action, machine
<b>Qui</b>	Description des personnes et parties concernées	Qui a détecté le problème ? Qui est concerné ?	Personnel, client, fournisseur
<b>Où</b>	Description des lieux	Où cela se passe-t-il ?	Lieux
<b>Quand</b>	Description du moment, de la durée, de la fréquence	Quel moment ? Depuis quand ?	Mois, jour, heure, fréquence
<b>Comment</b>	Description des méthodes, des modes opératoires	De quelle manière ? Dans quelles circonstances ?	Budget, nombre de ressource, pertes
<b>Pourquoi</b>	Description des raisons, des objectifs, des causes	Dans quel but ?	Actions correctives et préventives, atteindre les objectifs

**Tableau 6 : La méthode QQQQCP**

### 5.3.3. Méthode 5M – Le Diagramme d'Ishikawa <sup>[45]</sup>

Le diagramme d'Ishikawa est une technique basée sur des diagrammes pour réfléchir à toutes les causes possibles d'un problème. Cela aide à effectuer une analyse approfondie de la situation. L'utilisation de l'outil comporte quatre étapes :

1. Identification du problème.
2. Détermination des principaux facteurs impliqués.
3. Identification des causes possibles.
4. Analyse du diagramme.

Les causes sont généralement regroupées en grandes catégories pour identifier ces sources de variation. Les catégories comprennent généralement :

- Personnes : toute personne impliquée dans le processus ;
- Méthodes : comment le processus est exécuté et les exigences spécifiques pour le faire, telles que les politiques, les procédures, les règles, les réglementations et les lois ;
- Machines : Tout équipement, ordinateurs, outils, etc. requis pour accomplir le travail ;
- Matériaux : matières premières, articles de conditionnement, etc. utilisés pour fabriquer le produit final ;
- Mesures : données générées par le processus qui sont utilisées pour évaluer sa qualité ;

Environnement : Les conditions, telles que le lieu, l'heure, la température et la culture dans lesquelles le processus fonctionne.

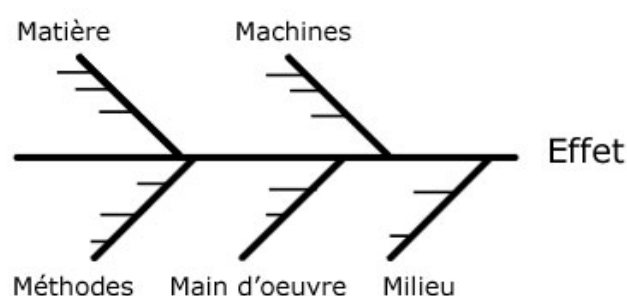


Figure 16 : Les 5M du Diagramme d'Ishikawa

### 5.3.4. Le diagramme de Pareto <sup>[46]</sup>

Issu des analyses de l'économiste Vifredo Pareto, cet outil est une représentation graphique de l'ensemble des causes liées à une même déviation afin de faire apparaître les causes les plus importantes. Il s'appuie sur la loi empirique des 80/20 : environ 20% des causes expliquent 80% du problème.

Son objectif est de hiérarchiser et de visualiser l'importance relative des différentes causes liées à une déviation pour les classer par ordre décroissant d'importance.

Il permet de faire un choix de priorités sur l'action à entreprendre pour résoudre le problème apparu sur un produit ou un procédé.

## **5.4. Les outils de management du risque Qualité**

### **5.4.1. L'Analyse Préliminaire des Risques : APR**

Cette méthode est basée sur le processus accidentel ontologique, elle permet de canaliser les mécanismes de capitalisation et d'exploitation des connaissances relatives aux scénarios d'accident (causalité, entités, situations, événements, etc.)<sup>[47]</sup>. L'APR se déroule en plusieurs phases allant du découpage systémique du système global en des entités élémentaires jusqu'à l'identification inductive des scénarios d'accident en passant par une phase déductive d'identification des associations accidentogènes entre sources et cibles de danger, en se basant essentiellement sur le retour d'expérience et les bases de données d'expertise.

Cependant, la démarche MPR peut aussi et même doit être complétée par des analyses de risques fonctionnelles telles que l'AMDEC ou l'Arbre de Défaillances<sup>[49]</sup>.

### **5.4.2. AMDEC Analyse des Modes de Défaillance**

L'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC) est une méthode d'analyse systématique et proactive des risques permettant de déterminer les défaillances majeures de processus complexes. L'AMDEC est également un des outils de l'amélioration continue<sup>[52]</sup>.

Deux notions étroitement liées l'AMDEC peut apporter à une organisation :

- Une structuration d'une démarche préventive ;
- Une dynamique performante pour des équipes de travail.

La méthode qui s'impose aujourd'hui en matière de prévention est l'AMDEC, sous ses différentes formes.<sup>[50, 51]</sup>

### **5.4.3. Analyse des risques et de l'exploitabilité (HAZOP)<sup>[53, 54]</sup>**

L'HAZOP suit une procédure assez semblable à celle proposée par l'AMDEC, bien qu'elle ne considère plus des modes de défaillances mais les dérives potentielles (ou déviations) des principaux paramètres liés à l'exploitation de l'installation.

Fondamentalement, cette méthode décrit d'abord le comportement normal du processus en détail, le décompose en une série de processus planifiés, puis considère les écarts possibles par rapport à ce processus par mots-clés. Le groupe de travail doit alors s'attacher à déterminer les causes et les conséquences potentielles de chacune de ces dérives et à identifier les moyens existants permettant de détecter cette dérive, d'en prévenir l'occurrence ou d'en limiter les

effets. Le cas échéant, le groupe de travail pourra proposer des mesures correctives à engager en vue de tendre vers plus de sécurité.

Dans l'industrie pharmaceutique, la méthode d'HAZOP peut être appliquée aux procédés de fabrication, principalement pour évaluer les dangers des procédés en termes de sécurité.

#### **5.4.4. Analyse des dangers et points critiques pour leur maîtrise (HACCP)<sup>[55, 56]</sup>**

Le HACCP est une méthode systématique d'identification, d'évaluation et de contrôle des dangers pour la sécurité. Les dangers sont classés en tant qu'agents ou opérations biologiques, chimiques ou physiques susceptibles de provoquer des maladies ou des blessures s'ils ne sont pas maîtrisés. Dans la fabrication de produits pharmaceutiques, cela comprend la fabrication de certains antibiotiques, hormones, substances cytotoxiques ou autres produits pharmaceutiques hautement actifs.

Associée à des opérations telles que le séchage en lit fluidisé, la granulation est un exemple d'opérations d'unités dangereuses. L'utilisation de solvants inflammables (solutions) et certaines opérations de laboratoire peuvent également présenter des risques.

Le système HACCP est basé sur sept principes (annexe 7; WHO TRS No. 908, 2003)<sup>[57]</sup>:

- Effectuez une analyse des dangers,
- Déterminez les points de contrôle critiques (CCP),
- Établir des niveaux cibles et des limites critiques,
- Mettre en place un système de suivi des CCP,
- Établir les mesures correctives à prendre lorsque la surveillance indique qu'un CCP particulier n'est pas sous contrôle,
- Établir des procédures pour vérifier que le système HACCP fonctionne efficacement,
- Établir une documentation concernant toutes les procédures et tenir des registres appropriés à ces principes et à leur application,

#### **5.4.5. L'arbre de défaillance (FTA=Fault Tree Analysis)<sup>[58]</sup>**

Un arbre de défaillances (FT) est un diagramme logique descendant qui affiche les interrelations entre un événement système critique et ses causes.

Les principaux éléments d'un arbre de défaillances sont :

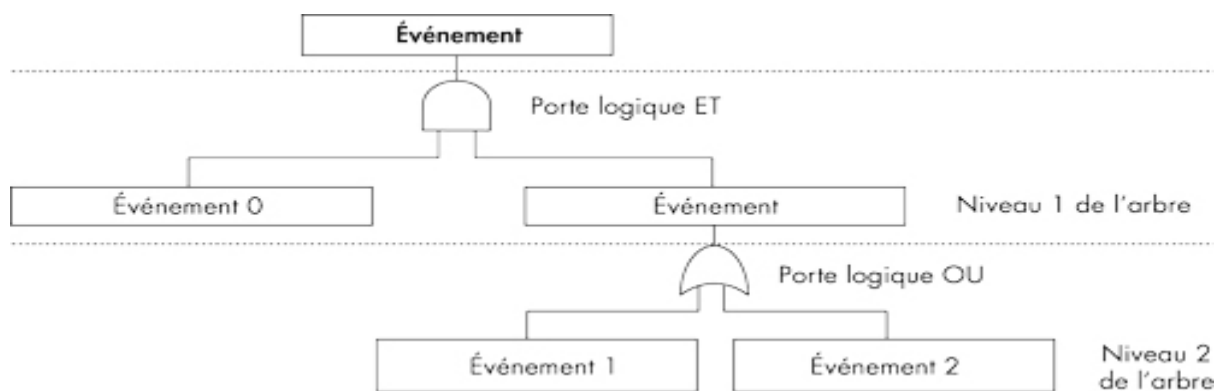
- TOP event, qui est la description de l'événement système critique,
- Événements de base, le niveau le plus bas des causes identifiées,
- Les portes logiques, telles que les portes OU ou ET, qui donnent la relation logique entre l'événement TOP et les événements de base,



L'analyse par arbre de défaillances est une analyse qualitative et quantitative qui peut être effectuée sur la base en cinq étapes :

1. Définition du problème, du système et des conditions aux limites de l'analyse
2. Construction de l'arbre de défaillances
3. Identification des ensembles de coupes minimales
4. Analyse qualitative de l'arbre de défaillance
5. Analyse quantitative de l'arbre de défaillance

Le rapport technique publié par l'OMS en 2013 recommande l'application de La FTA pour l'analyse et la gestion des risques dans les sites pharmaceutiques. L'application de La FTA peut être associée à l'enquête sur les réclamations de produits, car la méthode est destinée à identifier les multiples causes profondes d'un problème. Néanmoins, le rapport technique ne mentionne pas l'utilisation de La FTA comme outil quantitatif pour l'analyse des risques. <sup>[58]</sup>



**Figure 17 : Structure de l'arbre de défaillance**

Outil de gestion des risques	Description/attribution	Applications potentielles
<b>Outils de base</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Analyse de diagramme</li> <li>➤ Organigrammes</li> <li>➤ Fiches de contrôle</li> <li>➤ Cartographie des processus</li> <li>➤ Diagrammes cause/effet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Des techniques simples couramment utilisées pour collecter et organiser les données, structurer les processus de gestion des risques et faciliter la prise de décision,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Compilation d'observations, de tendances ou d'autres informations empiriques à l'appui d'une variété d'écart, de plaintes, de défauts ou d'autres circonstances moins complexes,</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Classement et filtrage des risques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Méthode pour comparer et hiérarchiser les risques,</li> <li>➤ Implique généralement l'évaluation de plusieurs facteurs quantitatifs et qualitatifs pour chaque risque, ainsi que des facteurs de pondération et des scores de risque,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Prioriser les zones d'exploitation ou les sites pour l'audit /l'évaluation,</li> <li>➤ Utile dans les situations où les risques et les conséquences sous-jacentes sont divers et difficiles à comparer à l'aide d'un seul outil,</li> </ul>
<b>Outils avancés</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ L'arbre de défaillance (FTA=Fault Tree Analysis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Méthode utilisée pour identifier toutes les causes profondes d'une défaillance ou d'un problème présumé,</li> <li>➤ Utilisé pour évaluer les défaillances d'un système ou d'un sous-système à la fois, mais peut combiner plusieurs causes de défaillance en identifiant les chaînes causales,</li> <li>➤ S'appuie fortement sur la compréhension complète du processus pour identifier les facteurs de causalité,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Enquêter sur les réclamations concernant les produits,</li> <li>➤ Évaluer les écarts,</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Analyse des risques et de l'exploitabilité (HAZOP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ L'outil suppose que les événements à risque sont causés par des écarts par rapport à la conception et aux intentions d'exploitation,</li> <li>➤ Utilise une technique systématique pour aider à identifier les écarts potentiels par rapport à l'utilisation normale ou aux intentions de conception,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Accéder aux processus de fabrication, aux installations et aux équipements,</li> <li>➤ Couramment utilisé pour évaluer les risques liés à la sécurité des procédés,</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Analyse des dangers et points critiques pour leur maîtrise (HACCP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Identifier et mettre en œuvre des contrôles de processus qui empêchent de manière cohérente et efficace les conditions dangereuses de se produire,</li> <li>➤ Approche ascendante qui considère comment empêcher</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Mieux pour les applications préventives que réactives,</li> <li>➤ Excellent précurseur ou complément à la validation de processus,</li> <li>➤ Évaluation de l'efficacité des CPP et de la capacité à les</li> </ul>

	<p>les dangers de se produire et/ou de se propager,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Met l'accent sur la force des contrôles préventifs plutôt que sur la capacité à détecter,</li> <li>➤ Permet d'avoir une compréhension complète du processus et que les paramètres critiques du processus (CPP) ont été définis avant de lancer l'évaluation. L'outil garantit que les CPP seront respectés,</li> </ul>	<p>exécuter de manière cohérente pour tout processus,</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Analyse des effets des modes de défaillance (FMEA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Évalue les modes de défaillance potentiels des processus et l'effet probable sur les résultats et/ou les performances du produit,</li> <li>➤ Une fois les modes de défaillance connus, des actions de réduction des risques peuvent être appliquées pour éliminer, réduire ou contrôler les défaillances potentielles,</li> <li>➤ Dépend fortement d'une solide compréhension du produit, du processus et/ou de l'installation en cours d'évaluation,</li> <li>➤ La sortie est un « score de risque » relatif pour chaque mode de défaillance.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Évaluer l'équipement et les installations ; analyser un processus de fabrication pour identifier les étapes à haut risque et/ou les paramètres critiques.</li> </ul>

**Tableau 7 : Récapitulatif des méthodes d'analyses** <sup>[99]</sup>



---

***Chapitre II :***  
***Le contrôle des changements ou***  
***Change Control***

---



## 1. Définitions :

Le contrôle des changements est considéré comme un élément essentiel du système d'assurance qualité pharmaceutique. L'annexe 15 des lignes directrices de l'UE sur les BPF définit le « contrôle du changement » comme suit :

« Un système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines appropriées examinent les changements proposés ou réels qui pourraient affecter l'état validé des installations, des systèmes, de l'équipement ou des processus. L'objectif est de déterminer la nécessité d'une action qui garantirait et documenterait le maintien du système dans un état validé ».<sup>[98]</sup>

Le contrôle du changement est une activité stratégique pour apporter des changements dans le document / processus / méthode. De cette manière, il surveille tous les types de changements qui peuvent influencer la fiabilité du processus ou la qualité du produit, les évalue en référence aux exigences pertinentes établies et détermine les mesures nécessaires pour mettre en œuvre le changement ou décide qu'un changement ne doit pas être mis en œuvre. Le contrôle du changement garantit ainsi qu'un système reste dans son état approprié.

L'ICH Q10 étend la qualité au-delà des processus GMP afin d'assurer l'amélioration continue grâce aux quatre éléments PQS <sup>[59,71]</sup>. Parmi ces quatre éléments, on retrouve le système de maîtrise des changements défini comme " L'innovation, l'amélioration continue, les résultats obtenus par la surveillance de la performance du procédé et la qualité du produit et les CAPA conduisent aux changements". Afin d'évaluer, améliorer et mettre en place correctement ces changements, une entreprise doit bénéficier d'un système efficace de maîtrise des changements.<sup>[99,67]</sup>

## 2. Historique de la gestion des changements

La gestion du changement est une discipline qui a vu le jour dans les années 80. Les premiers adoptants, comme GE, Ford et AT&T, étaient de très grandes entreprises qui pouvaient réaliser d'importantes économies grâce à l'application plus compétente de nouveaux packages et étaient habitués à des rôles de pointe en matière de gestion de la pensée. Ces travaux ont débouché sur les premiers modèles de gestion du changement tels que le processus d'accélération du changement (CAP) de GE et le processus en huit étapes de John Kotter pour mener le changement. À l'heure actuelle, les offres de gestion du changement étaient généralement accessibles via des services de conseil, avec un nombre limité de livres et de manuels disponibles <sup>[101, 92]</sup>.

Au cours des années 90, les industries qui ont subi des changements importants et rapides dans des domaines tels que les technologies de l'information et les ressources humaines ont commencé à mettre en évidence les avantages des programmes de gestion du changement à plus grande échelle. Les pratiques, les conséquences et les prix de l'application du changement sans méthode organisée ont aidé le personnel et les entreprises à adopter des outils de gestion du changement. Bien que l'utilisation de la gestion du changement soit encore incomplète, principalement pour les grandes entreprises habituées à recourir régulièrement à des sociétés de conseil spécialisées, elle devient de plus en plus perceptible et fiable.

Les années 2000 ont marqué une large acceptation de la gestion du changement en tant que compétence commerciale pour mener le changement. Cette modification a amélioré la fiabilité de la gestion du changement dans le monde commercial et avec les équipes de projet. Les données de benchmarking sur « l'utilisation d'une méthodologie » montrent une augmentation notable de 34% en 2003 à 72% en 2011. La valeur de la gestion du changement a été encore validée par des recherches supplémentaires sur l'impact de la gestion du changement sur le succès commercial de Prosci, IBM et McKinsey. Le marché des outils et de la formation en gestion du changement a connu une croissance rapide au cours de cette période, avec jusqu'à 320 entreprises reconnues comme offrant des installations de gestion du changement en 2011. Certaines ont été reconnues pour leurs propres procédures tandis que d'autres, qui auparavant offraient uniquement des services de conseil, fournissent un exercice et un certain niveau d'offres de produits également<sup>[83, 92]</sup>.

### 3. Application du Change Control

#### 3.1. Classification des changements

##### 3.1.1. Selon l'impact<sup>[8, 105]</sup> :

###### ➤ Changements d'importance mineure de type IA

Un changement mineur est un changement qui a peu ou pas d'impact sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité du médicament en question. De telles modifications ne requièrent pas d'autorisation préalable mais doivent être notifiées auprès du Ministère de la Santé avant leur mise en œuvre<sup>[8]</sup>.

###### ➤ Changements d'importance mineure type IB

Ces modifications nécessitent une évaluation et des questions peuvent être posées au demandeur, nécessitent aussi une autorisation préalable du ministère de la santé

Exemples : un changement de nom du médicament, un changement de la dénomination de la substance active, resserrement des limites des spécifications, etc<sup>[8]</sup>.

➤ **Changements d'importance majeure de type II (analytiques ou cliniques)**

Sont considérées comme majeures, les modifications qui sont susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné. Ces modifications requièrent une autorisation préalable établie par le ministère de la Santé avant leur mise en œuvre<sup>[8]</sup>.

**3.1.2. Selon les 5M<sup>[105]</sup> :**

CATÉGORIE	CHANGEMENT
<b>Matériel</b>	Installations Equipements
<b>Milieu</b>	Locaux Infrastructures Température, éclairage, ambiance
<b>Méthode</b>	Référentiels internes/système
<b>Main d'œuvre</b>	Formation Habilitation
<b>Matière</b>	Matières premières Fluides Articles de conditionnement

**3.2. Les causes des changements :**

Ils sont regroupés en 3 grandes catégories :

**3.2.1. Exigences réglementaires<sup>[105, 99]</sup> :**

Les changements sont à l'origine de la publication de nouvelles lignes directrices ou bien à la mise à jour des réglementations déjà existantes.

Prenons comme exemple la mise à jour des monographies de la Pharmacopée Européenne qui est un ouvrage réglementaire de référence destiné au contrôle qualité des substances actives. Les monographies définissent les critères de pureté des matières premières ainsi que les méthodes d'analyses utilisées pour en assurer leur contrôle, ils sont régulièrement mis à jour et les fabricants doivent rester conformes.

### 3.2.2. Exigences économiques et organisationnelles :

**Au niveau de l'établissement pharmaceutique :** l'entreprise peut mener une politique de diversification des sources d'approvisionnement pour une meilleure sécurisation industrielle. Un autre type de changement peut porter sur un changement des équipements de production mais également sur un changement organisationnel (exemple : agrandissement des locaux, optimisation de la taille d'un lot, produire un produit sur une autre ligne du site, investissement dans une nouvelle ligne de conditionnement,,,) [82, 107].

**Au niveau des fournisseurs de l'industrie pharmaceutique :** L'évaluation et la mise en œuvre des stratégies de gestion des risques dans la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique par les fournisseurs sont essentielles dans les systèmes de qualité. Son importance devient de plus en plus vitale car le médicament est un produit hautement réglementé.

De tels changements peuvent avoir lieu dans les processus ou les équipements de fabrication qui entraînent des changements dans les spécifications. Dans tous les cas, les fournisseurs ont l'obligation de notifier tout changement à leurs partenaires pharmaceutiques, et leur fournir la documentation essentielle pour un dépôt au niveau de la DMP. [90]

### 3.2.3. Progrès de la science et l'évolution technique :

À partir du début des années 1970, l'industrie a commencé à bénéficier plus directement de l'explosion du financement public de la recherche liée à la santé. Les progrès de la pharmacologie, de la physiologie, de l'enzymologie et de la biologie ont conduit à une connaissance plus approfondie de la compréhension des mécanismes d'action des médicaments ainsi que des maladies. À leur tour, ces avancées ont ouvert la voie à de nouvelles techniques de recherche, appelées « recherche guidée » et « conception rationnelle de médicaments », qui ont permis aux chercheurs de cribler et de concevoir des composés ayant des effets thérapeutiques spécifiques. Cette révolution a changé, assez radicalement, la compétitivité des entreprises individuelles et des industries nationales.

Le progrès scientifique et l'évolution technologique sont principalement considérés à deux niveaux :

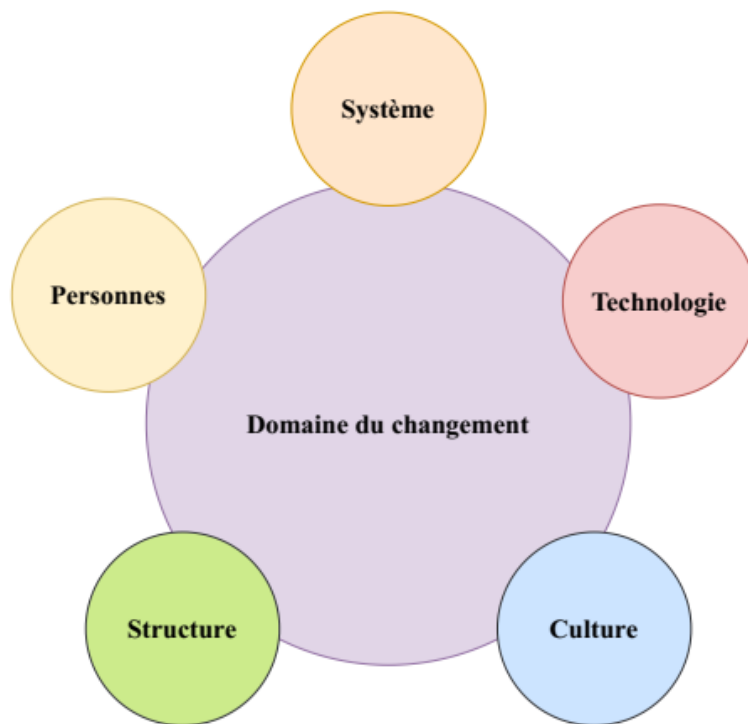
- **Actualisation des méthodes de contrôle :** A titre d'exemple, Si le service de production décide de mettre à niveau un équipement existant en raison de problèmes de capacité, ou de changer le récipient en verre d'un produit pharmaceutique spécifique du type I au type II, etc. Le service initiera le changement à l'aide d'un processus de Change Control. [73, 76].



- **Informatisation du système :** Les systèmes informatiques sont utilisés de diverses manières dans un établissement pharmaceutique, telles que la maintenance des systèmes de quarantaine pour les composants médicamenteux, le contrôle des étapes importantes de la fabrication, le contrôle des fonctions de laboratoire, la gestion des activités d'entreposage et de distribution. La qualité des produits n'est pas compromise lorsque les systèmes informatisés remplacent les processus manuels. Les systèmes informatisés doivent être validés. <sup>[75]</sup>

Le système de gestion des changements s'applique aussi aux changements suivants, mais sans limiter à :

- De nouvelles installations et utilités, y compris l'expansion ou changements des plans,
- Nouveaux équipements/ modification ou remplacement des équipements existants,
- Nouveaux articles de conditionnement et AC existants, matières premières et fournisseurs,
- Les principaux documents nouveaux et existants, y compris le Drug Master File, Instructions de fabrication (dossiers de lot), Instructions de conditionnement (dossier de conditionnement) et dossier de contrôle,
- Changements des procédés,
- Changement du site de fabrication,
- Introduction d'un nouveau produit dans les locaux existants,
- Variation de la durée de validité du produit / date de re-test / période de stockage (Holding time),
- Les changements des logiciels liés à l'équipement (s) et à l'instrument (s) utilisés dans les processus pharmaceutiques des bonnes pratiques de fabrication (BPF),<sup>[85]</sup>
- Changement dans le système informatique,
- Changements apportés aux matières premières,
- Changements apportés aux protocoles approuvés,
- Changement des fournisseurs des matières premières. <sup>[63,64]</sup>



**Figure 18 : Domaines de changement dans une industrie<sup>[72]</sup>**

## 4. Les étapes d'une demande de changement

### 4.1. Création

Une fois les changements proposées acceptées, l'initiateur devra initier l'enregistrement du Change Control et doit fournir des informations le cas échéant. Un numéro du changement est alors attribué. La numérotation du Change Control peut être différente d'une entreprise à une autre, il peut être présenté selon le modèle suivant :

**CC-YYY-XXXAA**

CC : Change Control

YYY : Initiales de l'entreprise

XXX : Numéro d'incrémentation

AA : Année du Change Control

La demande d'initiation doit comporter les éléments ci-dessous :

- Proposition de changement,
- Justification de changement,
- Département initiateur,
- Nom du produit,
- Code produit,

- Catégorie du changement,
- Marché concerné impacté par le changement,
- Activités à mettre en place suite au changement,
- Lot impacté,
- Commentaires,
- Visa de l'initiateur et de l'approbateur.

L'initiateur doit présenter le CC au responsable du département pour revue et commentaires, ce dernier fournit les commentaires et peut demander des informations supplémentaires / modifications, si nécessaires. Il organise des groupes de discussion, contacte divers intervenants, effectue des analyses de risques et rassemble toute la documentation pour justifier le changement.

Le responsable du département doit examiner et approuver le Change Control et soumettre le rapport à l'AQ pour examen et évaluation. Le rapport doit contenir l'évaluation du risque du changement.

#### **4.2. Évaluation et approbation de la demande de changement**

La demande déclenche la question de l'impact du changement sur la qualité / sécurité du produit. Il devrait y avoir des règles claires pour la décision, que l'impact du changement sur la qualité du produit et / ou sur l'étude soit majeur ou mineur : qui décide et pourquoi la décision est prise. Pour la gestion des changements, une décision rapide est requise quant aux personnes à impliquer. La décision devrait être prise par le responsable du processus, qui a normalement la meilleure connaissance de l'impact de ce changement.

Le démarrage d'un système de contrôle des changements des équipements techniques doit être établi après l'achèvement de la qualification. Cela garantira le maintien du statut qualifié.

Le contrôle des changements avant la fin de la qualification ne doit pas nécessairement avoir le même degré de formalité car il peut être plus facile à régler et peut se poursuivre sans l'implication formelle et immédiate de l'unité qualité. Les activités requises dans ce cas sont une documentation adéquate des changements et une adaptation périodique de la documentation.

Les demandes de changement pour les changements d'urgence peuvent être formalisées après le remplacement. Les cas d'urgence doivent être définis par chaque entreprise de manière appropriée.

### **4.3. Vérification de la mise en place du CC**

Le suivi du plan d'action est de la responsabilité d'initiateur, mais chaque personne est responsable de son action. L'initiateur doit renseigner les éléments relatifs à la vérification de la mise en place du changement.

L'Assurance Qualité examine le CC et évalue les différents points proposés suite à l'étude du changement qui peut affecter le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés et peut prendre des décisions tels que :

- Demander des renseignements supplémentaires et renvoyer à l'initiateur,
- Identifier des actions supplémentaires à mettre en place,
- Annuler des actions proposées suite à l'étude du CC, avec un résumé de la justification,
- Rejeter la proposition du CC puis clôturer.

L'AQ doit consulter le Pharmacien Responsable pour des suggestions/ recommandations avant de donner l'avis final avec approbation ou rejet du changement.

Si tout autre département est identifié par l'assurance qualité (Production, Ingénierie, Technique, Maintenance,,,), ce dernier doit renseigner le rapport de CC en complétant la partie autre département et en mentionnant quel est l'impact du changement.

### **4.4. Évaluation après mise en place du Change Control**

Après la mise en place du changement, une évaluation doit être faite pour vérifier si :

- Les objectifs du changement ont été réussis,
- Il y a un impact défavorable quelconque sur la qualité du produit,
- La mise en place du changement est satisfaisante.

Cette évaluation doit être effectuée par le responsable Assurance Qualité et doit être basée sur les critères fixés par l'initiateur au moment de proposition de changement.

Si le changement a un impact défavorable sur la qualité du produit, l'objectif du changement n'est pas atteint et/ou la mise en place n'est pas satisfaisante, le Change Control doit être présenté à nouveau à l'assurance qualité pour réévaluation. Des actions correctives ou actions préventives appropriées doivent être initiées en se basant sur cette réévaluation.

Si le changement n'a pas d'impact défavorable sur la qualité de produit et si l'objectif(s) est atteint et la mise en place du changement est satisfaisante, le Change Control doit être clôturé comme « mise en place du Change Control clôturée ».

#### 4.5. Clôture et Documentation

La personne responsable au sein du département concerné complète toutes les actions identifiées lors de l'évaluation du CC par les divers intervenants.

L'AQ clôture le CC et vérifie tous les éléments liés au changement et leur application. En cas de lots impliqués dans le changement, l'AQ autorise leur libération.

La documentation de la procédure de changement doit prouver que le changement a été évalué (analyse des risques) et que les mesures définies par la suite ont été mises en œuvre comme prédéterminées.

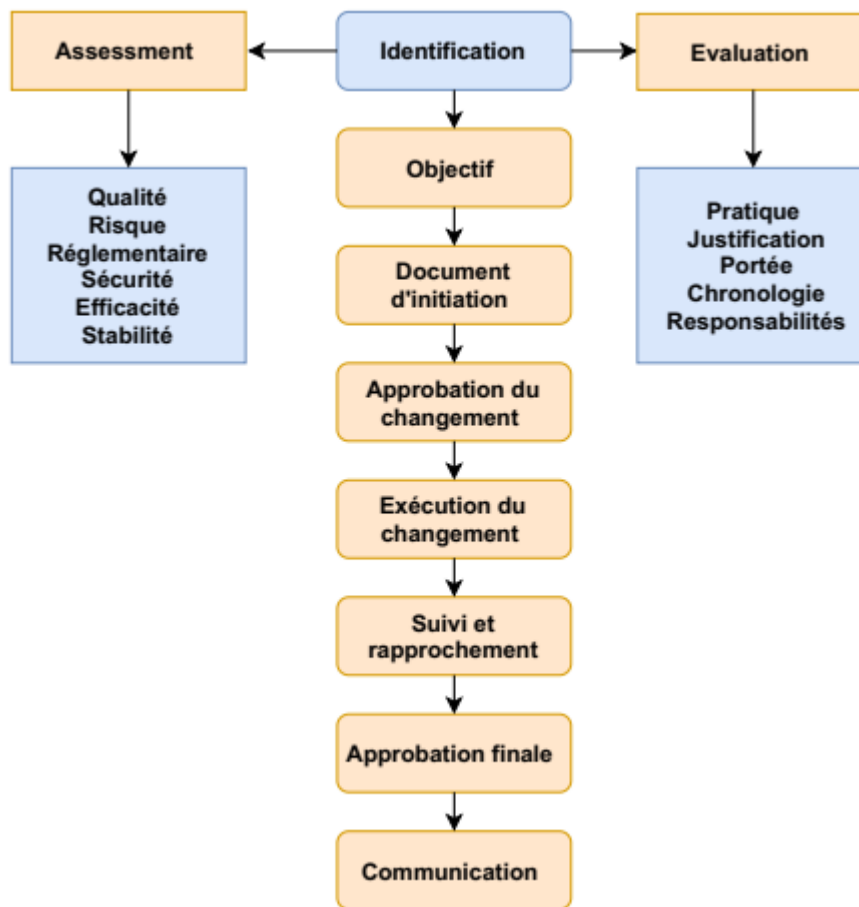


Figure 19: Organigramme du système de gestion du changement<sup>[63]</sup>

#### 4.6. Analyse des tendances des changements

L'analyse des tendances des changements doit être réalisée à des fréquences pré-désignés (au moins une fois par an) par le département Assurance Qualité, soit en tant qu'une partie de revue annuelle de produit / revue qualité du produit, revue de gestion du site ou comme activité séparée.

L'analyse des tendances doit être effectuée en fonction des paramètres suivants, mais sans y limiter :

- Catégorie du Change Control, classification du Change Control (majeur/ modéré/ mineur), la substance active du produit, le site de production, le marché/région, le statut du Change Control (ouvert/fermé).
- Les tendances défavorables doivent être identifiées et les actions supplémentaires doivent être proposées.
- Les résultats des analyses des tendances doivent être communiqués au site ou au responsable qualité de l'entreprise mère.

Tous les changements qui ont retardé les actions doivent être examinés pour progrès et clôture, au moins une fois par mois et doivent être remontés aux tableaux de revue qualité du site, tout au long des métriques de processus et des actions doivent être initiées, selon le besoin, pour clôturer les actions retardées<sup>[95]</sup>.

## 5. Les acteurs et leur rôle dans la demande de changement

### 5.1. L'initiateur

Le rôle de l'initiateur est l'identification, initiation et la description du changement.

Les changements nécessitant un contrôle sont généralement documentés sous la forme d'une demande de changement, dans laquelle le demandeur propose le type et les délais et les mesures pour effectuer le changement, et demande si le changement est autorisé ou refusé par le comité de contrôle des changements.

La demande déclenche la question de l'impact du changement sur la qualité/sécurité des produits. Il peut être nécessaire de définir plusieurs niveaux d'impact mais il doit y avoir au moins deux catégories ; impact majeur et mineur. Le traitement de ces deux options devrait être clairement différent.

Il devrait y avoir des règles claires pour la décision, que l'impact du changement sur la qualité du produit et/ou sur l'étude soit majeur ou mineur : qui décide et pourquoi la décision est prise.<sup>[77]</sup>

### 5.2. Le comité d'évaluation<sup>[80]</sup>

Une fonction importante dans le cadre du programme de contrôle des changements est remplie par le comité d'évaluation. Ce comité permanent est généralement composé du responsable assurance qualité, et des responsables de la fabrication, du contrôle qualité, de la chaîne d'approvisionnement, et des affaires réglementaires.

Si nécessaire, d'autres départements (par exemple, recherche/développement, informatique et ingénierie) sont également impliqués. Le comité a pour tâche d'évaluer les changements, de déterminer les mesures requises et de donner l'autorisation finale.

### **5.3. Rôle des experts du comité d'évaluation**

#### **5.3.1. L'expert Assurance Qualité <sup>[61]</sup>**

L'expert assurance qualité assure :

L'initiation et la relecture du Change Control / la conformité à la réglementation (cGMP) et applicabilité à d'autres systèmes ;

Impact réglementaire et stratégie de soumission mondiale ;

Examen et approbation et validation.

#### **5.3.2. L'expert Validation/Qualification**

Tous les changements susceptibles d'affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus doivent être formellement demandés, documentés et acceptés. L'impact probable du changement d'installations, de systèmes et d'équipements sur le produit doit être évalué, y compris l'analyse des risques. L'expert validation/qualification évalue la nécessité et l'étendue de la requalification et de la revalidation sur le changement effectué. <sup>[96]</sup>

#### **5.3.3. L'expert HSES (Hygiène Sécurité Environnement Sûreté) <sup>[66]</sup>**

Les spécialistes HSES fournissent un soutien essentiel à tous les départements opérationnels de l'industrie pharmaceutique. L'équipe fournit un soutien sur la gestion des risques, la gestion du changement, la sécurité chimique, une culture de sécurité positive, la gestion des sous-traitants et les initiatives environnementales. Dans le Change Control, l'expert HSES effectue une analyse complète intègre de la sécurité, la santé au travail et la gestion environnementale.

#### **5.3.4. L'expert affaires réglementaires <sup>[102]</sup>**

Les modifications proposées doivent être évaluées par rapport à l'autorisation de mise sur le marché et à l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique, y compris l'espace de conception, le cas échéant, et/ou la compréhension actuelle du produit et du processus. Il devrait y avoir une évaluation pour déterminer si une soumission réglementaire du changement est requise en vertu des exigences régionales.

L'expert AR doit s'assurer que ces variations sont approuvées par les autorités réglementaires. Dans le cas contraire, cela met en danger le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et/ou le fabricant.

## **6. Les impacts des changements**

Un changement d'un fournisseur d'une matière première, une modification dans le procédé ou les spécifications de fabrication, ou une augmentation d'une taille de lot sont des opérations qui ont des impacts sur l'autorisation de mise sur le marché du médicament et par conséquent sur sa pérennité.

Une bonne gestion des changements est essentielle, elle permet de réduire les incidents relatives aux non-conformités et de s'assurer que les modifications apportées n'ont pas d'impact négatif sur la qualité et la sécurité du produit pharmaceutique.

### **6.1. Impacts des changements au niveau des fournisseurs dans l'industrie pharmaceutique** <sup>[74]</sup>

Pour rester compétitive et pour anticiper les aléas d'approvisionnement, l'industrie pharmaceutique doit enregistrer différents fournisseurs pour une même matière première qui rentre dans la fabrication et le conditionnement de ces produits finis à travers un appel d'offre. Un ajout ou un changement d'un fournisseur nécessite une approbation préalable par la DMP après un dépôt d'une variation par le service réglementaire. Ce nouveau fournisseur peut être objet d'un ou plusieurs audits.

Les fournisseurs et les sous-traitants doivent également s'adapter aux progrès de la même manière que l'établissement pharmaceutique car ils subissent le même type de contraintes économiques. Les modifications apportées par le fournisseur sur les procédés de fabrication des matières premières et des articles de conditionnement, peuvent avoir un impact indirect sur le produit fabriqué par l'industrie pharmaceutique. Par conséquent, des spécifications et des contrats clairs sont nécessaires. Notamment la fidélité des fournisseurs, qui sont tenus d'informer de tout changement.

Une étude de faisabilité sous forme d'essais, d'échantillons, de formulations et d'essais de machinabilité sera menée pour s'assurer que les changements sont acceptables.

### **6.2. Impacts des changements sur l'autorisation d'ouverture de l'industrie pharmaceutique**

Conformément aux dispositions de l'article 79 de la loi précitée N° 17-04, tout projet d'extension ou de modification des locaux, du ou des sites figurant dans l'autorisation définitive d'ouverture de l'établissement pharmaceutique doit, préalablement à sa réalisation, être déclaré au secrétariat général du gouvernement.



Toute autre changement affectant les éléments du dossier sur la base desquels l'autorisation définitive a été délivrée doit également être déclarée, préalablement à sa réalisation, au secrétariat général du gouvernement.

Dans les deux cas précités, la déclaration doit être accompagnée des pièces et documents justificatifs des modifications projetées. Le secrétaire général du gouvernement notifie son apparition à l'établissement pharmaceutique concerné dans un délai de 60 jour franc à compter de la date de réception de la déclaration sur la base de l'avis conforme du ministère de la santé. Toutefois, ce délai est suspendu lorsqu'il doit être procédé à une inspection de l'établissement concerné ou lorsqu'il est demandé à ce dernier de compléter les éléments du dossier de déclaration. Dans ce cas, un nouveau délai de 30 jours court à partir de la date de réception des éléments demandés.

Le secrétaire général du gouvernement peut, conformément au troisième alinéa de l'article 79 de la loi précitée n° 17-04 et dans le délai prescrit, s'opposer aux changements proposés par décision motivée, après avis conforme du ministre de la santé. <sup>[4,5]</sup>

### **6.3. Impacts des changements sur l'autorisation de mise sur le marché (AMM)**

L'AMM octroyée à un titulaire d'AMM pour une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet de modifications. Il s'agit de modifications des informations du dossier déposé lors de la demande initiale de l'AMM. <sup>[86]</sup>

Les variations qui touchent les sections du module 3 sont celles qui impactent de manière complexe les sites industriels.

La première étape est toujours une évaluation de l'impact réglementaire. Il s'agit de déterminer si les informations enregistrées dans le dossier d'AMM doivent être modifiées ou non relatives à ce changement. En effet, toutes les informations enregistrées ne donnent pas lieu à une demande de variation. Il est possible de distinguer deux catégories de sections au sein du module 3 en fonction des données qu'elles contiennent :

- **Documentation opposable** qui donne lieu à des variations, ils renferment les données qui définissent précisément et spécifient la substance active et le produit fini.
- **Documentation support** ne donnent pas lieu à des variations, ils présentent des données permettant de justifier les éléments fournis dans les sections opposables du dossier et d'en apporter les preuves scientifiques ou techniques. <sup>106]</sup>

<b>MODULE 3 - QUALITY</b>		
<b>Sections</b>	<b>Documentation opposable donnant lieu à des variations</b>	<b>Documentation support ne donnant pas lieu à des variations</b>
<b>3.2.S</b>	<b>SUBSTANCE ACTIVE</b>	
3.2.S.1	Informations générales	
3.2.S.1.1	Nomenclature	
3.2.S.1.2	Structure	
3.2.S.1.3		Propriétés générales
3.2.S.2	Fabrication	
3.2.S.2.1	Fabricant(s)	
3.2.S.2.2	Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours	
3.2.S.2.3	Contrôle des matières	
3.2.S.2.4	Contrôle des étapes critiques et intermédiaires	
3.2.S.2.5		Validation et/ou évaluation du procédé
3.2.S.2.6		Développement du procédé de fabrication
3.2.S.3	Caractérisation	
3.2.S.3.1		Elucidation de la structure et autres caractéristiques
3.2.S.3.2		Impuretés
3.2.S.4	Contrôle de la substance active	
3.2.S.4.1	Spécifications	
3.2.S.4.2	Méthode d'analyse	
3.2.S.4.3		Validation des méthodes analytiques
3.2.S.4.4		Analyse des lots

3.2.S.4.5		Justification des spécifications
3.2.S.5	Etalons ou matières de référence	
3.2.S.6	Articles de conditionnement	
3.2.S.7	Stabilité	
3.2.S.7.1	Résumé et conclusion des stabilités	
3.2.S.7.2		Protocole de stabilité après approbation et engagement de stabilité
3.2.S.7.3		Données de stabilité
<b>3.2.P</b>	<b>PRODUIT FINI</b>	
3.2.P.1	Description et composition du produit fini	
3.2.P.2		Développement pharmaceutique
3.2.P.2.1		Constituants du produit fini
3.2.P.2.2		Produit fini
3.2.P.2.3		Développement du procédé de fabrication
3.2.P.2.4		Contrôles et étapes critiques et intermédiaires
3.2.P.2.5		Attributs microbiologiques
3.2.P.2.6		Compatibilité
3.2.P.3	Fabrication	
3.2.P.3.1	Fabricants	
3.2.P.3.2	Formule de lot	
3.2.P.3.3	Description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé	
3.2.P.3.4	Contrôle des étapes critiques et intermédiaires	
3.2.P.3.5		Validation et/ou évaluation du procédé
3.2.P.4	Contrôle des excipients	

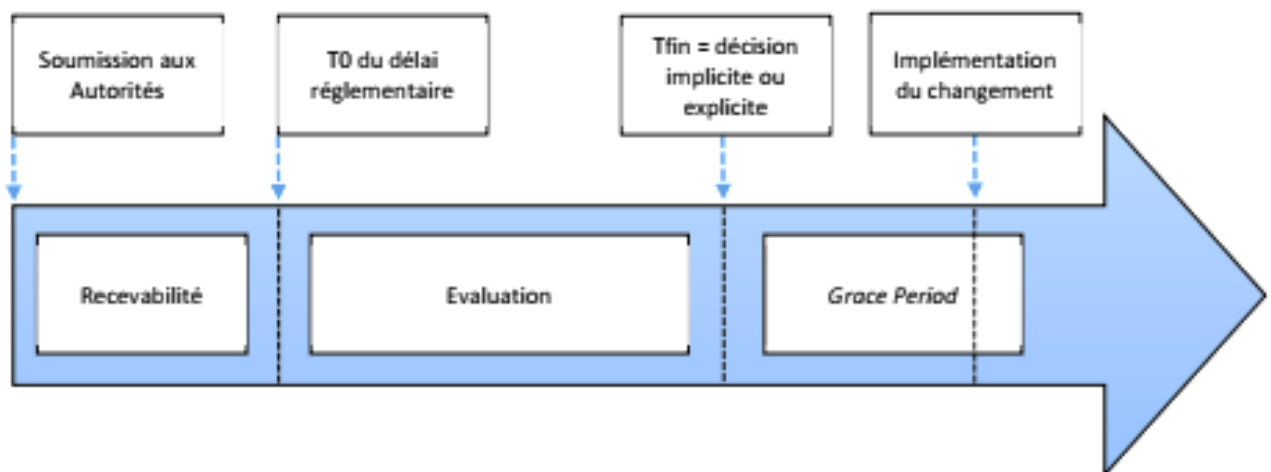
3.2.P.4.1	Spécifications	
3.2.P.4.2	Méthodes d'analyse	
3.2.P.4.3		Validation des méthodes analytiques
3.2.P.4.4		Justification des spécifications
3.2.P.4.5	Excipients d'origine humaine ou animale	
3.2.P.4.6	Nouveaux excipients	
3.2.P.5	Contrôle du produit fini	
3.2.P.5.1	Spécifications	
3.2.P.5.2	Méthodes d'analyse	
3.2.P.5.3		Validation des méthodes analytiques
3.2.P.5.4		Analyses des lot
3.2.P.5.5		Caractérisation des impuretés
3.2.P.5.6		Justification des spécifications
3.2.P.6	Etalons ou matières de référence	
3.2.P.7	Articles de conditionnement	
3.2.P.8	Stabilité	
3.2.P.8.1	Résumé et conclusion des stabilités	
3.2.P.8.2		Protocole de stabilité après approbation et engagement de stabilité
3.2.P.8.3		Données de stabilité
<b>3.2.A</b>	<b>ANNEXES</b>	
3.2.A.1	Installations et équipement	
3.2.A.2		Agent adventices et évaluation de sécurité
3.2.A.3		Excipients

**Tableau 8: Répartition du module 3 en documentation opposable et documentation support**

La première phase de la soumission des variations aux autorités est la recevabilité, elle consiste à vérifier que le dossier est complet et conforme. C'est l'accusé de recevabilité de la demande qui marque le point de départ des délais réglementaires et le démarrage de la phase d'évaluation. La durée de l'évaluation dépend ensuite de la classification de la variation et des différentes réglementations en vigueur.

Une fois la variation acceptée, le demandeur peut mettre en place le changement ayant fait l'objet de la demande, il s'agit de la phase d'implémentation. Il peut exister une période transitoire de mise en place du changement appelée grâce période durant laquelle le laboratoire pharmaceutique est considéré comme conforme au dossier d'AMM même s'il n'implémente pas le changement.<sup>[106]</sup>

Le schéma ci-dessous résume les différentes étapes relatives aux demandes de variation d'AMM



**Figure 20 : Les différentes étapes relatives aux demandes de variation d'AMM de la soumission à l'implémentation**

#### **6.4. Impacts des changements sur la qualification et la validation**

Le contrôle des changements est abordé dans la plupart des chapitres des BPF:

##### **Extraits du chapitre Qualification et Validation :**

- Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés,
- 11. La qualification d'installations (QI) doit être réalisée sur les installations, système, ou équipements neufs ayant subi des modifications,
- 43. Des procédures écrites doivent être établies en vue de décrire les mesures à mettre en œuvre en cas de modification d'une matière première, du matériel de production, de l'environnement (ou du site) de fabrication, de la méthode de production ou d'essai, ou

de tout changement susceptible d'influer sur la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé.

Les procédures de maîtrise des changements doivent garantir la production de données suffisantes en vue de démontrer que le procédé modifié aboutira à un produit de la qualité souhaitée et conforme aux spécifications approuvées.

- 44. Tous les changements susceptibles d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé doivent être demandés, documentés, et acceptés de façon formelle. Il convient d'évaluer l'impact probable de la modification des installations, système et équipement sur le produit, y compris en réalisant une analyse de risques.

## 7. Indicateurs du système ou de performance <sup>[65]</sup>

Les ICH définissent les indicateurs de performance comme des valeurs mesurables utilisées pour quantifier les objectifs de qualité afin de refléter la performance d'une organisation, d'un processus ou d'un système, également appelées « mesures de performance ».

Les indicateurs clés de performance (KPIs) du tableau suivant sont utiles pour évaluer un changement :

Titre	Description
% de changements non autorisés	Pourcentage de changements implémentées non autorisées au cours d'une période donnée.
% d'incidents causés par des changements	Pourcentage d'incidents causés par la mise en œuvre d'un changement sur une période donnée.
% de changements d'urgence	Pourcentage du nombre total de changements d'urgence fermés au cours d'une période donnée.
% de changements réussis	Pourcentage du nombre total de modifications fermées mises en œuvre avec succès au cours d'une période donnée.
% de changements annulées	Pourcentage du nombre total de changements clôturées pour lesquelles un plan de correction est activé au cours d'une période donnée.
% de changements rejetées	Pourcentage du nombre total de changements fermées rejetées au cours d'une période donnée.

**Tableau 9 : Les indicateurs clés de performance (KPIs)**

Une revue de l'efficacité du « Change » peut être conduite sur la base d'indicateurs prédéfinis adaptés à la nature du changement et aux impacts attendus (et inattendus). Faute d'indicateurs pertinents, l'évaluation du « Change » s'avère non effective.<sup>[65]</sup>

## 8. Améliorations à apporter au système de gestion des changements

### 8.1. Introduction

Cette partie a pour but d'identifier les points faibles d'un système de Change Control ainsi que de définir comment :

- Optimiser la procédure de la gestion des changements ainsi que les formulaires accompagnants dans l'entreprise pour garantir une traçabilité efficace des changements,
- Avoir un processus clair, impliquant les départements concernés et facile à être manipulé afin de garantir sa continuité,
- Limiter les délais entre les différents acteurs d'un changement depuis l'initiation jusqu'à sa mise en place,
- Sensibiliser les intervenants sur le Change Control faisant partie intégrante du système d'assurance de la qualité et constitue une exigence réglementaire.<sup>[79]</sup>

Au-delà des textes réglementaires et des bonnes pratiques, nous avons réalisé une étude comparative bibliographique donnant un point de départ à notre réflexion concernant les progrès qui pourraient être apportés à un système de Change Control.

Nous avons défini plusieurs points communs entre les systèmes de gestion des changements décrits dans les références 92, 98, 99 et 106 dont les deux principales sont :

- Le schéma organisationnel est presque le même : Initiation du changement / Création des actions relatives au changement / Approbation de l'évaluation du changement / Vérification de la mise en place du changement / Approbation du changement et clôture.
- Les modifications et leur suivi sont gérés par un formulaire de demande qui englobe en gros 3 parties : la demande et raisons du changement / Évaluation, Plan d'action et Décision du changement par le comité du CC / Approbation finale. Un exemplaire du formulaire de la demande est présenté en annexe 1 ainsi que l'organigramme en annexe 2.

Le formulaire est un outil facile qui garantit la traçabilité et il peut s'adapter au fonctionnement de l'entreprise.

## 8.2. Identification des points faibles d'un système de Change Control

La FDA considère le contrôle des changements comme un problème de conformité aux BPF très critique ; par conséquent, il a été l'un des principaux critères utilisés par l'agence pour déterminer la profondeur et la couverture de son inspection des médicaments, et sa décision pour les mesures réglementaires de suivi. La stratégie de la FDA en matière d'inspection et de suivi des médicaments est mise en évidence dans son programme d'inspection des systèmes introduit en 2002 pour l'inspection des produits pharmaceutiques et en 2006 pour l'inspection des substances actives.

Les trois points faibles majeurs identifiés sont :

### 8.2.1. Difficultés à identifier et à ouvrir un Change Control des informations collectées dans la demande

L'un des points clés d'un Change Control est l'initiation de la demande. Sur la base des informations fournies, l'impact du changement sera évalué et un plan d'action sera élaboré.

Une étude faite sur 27 actions<sup>[87]</sup> pour but de relever la présence ou non des éléments essentiels à l'évaluation de la demande, à savoir :

- Les informations à rentrer pour l'initiation du CC,
- Les informations utilisées pour évaluer le CC,

Les informations figurantes de chaque demande de Change ont été analysées afin de déterminer

- Le nombre de demandes complètes,
- Les informations les plus fréquemment données,
- Les informations qui sont systématiquement oubliées,

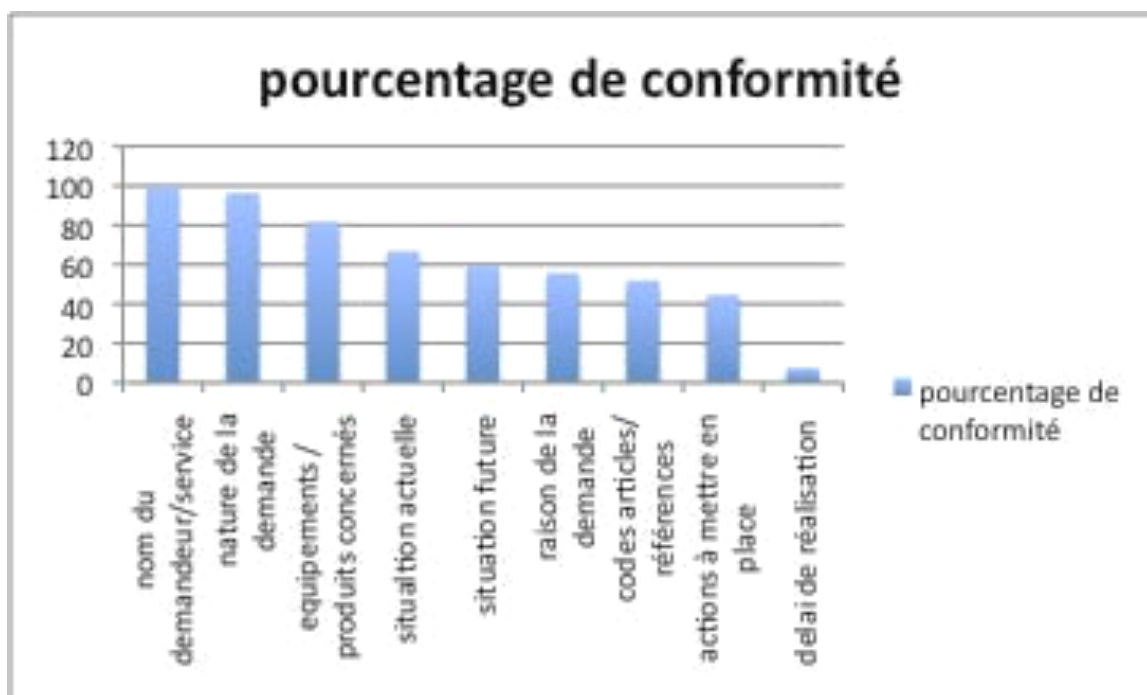
Les neuf critères suivants sont considérés comme essentiels pour évaluer les demandes de changement :

1. Nom de l'initiateur/département demandeur,
2. Une description de la situation initiale,
3. Le délai souhaité de l'implémentation du changement,
4. Type du changement,
5. Raison ou cause du changement,
6. Situation future,
7. Parties concernées par le changement : produit ou article, fournisseur, équipement, etc.,
8. Codes ou références des articles ou des documents cités dans la demande,
9. Plan d'action.



L'analyse des résultats a conclu que sur les 27 demandes examinées, aucune ne contenait les neuf critères énumérés. Seuls 4 dossiers ont été considérés comme complets (au moins 7 des 9 critères sont listés dans le dossier).

Les informations manquantes dans les demandes des CC sont souvent les mêmes. Deux critères sont renseignés de manière systématique : le nom de l'initiateur/département demandeur (100%) et la nature ou le type du changement (96.3%) et quatre critères sont fréquemment cités : les articles/produits ou équipements concernés (81.5%), la description de la situation actuelle (66.7%) et la situation future (59.3%). Les autres critères sont manquants dans plus de 40% des demandes et le délai de réalisation n'est explicite que dans 7.4% des cas, soit 2 demandes sur 27.



**Figure 21 : Analyse des informations d'une demande de Change Control**

Les critères essentiels à l'initiation du Change Control sont systématiquement non mentionnés dans la majorité des cas.

### **8.2.2. Les défis pour développer un plan d'action adéquat au changement du point de vue actions et délais**

L'analyse des données concernant la mise au point des plans d'action part du constat que l'action est chronophage. L'élaboration d'un plan d'action dans l'industrie pharmaceutiques se fait après une discussion organisationnelle et logistique qui pourrait présenter des difficultés à la mise en place de ce plan d'action.

Cela présente deux risques :

- Le changement ou le problème n'est pas entièrement maîtrisé, par conséquent certaines actions peuvent ne pas être pris en considération,
- Les délais fixés pour mettre en place le plan peuvent ne pas correspondre à la réalité, ce qui peut rendre le suivi difficile et fausse les indicateurs de suivi basés sur la réalisation des actions dans les délais.

Le travail d'amélioration doit porter sur ces deux aspects afin d'obtenir des plans d'actions exhaustifs et adaptés.

### **8.2.3. Absence de moyens adéquats au suivi des changements**

Le système de suivi des Change Control a pour objectif de permettre le suivi des actions en cours par les responsables des services concernés. Il doit permettre de faire un bilan rapide de ce qu'il reste à faire pour chaque modification.

Un travail de suivi de 46 Change Control dans une industrie pharmaceutique <sup>[87]</sup> a permis de mettre en évidence les difficultés qui existent à suivre l'avancement des modifications :

- La mauvaise circulation de l'information au sein des services ou entre services. Dans certains cas, des mesures ont été prises pour clôturer le CC, mais l'information n'a pas été signalée au responsable Assurance Qualité. Parfois, au sein d'un service, les personnes qui ont besoin d'effectuer une action ne sont pas conscientes qu'elles doivent le faire.
- Les difficultés techniques liées à l'utilisation du logiciel de gestion de la qualité (dans le cas d'un système informatisé du Change Control).

L'ensemble des difficultés susmentionnées empêchent d'avoir un suivi facile des modifications alors que le CC doit s'inscrire en tant qu'activité de routine dans le système qualité de l'industrie, faisant en sorte qu'il soit facile pour chaque employé de suggérer un changement en ayant un formulaire simple et une procédure sur la façon de l'utiliser.

D'autres points faibles à citer :

- Le défaut d'évaluer les exigences de dépôt auprès des autorités ; c'est-à-dire s'il faut déposer une demande d'approbation préalable, ou s'il faut signaler le changement dans le prochain rapport annuel ;
- L'incapacité d'évaluer et/ou de justifier si la requalification de l'équipement/du système est nécessaire pour supporter un changement d'équipement/de système, et si la revalidation du procédé, des études de stabilité ou des études d'équivalence sont nécessaires pour supporter un changement de procédé et/ou de paramètre de traitement ;

- L'examen et l'approbation inadéquats du changement par l'unité de contrôle de la qualité ;
- Les autorités s'attendent à ce que le département Contrôle Qualité soit étroitement impliqué dans le processus d'examen et d'approbation du contrôle des changements, et tient généralement à ce qu'il soit responsable des lacunes, ce qui peut encore être mis en évidence dans plusieurs lettres d'avertissement émises au cours des dernières années, et des rappels de lots par conséquent.

### **8.3. Amélioration des points faibles**

La pertinence du plan d'action ainsi que et le temps consacré à la gestion des modifications sont les deux critères majeurs dans l'amélioration du SCC. Il devra avoir aussi pour objectif un suivi rapide des actions en cours par les responsables de service et de leur permettre de faire un bilan rapide de ce qu'il reste à faire pour chaque modification. <sup>[68, 87]</sup>

#### **8.3.1. Amélioration des documents nécessaires au Change Control**

Une fiche de demande de Change Control doit être créée ou mise à jour dans le but d'obtenir des demandes de modifications complètes, contenant l'ensemble des informations nécessaires et faciles à utiliser. La procédure doit clairement définir le champ d'application du changement, par ex. sur quels systèmes et pendant quelles phases du projet. Pour des raisons de traçabilité, toutes les demandes doivent être enregistrées.

Dans les projets comportant de nombreuses modifications mineures ou dans les projets accélérés, même un formulaire de contrôle des changements peut entraîner trop de retard et obligerait les équipes de projet à contourner le système et à apporter des modifications sans aucune documentation. Dans de telles conditions, l'utilisation d'un registre de contrôle des changements peut résoudre ce problème.

Les équipes de projet question du changement doivent être formées à l'utilisation de ce registre, et doivent organiser des réunions au cours desquelles le QA ou un expert en la matière (SME) préapprouve les modifications. <sup>[87, 104]</sup>

#### **8.3.2. Analyse de la demande et détermination du plan d'action**

Le plan d'action doit être le plus exhaustif et le plus réaliste possible pour les délais de réalisation.

Une analyse de risques couplée à une analyse de la conformité réglementaire permet à la personne qualifiée de prendre une décision relative au mode d'implémentation de manière éclairée, raisonnée et adaptée en tenant compte des contraintes et des risques spécifiques à

chaque changement. Cette analyse de risques permet de justifier le type de mise en place qui a été choisi (séquentielle ou à date unique) mais également de conserver la traçabilité de la prise de décision. De plus, en formalisant cette analyse de risques, cela permettra avec le temps et la répétition de l'exercice d'aller vers une analyse plus exhaustive et voire standardisée en fonction du changement<sup>[100]</sup>. L'outil décisionnel d'analyse de risques peut se décomposer en quatre parties :

### **1. Informations générales :**

Cette partie doit apporter une synthèse des éléments principaux caractérisant le changement :

- Le nom de la substance active, le dosage, et la forme pharmaceutique du médicament, etc.
- Une description succincte du changement ;
- Le type de variation selon la réglementation adéquate ;
- La référence du Change Control (CC) permettant d'avoir accès à l'ensemble des détails et des évaluations relatif au changement ainsi que la date d'initiation de ce dernier ;
- La raison principale du changement intitulée ;
- Le domaine d'application du changement (études de stabilité, production, matières premières) ;
- Le type changement « Change type » ;
- L'existence ou non d'une méthode alternative dans le cas des modifications relatives aux méthodes d'analyse ;
- La criticité du changement selon les aspects Qualité et Sécurité (amélioration significative ou équivalence sur ces aspects) ;
- La faisabilité d'une implémentation séquentielle ou non ;
- La visibilité du changement vis-à-vis de l'exportation (douanes et autorités) pour les changements impactant le RCP, la notice ou l'étiquetage ou les bulletins d'analyses du produit fini joints généralement aux expéditions ;<sup>[91, 103]</sup>

### **2. Conformité réglementaire:**

Cette partie correspond au planning de soumission/approbation. Elle résume le statut du dossier de variation dans le pays où le médicament est enregistré. En d'autres termes, elle informe sur l'étape du processus dans laquelle se trouve le dossier au moment de l'analyse décisionnelle. Cette partie synthétise également pour chaque pays le type de variation selon les différentes réglementations ainsi que les dates associées aux différentes étapes du processus réglementaire.<sup>[93]</sup>

### **3. Risques réglementaires:**

Cette partie présente les risques de recevoir des questions ou un refus des autorités de santé n'ayant pas encore évalué le dossier de variation. Ces risques sont imputables soit au contenu du dossier de variation, soit au type de changement demandé, soit aux autorités de santé elles-mêmes (fréquence et type de questions posées).<sup>[99]</sup>

### **4. Prise de décision:**

La dernière partie de l'outil décisionnel d'analyse de risques est dédiée à la prise de décision. Elle permet de présenter cette décision, sa date de prise d'effet, le rationnel et le plan d'action. Il est également possible d'ajouter des commentaires, si nécessaire. Cette décision doit être datée et signée par le responsable du service réglementaire et par la personne qualifiée puis elle est archivée dans le Change Control concerné par le changement. Elle peut ensuite servir en cas d'inspection ou de questions des autorités ou pour informer les filiales et distributeurs de la décision d'implémentation.<sup>[94]</sup>

#### **8.3.3. Le suivi des modifications**

Dans l'industrie pharmaceutique, le suivi des modifications doit favoriser la remontée des informations auprès des responsables SME et SMQ, et est la responsabilité d'initiateur.

Un projet est considéré achevé quand toutes les modalités d'action et mesures définies par le comité d'évaluation ont été réalisées. Pour cela, la gestion du changement doit se faire comme celle d'un projet et l'anticipation en est le maître mot. Les stratégies réglementaires (changements alternatifs, procédure de worksharing, Post Approval Change Management Plans and Protocols), le planning de soumission et le plan d'implémentation sont les outils clés de la méthodologie. Mais l'objectif ne peut être atteint que par le biais d'une étroite collaboration entre tous les acteurs concernés (sur le site de production et à l'extérieur) et un suivi régulier du projet.

Depuis quelque temps, le système du Change Control ainsi que le suivi est d'autant plus facile grâce à un système informatisé.

## **9. Système informatisé du CC**

L'industrie pharmaceutique a connu un changement de culture radical avec l'arrivée des outils informatiques et l'automatisation des lignes de fabrication. La traçabilité est un point fondamental dans la maîtrise de la qualité d'un médicament et est obligatoire. Le système Assurance Qualité doit être capable de gérer cette exigence. La traçabilité qui autrefois était générée via des données sur des supports papiers a évolué vers des données sur des supports

numériques. Le management de la qualité a dû évoluer pour garantir une maîtrise de la traçabilité globale des lots de médicaments fabriqués.<sup>[78]</sup>

Un système informatisé doit assurer trois critères : la qualité du produit, la sécurité du patient et l'intégrité de la donnée. Une gestion du risque devra être appliquée tout le long du cycle de vie du système en prenant en compte ces trois critères.

Un système informatisé de Change Control permet aux différents services de suivre les modifications plus efficacement, de les évaluer, hiérarchiser et planifier pour une exécution plus fluide. Il permet aussi de les archiver dans un emplacement pratique afin de les consulter selon les critères de recherche (mots clés, date, initiateur etc.). Le suivi du plan d'action et le temps consacré à l'implémentation du changement est facile grâce aux notifications et les relances automatiques, les signatures électroniques, l'identification rapide des responsabilités des acteurs, etc.<sup>[69, 97]</sup>

Le processus d'approbation dans un système informatisé de Change Control est désigné pour s'assurer que tout le monde est sur la même longueur d'onde. Il permet d'éviter les modifications inutiles, non autorisées et excessives grâce à une fonction d'approbation standard.

C'est un outil moderne qui permet de profiter d'une plus grande tranquillité d'esprit en sachant que toutes les demandes de modification ont fait l'objet d'un examen complet pour garantir un processus de contrôle des modifications rapide et efficace.



---

# *Conclusion*

---



Dans un contexte de mondialisation des échanges, d'innovation et d'améliorations continues, la gestion de la mise en place des changements est un véritable défi pour les industries pharmaceutiques. Elles doivent considérer simultanément des problématiques réglementaires, de Qualité, de Sécurité et des enjeux financiers et commerciaux.

Il est évident que la gestion des modifications post-AMM est une tâche multidimensionnelle et nécessite de nombreuses actions et stratégies qui doivent être alignées avec les lois nationales et les pratiques internationales. Les modifications post-approbation au niveau des BPF sont sérieusement influencées par les besoins du marché.

Différentes formes de changements exigent un traitement, une gestion, une planification, des stratégies et un engagement des différents intervenants. Chaque industrie devrait donc développer ses propres politiques de contrôle des changements, son style de gestion et ses stratégies.

Les facteurs clés de succès d'un système de contrôle des changements sont donc :

- Une compréhension précise du périmètre d'application de la procédure,
- Un contenu explicite de la demande : exposé clair et précis de la demande,
- La qualité de l'évaluation de l'impact de la modification (impact Qualité, Réglementaire, ou autre),
- L'implication de tous les acteurs. Ils doivent être convaincus de la nécessité d'une bonne analyse des demandes de changements. Ils devront définir les risques et les impacts d'un changement au bon moment,
- Une traçabilité nécessaire et indispensable : rationnel des décisions, conditions de mise en œuvre du changement.

En raison du niveau hautement mondialisé de l'industrie pharmaceutique, la mise en œuvre du changement de système et/ou de fonctionnement n'est pas aussi simple qu'il y paraît. Avec les progrès de la science et de la technologie dont nous avons été témoins au fil des décennies, il est d'avis qu'un équilibre doit être trouvé afin d'utiliser correctement tous les outils disponibles pour améliorer les conditions de vie et résoudre les problèmes de santé à travers le monde.





---

# *Résumés*

---



## **Résumé :**

**Titre :** Le Système Qualité et La Gestion Des Modifications Dans L'industrie Pharmaceutique « Change Control ».

**Auteur :** Diae EL AZHARI

**Rapporteur :** Professeur Jamal LAMSAOURI

**Mots clés :** Change Control, Gestion des modifications, ICH Q10, Assurance Qualité, Industrie Pharmaceutique.

L'industrie pharmaceutique mondiale connaît du succès depuis des décennies en élargissant son marché à la fois dans les pays développés et dans les pays en voie de développement. Avec les changements axés sur les données et la technologie qui transforment l'industrie, les entreprises pharmaceutiques, grandes et petites, sont obligées de repenser leurs stratégies existantes. Les marchés émergents deviennent de plus en plus complexes, rendant l'atmosphère commerciale impitoyable et plus difficile à maintenir.

ICH Q10 décrit un modèle complet pour un système de qualité pharmaceutique efficace qui est basé sur les concepts de qualité de l'Organisation internationale de normalisation (ISO), comprend les réglementations applicables en matière de bonnes pratiques de fabrication (BPF) et complète ICH Q8 « Développement pharmaceutique » et ICH Q9 « Gestion des risques liés à la qualité ».

Les divers développements peuvent entraîner des changements dans l'entreprise et affecter directement ou indirectement la qualité de ses produits. Pour cette raison, toutes les industries pharmaceutiques doivent mettre en place un système de gestion du changement, communément appelé Change Control.

### **Abstract:**

**Title:** The Quality System and Change Management in The Pharmaceutical Industry "Change Control".

**Author:** Diae EL AZHARI

**Reporter:** Professor Jamal LAMSAOURI

**Keywords:** Change Control, Change Management, ICH Q10, Quality Assurance, Pharmaceutical Industry.

The global pharmaceutical industry has been successful for decades by increasing its market expanse in both the developed world and the developing world. With data- and technology-driven changes transforming the industry, pharmaceutical companies, both big and small, are being forced to rethink their existing strategies. The emerging markets are becoming more complex for pharmaceutical companies, making the commercial atmosphere ruthless and harder for them to sustain.

ICH Q10 describes one comprehensive model for an effective pharmaceutical quality system that is based on International Standards Organisation (ISO) quality concepts, includes applicable Good Manufacturing Practice (GMP) regulations and complements ICH Q8 “Pharmaceutical Development” and ICH Q9 “Quality Risk Management”.

The various developments lead to the implementation of changes within the company which can have a direct or indirect impact on the quality of the product. For this reason, every pharmaceutical company must implement a change management system commonly known as Change Control.

## ملخص:

–

**العنوان:** نظام الجودة وإدارة التعديلات في صناعة الأدوية "ضبط التغيير".

**الكاتب:** ضياء الأزهرى.

**المشرف:** الأستاذ جمال لمسوري

**الكلمات الأساسية:** ضبط التغيير، إدارة التغيير، ICH Q10، ضمان الجودة، صناعة الأدوية.

لقد نجحت صناعة الأدوية العالمية لعقود من الزمن من خلال زيادة توسع سوقها في كل من العالم المتقدم والعالم النامي. مع التغييرات التي تعتمد على البيانات والتكنولوجيا والتي تحول الصناعة، تضطر شركات الأدوية، الكبيرة والصغيرة، إلى إعادة التفكير في استراتيجياتها الحالية. أصبحت الأسواق الناشئة أكثر تعقيدًا بالنسبة لشركات الأدوية، مما يجعل المناخ التجاري قاسيًا ويصعب الحفاظ عليه.

يصف ICH Q10 نموذجًا شاملاً لنظام جودة دوائية فعال يعتمد على مفاهيم الجودة لمنظمة المعايير الدولية (ISO)، ويتضمن لوائح ممارسات التصنيع الجيدة (GMP) المعمول بها ويكمل ICH Q8 "تطوير المستحضرات الصيدلانية" و ICH Q9 "إدارة مخاطر الجودة".

تؤدي التطورات المختلفة إلى تنفيذ تغييرات داخل الشركة يمكن أن يكون لها تأثير مباشر أو غير مباشر على جودة المنتج. لهذا السبب، يجب على كل شركة أدوية تنفيذ نظام إدارة التغيير المعروف باسم ضبط التغيير.



---

# *Annexes*

---



## Annexe 1 : FICHE DE GESTION DES MODIFICATIONS

<b>Sample Change Control Document</b>		
<b>[Company]</b>	<b>Change control procedures</b>	Page/pages x of y
Document number: [Enter document no.]	Version: [Enter version no.]	valid from: <b>[Enter date]</b> valid to: <b>[Enter date]</b>
<b>File name/path:</b> [Enter file name/path]		
<b>Area of application:</b> Changes to materials, products, facilities/apparatus, processes/procedures and systems in the areas of purchasing, manufacture, quality control, engineering, research/development, marketing authorization, sales, EDP, contract manufacturing and external testing places, excluding changes to printed packaging materials		
<b>Key words:</b> Change, procedure		
<b>Replaces version:</b> [Enter version no.]	<b>from:</b> [Enter date]	
<b>Changes made since last version:</b> [Enter main content of changes]		
<b>Cross references:</b> [Valid documents: Enter document no.]		
<b>References:</b> EU GMP Guideline, Annex 15, PIC/S document PI-006-2, Appendix I of the regulation (EC) no. 1084/2003		
<b>Distribution list:</b> [Enter recipients of document]		
<b>Compiled by:</b> [Name/signature of person who compiled it]  on: [Date of compilation]	<b>Checked by:</b> [Name/signature of person carrying out check]  on: [Date of check]	<b>Approved by:</b> [Name/signature of person giving authorization]  on: [Date of approval]

<b>[Company] Change control procedures</b>		Page/pages x of y
Document number: [Enter document no.]	Version: [Enter version no.]	valid from: <b>[Enter date]</b> valid to: <b>[Enter date]</b>
<p style="text-align: center;"><b>1. Purpose of the instruction:</b></p> <p>Internal requirements are specified in order to comply with the legal drug product provisions and the GMP Guideline, as well as to ensure that the quality of the medicinal product complies with the approval and is reproducible. These requirements cover the entire manufacturing process and the quality control for a medicinal product, including the materials and facilities/apparatus used. The purpose of this instruction is to ensure that the quality of the medicinal product, the safety of facilities/apparatus, the safety of procedures/process and conformity with the applicable application files for marketing authorization are maintained in the event of changes to these requirements.</p> <p style="text-align: center;"><b>2. Definitions/abbreviations:</b></p> <p><b>Deviations:</b> unplanned and undesirable deviation from a requirement</p> <p><b>CCC:</b> change control committee</p> <p><b>Change:</b> planned deviation (extension, replacement, removal, addition) as part of a requirement</p> <p><b>Change control:</b> system with which qualified representatives from corresponding departments evaluate current or planned changes in terms of their effects with regard to a specific status. The aim is to establish precautions that are necessary to prove and document compliance with the specific status.</p> <p><b>Facility:</b> total of all apparatus linked together with a common purpose.</p> <p><b>Applicant:</b> person who is initiating a change with a change request</p> <p><b>Apparatus:</b> object characterized by the technical processes carried out in it.</p> <p><b>Minor change:</b> change which fulfills the conditions of Appendix I of Regulation (EC) no. 1084/2003 or which affects the attributes of a system, facility, apparatus, material/product or procedure/process. Impairment of the product quality/process reliability is not likely. Minor changes may require notification to the regulatory or supervisory authorities.</p> <p><b>Major change:</b> change which cannot be classified as a minor change or which may affect the critical attributes of a system, facility, apparatus, material/product or procedure/process. Impairment of the product quality/process reliability is likely. Major changes may require authorization by the relevant regulatory or supervisory authorities and/or prior revalidation or requalification.</p> <p><b>Process:</b> set of interrelated methods and activities which convert an input into results.</p> <p><b>System:</b> total of all facilities linked together with a common purpose.</p> <p><b>Procedure:</b> established way of carrying out an activity.</p> <p><b>Trial:</b> preliminary, temporary changes which are permanently established or revoked after a trial period</p>		

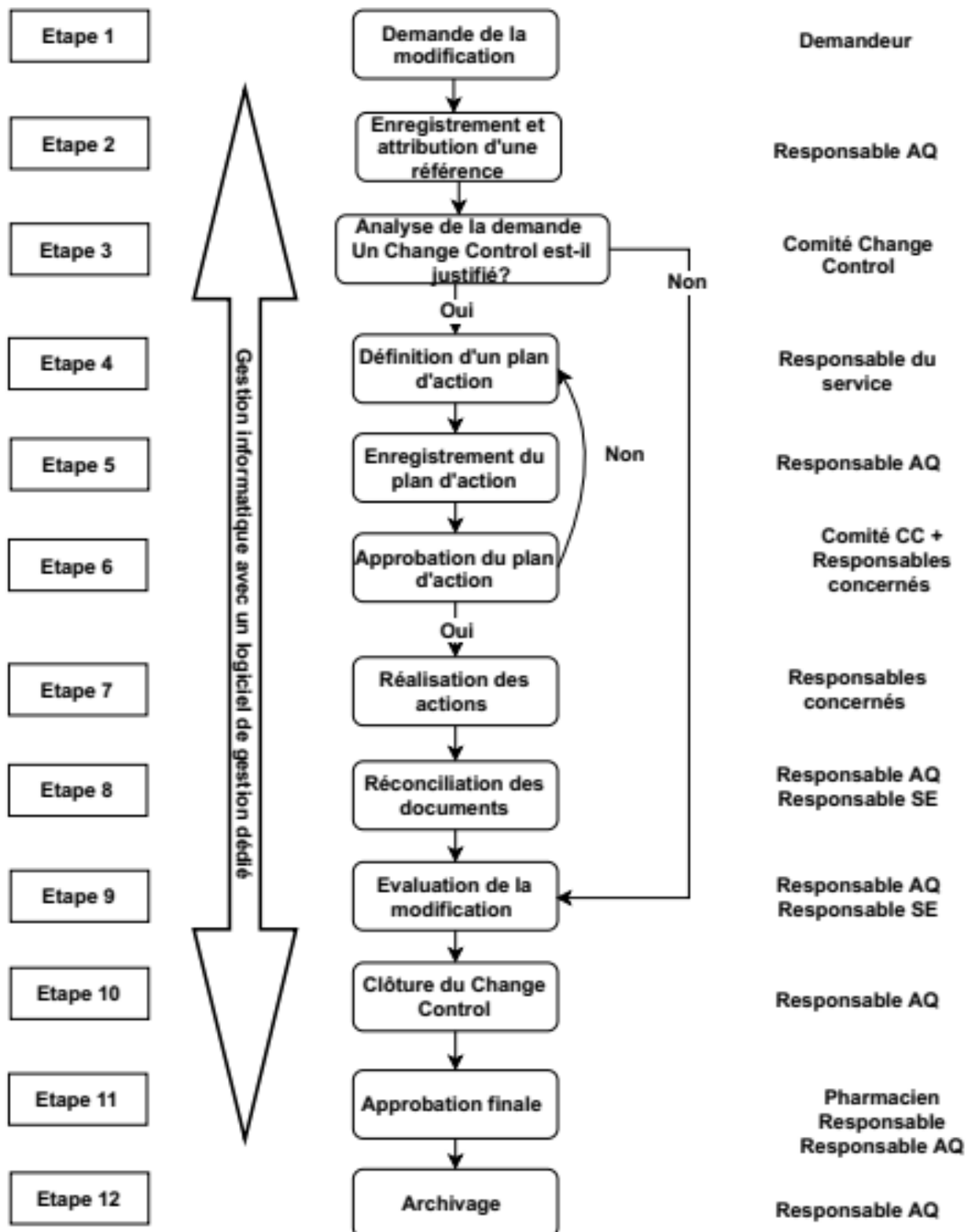
<b>[Company] Change control procedures</b>		Page/pages x of y
Document number: [Enter document no.]	Version: [Enter version no.]	valid from: [Enter date] valid to: [Enter date]
<b>3. Responsibilities:</b>		
<b>3.1. Responsibilities for the established procedures</b>		
<p><b>3.1.1.</b> The legal medicinal product responsibility for proper planning, implementation and authorization of changes is borne by the head of production, the head of quality control, the sales manager and the information representatives for their relevant area. In particular, they must ensure that:</p> <p>the qualification status of the rooms and facilities that are affected by a change is maintained or that a requalification is implemented</p> <p>the validation status of the processes/procedures that are affected by a change is maintained or that a revalidation is implemented</p> <p>changes to manufacturing, analysis and labeling of a medicinal product are based on a valid approval/registration</p> <p>the documentation required for the change is compiled or updated</p> <p><b>3.1.2.</b> The organizational processing and documentation of change control procedures is conferred to the change control committee (CCC). The CCC comprises those in the roles mentioned above and the head of regulatory affairs and the QA representative. Other heads of department or experts may be called in at the wish of one of the members. The committee has the following tasks:</p> <p>Risk evaluation of the change request</p> <p>Authorization or rejection of the application</p> <p>Establishing and scheduling necessary measures</p> <p><b>3.1.3.</b> The chairman of the CCC is the QA representative. He has the following tasks:</p> <p>Calling the CCC meetings and taking minutes</p> <p>Coordination of circulation procedure</p> <p>Maintenance of the database of change control procedures</p> <p>Formal control of the change requests</p> <p>Monitoring compliance with deadlines</p> <p>Archiving the completed change requests</p>		
<b>3.2. Responsibility for the revision of this instruction</b>		
The QA representative is responsible for checking this instruction regularly to make sure it is up to date and for revising it if necessary. He must release a new version at least every two years.		



<b>[Company] Change control procedures</b>		Page/pages x of y
Document number: [Enter document no.]	Version: [Enter version no.]	valid from: <b>[Enter date]</b> valid to: <b>[Enter date]</b>
<p style="text-align: center;"><b>4. Procedure</b></p> <p><b>4.1. Basic principles</b></p> <p><b>4.1.1.</b> GMP or approval-relevant changes must only be implemented if they have been previously requested in writing and authorized.</p> <p><b>4.1.2.</b> Trials are also subject to this procedure.</p> <p><b>4.1.3.</b> Deviations are not subject to this procedure, but to operating instruction [enter doc. no. /version no.] "Handling deviations".</p> <p><b>4.1.4.</b> Changes can be requested by any staff member using the form in Appendix 1.</p> <p><b>4.1.5.</b> Changes of which the grade is debatable or unclear must also be requested using this procedure.</p> <p><b>4.2. Implementation of change control procedures</b></p> <p><b>4.2.1.</b> Forms for change control procedure are issued by the QA department. If a new form is issued, a change number is automatically allocated to the change procedure by the change database and is entered on the form.</p> <p><b>4.2.2.</b> The applicant should specify the object of the change and the significant reasons and circumstances of the change in no. 1 on the change request. He should then sign and date it.</p> <p><b>4.2.3.</b> The heads of area affected by the change should have the opportunity to give their opinion on the intended change, to identify any risks and to suggest necessary measures and schedules. In any case, they should be acquainted with the planned change. This is documented in no. 2 on the change request.</p> <p><b>4.2.4.</b> The QA representative transfers the data required to identify the procedure into the change control database.</p> <p><b>4.2.5.</b> The members of the CCC jointly carry out a risk analysis of the change request under no. 3.1, classify the change under no. 3.2 and give their decision to authorize or reject the change application under no. 3.3. Authorization may be associated with a time scale. The applicant and his head of area are informed of the decision via a copy of the completed change request.</p> <p><b>4.2.6.</b> A decision by the change control committee in accordance with 4.2.5 may only be made if all the information and documents relevant to the decision are submitted. If necessary, the request may be returned to the applicant for completion.</p> <p><b>4.2.7.</b> If the change is authorized, the CCC can establish a measures plan in no. 3.4 of the change request (tasks, responsibilities, schedule). This must be completed and authorized for the change procedure to be completed.</p> <p><b>4.2.8.</b> Those responsible in accordance with the measures plan shall each receive a copy of section 3.4 and shall inform the QA representative when the established measures have been completed.</p>		

[Company] Change control procedures		Page/pages x of y
Document number: [Enter document no.]	Version: [Enter version no.]	valid from: [Enter date] valid to: [Enter date]
<p><b>4.2.9.</b> The QA representative shall collect all the completed measures plans, check them for successful completion of each task and include them with the original change request. The completed change request is archived and the result and date of the completion is entered in the change database.</p> <p><b>4.2.10.</b> In simple cases, in which the applicant can implement the change himself without requiring any scheduling, an electronic copy of the request may be distributed to the CCC via the internal e-mail system instead of at a meeting (circulation procedure). Each CCC member then gives his written vote regarding the change request via e-mail with electronic signature. The change request and electronic voting from the CCC member are to be archived in accordance with chapter 4.3. If there is no unanimous decision, the QA representative calls a meeting about the request.</p> <p><b>4.3. Documentation</b></p> <p><b>4.3.1.</b> The procedure in accordance with chapter 4.2 must be documented on the “change request” form in Appendix 1.</p> <p><b>4.3.2.</b> If necessary, documents relevant to the decision should be added to the change request.</p> <p><b>4.3.3.</b> The change request and documents relevant to the decision must be kept indefinitely in the “quality assurance” area of the department.</p> <p><b>4.3.4.</b> If necessary for capacity reasons, the paper copy of the change request and its associated documents may be replaced with an electronic archive file.</p> <p><b>4.4. Deviation from the procedure</b></p> <p><b>4.4.1.</b> It is permissible to deviate from the regulations in chapter 4.2 only if: an immediate change is urgently required for operational or staff safety or an immediate change has considerable significance for the unit, the need for it was not foreseeable and it was not possible to comply with the formal procedure in chapter 4.2 in the time available.</p> <p><b>4.4.2.</b> In the cases in chapter 4.4.1, the consent of the responsible head of area or his representative should be sought before the change is implemented.</p> <p><b>4.4.3.</b> Once the change has been implemented, the procedure in chapter 4.2 must be followed at the earliest opportunity.</p>		
<b>5. Appendices</b>		
Appendix 1: change request form		

## Annexe 2: PROCÉDURE GÉNÉRALE DE GESTION DES MODIFICATIONS



**Annexe 3: MATRICE DE SÉLECTION DE DÉPARTEMENT POUR  
L'ÉVALUATION DU CONTRÔLE DES CHANGEMENTS:**

Type de Change Control	Initiateur	Assurance Qualité	Control Qualité	Service microbiologie	Affaires réglementaires	PDL	Production	Service Ingénierie	Validation	Planification	Magasin	Service Médicale	Stabilité	Sécurité et environnement	IT
Modification des paramètres de processus/ Contrôle	A	A			A	A	A		A						
MI/MPR/BPR	A	A	A		A	A	A								
PO/PI	A	A	A		A	A	A			A	A				
MP et AC	A	A	A		A	A	A		A	A	A	A			
Etiquetage	A	A	A		A	A	A			A	A	A			
Nouveaux équipements	A	A			A	A	A	A	A						
Arrêt de produit/équipement	A	A			A	A	A	A	A						
Taille du lot	A	A			A	A	A		A	A					
Nouveau produit/Molécule	A	A	A	A	A	A	A		A				A		
Transfert de site	A	A	A		A	A			A	A					
Utilitaires/Équipement	A	A		A				A	A						
L'aménagement des installations	A	A		A	A			A	A						
Vendeur	A	A	A		A	A						A			
RM	A	A	A	A	A	A						A			
Durée de validité	A	A	A		A	A	A								
Composition	A	A			A	A	A								
Artwork/Nouveau pack	A	A	A		A	A	A						A		
Modifications du système informatique	A	A	A				A	A	A		A		A		A
Méthode d'essai analytique	A	A	A	A	A				A				A		
Changement d'équipement	A	A			A	A	A	A	A						
Changement de processus fournisseur	A	A													
Procédures de nettoyage	A	A		A											
Procédures d'échantillonnage	A	A		A							A				
Dangers	A	A												A	
Surveillance de l'environnement	A	A												A	
CQ/Instruments	A	A		A											
Zone de stockage du matériel	A	A					A				A				

**Annexe 4: LISTE DE CONTRÔLE POUR L'ÉVALUATION DE L'IMPACT DES  
CHANGEMENTS:**

<b>Catégorie</b>	<b>Evaluation à faire</b>	<b>Status</b>
<b>A</b>	<b>Transfert de site</b>	
1	Disponibilité d'équipements identiques	
2	VMP / Qualification d'installations / Qualification d'équipements/utilités critiques	
3	Si la taille du lot a été modifiée	
4	Validation du processus	
5	Validation du nettoyage	
6	Transfert de méthode analytique/ transfert de technologie de fabrication	
7	Etude de stabilité	
8	Révision MF/MBR	
9	Disponibilité de la licence de fabrication	
10	Approbation réglementaire	
11	Adéquation des ressources en termes de main-d'œuvre et d'infrastructure	
<b>B</b>	<b>Nouveau produit / Molécule</b>	
1	Disponibilité de l'approbation réglementaire	
2	Qualification du fournisseur	
3	Inclusion d'un fournisseur dans la liste des fournisseurs approuvés	
4	Etude de stabilité	
5	Approbation de la formule principale et instruction de fabrication	
6	Approbation PO (commande d'emballage) et PI (instruction d'emballage)	
7	Validation du processus	
8	Disponibilité du rapport sur la mise à l'échelle	
9	Disponibilité du rapport de suivi du lot de test/du lot d'exposition	
10	Validation du nettoyage	
11	Adéquation des ressources en termes de ressources humaines et de besoins en infrastructures	
12	Impact sur les problèmes de contamination / rétention	
13	Formulaire d'évaluation d'une nouvelle molécule	
14	Vérification / validation du développement de méthodes d'essais analytiques	
<b>C</b>	<b>Nouvel équipement</b>	
1	Équipement identique	
2	Qualification de conception	

3	Qualification d'installation	
4	Utilitaires requis	
5	Qualification opérationnelle	
6	Qualification de performance	
7	SOP de fonctionnement et de nettoyage	
8	Validation du nettoyage	
9	Validation du processus	
10	Révision des MI/PI	
11	SOP de maintenance préventive	
12	SOP d'étalonnage	
13	Études de stabilité	
14	Équivalence des équipements	
15	L'approbation réglementaire	
16	Mise à jour de l'inventaire des équipements / calendrier de requalification	
17	Mise à jour dans le calendrier d'étalonnage	
18	Mise à jour du calendrier de maintenance préventive	
19	Carnet d'équipement	
20	SOP de stérilisation	
21	Mise à jour des équipements	
22	Mise à jour la matrice de validation	
23	Microbiologie	
24	Formation spécial	
25	Ressources spécialisées	
26	Révision des schémas d'ingénierie conformes à l'exécution	
<b>D</b>	<b>Changement de composition</b>	
1	Validation du processus	
2	Étude de stabilité	
3	L'approbation réglementaire	
4	Révision de FO/MI	
5	Validation du nettoyage	
6	Approbation du client	
7	Changement de MBR, PBR, PI, MI	
<b>E</b>	<b>Changement d'installation / Aménagement</b>	
1	Y a-t-il un changement de disposition ?	

	2	Contrôle environnemental selon spécification (HVAC)	
	3	Qualification de zone / Requalification	
	4	Problèmes de contamination / contamination croisée	
	5	Formation spécial	
	6	Impact sur les ressources disponibles	
	7	Approbation de l'organisme de réglementation	
	8	Révision des schémas d'ingénierie conformes à l'exécution	
<b>F</b>		<b>Changement d'équipement</b>	
	1	Équivalence des équipements	
	2	Exigences de l'utilitaire	
	3	Qualification supplémentaire ou IQ/OQ/PQ	
	4	Validation du processus	
	5	Validation du nettoyage	
	6	Révision des MI/PI	
	7	Études de stabilité	
	8	L'approbation réglementaire	
	9	Mise à jour de l'inventaire des équipements/calendrier RQ	
	10	Mise à jour dans le calendrier d'étalonnage	
	11	Mise à jour du calendrier de maintenance préventive	
	12	Journal d'utilisation de l'équipement / enregistrement de l'historique	
	13	Révision des schémas d'ingénierie conformes à l'exécution	
<b>G</b>		<b>Modification des paramètres de processus ou de contrôle</b>	
	1	Révision de MI/MBR/PI/MPR	
	2	Approbation du client	
	3	Validation du nettoyage	
	4	Validation du processus	
	5	Révision du cahier des charges	
	6	Études de stabilité	
	7	L'approbation réglementaire	
	8	Impact sur l'instrument de contrôle/surveillance	
<b>H</b>		<b>Modification de la taille du lot</b>	
	1	Révision de MF et MI ou PI ou MPR	
	2	Validation des processus	
	3	Validation du nettoyage	

	4	Etude de stabilité	
	5	Approbation du client	
	6	L'approbation réglementaire	
	7	Etat de la conception et de la qualification des équipements	
<b>I</b>		<b>Changement d'équipement utilitaire</b>	
	1	Qualification supplémentaire ou IQ/OQ/PQ	
	2	Révision de la SOP	
	3	Révision des MI/PI	
	4	Révision des SOP de maintenance préventive	
	5	Mise à jour dans l'inventaire des équipements / calendrier RQ	
	6	Mise à jour dans le calendrier d'étalonnage	
	7	Mise à jour du calendrier de maintenance préventive	
	8	Révision des schémas d'ingénierie conformes à l'exécution	
<b>J</b>		<b>Modification de la méthode d'essai</b>	
	1	Disponibilité de STP	
	2	Disponibilité de la spécification	
	3	Validation de la méthode analytique	
	4	Qualification aux instruments	
	5	Transfert de technologie analytique	
<b>K</b>		<b>Changement de matière première</b>	
	1	Révision de FO/MI	
	2	Révision des spécifications Matières premières	
	3	Révision des spécifications Produit fini	
	4	Identification des stocks affectés pour HOLD	
	5	Identification des stocks affectés pour rejet	
	6	Qualification du fournisseur	
	7	Validation du processus	
	8	Etude de stabilité	
	9	Disponibilité de l'approbation réglementaire	
	10	Approbation du client	
<b>L</b>		<b>Changement d'illustration/matériel d'emballage/changement d'étiquetage</b>	
	1	Révision des PO/PI	
	2	Révision des Artworks	
	3	Révision des spécifications d'emballage	



4	L'approbation réglementaire	
5	Identification des stocks concernés pour « HOLD » et blocage du code existant pour une commande ultérieure	
6	Destruction des négatifs/plaques côté vendeur	
7	Agrément de commercialisation	
8	Identification des stocks concernés pour le « Rejet »	
9	Etudes de stabilité	
<b>M</b>	<b>Changement de fournisseur</b>	
1	Spécifications et STP de la matière première	
2	Transfert de méthode, si nécessaire	
3	Qualification du fournisseur	
4	Inclusion du fournisseur non approuvé, liste des fournisseurs	
5	Etude de stabilité	
6	Disponibilité de l'Approbation réglementaire	
7	Validation du processus	
8	Révision de FO/MI ou PO/PI	
9	Approbation du client	
<b>N</b>	<b>Modification de la durée de validité</b>	
1	L'approbation réglementaire	
2	Etude de stabilité	
3	Révision FO/MI, PO/PI	
4	Changement de spécification	
5	Approbation du client	
<b>O</b>	<b>Modification de document (Spécification/STP/SOP/Protocole)</b>	
1	Révision de documents	
2	L'approbation réglementaire	
3	Formation	
<b>P</b>	<b>Agence de réglementation</b>	
1	Toute exigence de l'organisme de réglementation	
<b>Q</b>	<b>Arrêt de produit/équipement existant</b>	
1	Mise à jour de la matrice de validation de nettoyage	
2	Récupération des copies opérationnelles des FO/MI, PO/PI	
3	Récupération des copies opérationnelles des SOP	

	4 Mettre à jour le calendrier d'étalonnage, le calendrier PM, le calendrier PM, le calendrier RQ, la liste d'inventaire	
<b>R</b>	<b>Problèmes personnels et généraux</b>	
	1 Exigence du client	
	2 Exigence de commercialisation	
<b>S</b>	<b>Système informatique GxP</b>	
	1 Changement de système informatique GxP	
	2 Modification des composants de l'infrastructure	
	3 Qualification supplémentaire ou IQ/OQ/PQ	
	4 Révision de la SOP	
<b>T</b>	<b>Introduction d'une nouvelle présentation du produit</b>	
	1 Préparation PO/PI	
	2 Traitement des Artworks	



---

*Références  
bibliographiques*

---



[1] . Historique du secteur [En ligne]. AMIP I Historique du secteur. [Consulté le 31/03/2020]  
Disponible sur : <http://www.amip.ma/fr/historique-du-secteur>.

[2] L'industrie pharmaceutique en chiffres [En ligne]. FMIIP. [Consulté le 19/07/2021]  
<https://fmiip.org/evolution-du-marche-pharmaceutique/#industrie-pharmaceutique-en-chiffres>

[3] Etude sur la concurrentiabilité du secteur de l'industrie pharmaceutique [Consulté le 19/04/2021] [https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/concurentiabilite\(1\).pdf](https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/concurentiabilite(1).pdf)

[4] Loi N° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.[Consulté le 19/07/2020]

[5] Décret n° 2-07-1064 du 5 rejev 1429 (9 juillet 2008) relatif à l'exercice de la pharmacie, à la création et à l'ouverture des officines et des établissements pharmaceutiques [Consulté le 19/07/2020].

[6] Guide des procédures administratives relatives à la délivrance des autorisations d'exercice de la pharmacie et d'ouverture des officines de pharmacie et des établissements pharmaceutiques, Edition 2008 [Consulté le 19/04/2021].

[7] The Common Technical Document <https://www.ich.org/page/ctd> [Consulté le 19/04/2021].

[8] Circulaire 15 DMP/00 du 23-02-2016 [Consulté le 19/04/2021].

[9] Chaloner-Larsson, Gillian, Anderson, Roger, Egan, Anik, Da Fonseca Costa Filho, Manoel Antonio, Gomez Herrera, Jorge F. et al. (1997). Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) / Gillian Chaloner-Larsson, Roger Anderson, Anik Egan; en collaboration avec Manoel Antonio da Fonseca Costa Filho, Jorg F. Gomez Herrera. Organisation mondiale de la Santé. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68527> [Consulté le 19/04/2021].

[10] Valérie Delahaye-Guillocheau, Catherine Baude, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, Bonnes pratiques de fabrication, Bulletin officiel No 2015/12 bis février 2016 [Consulté le 01/02/2021].

[https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bpf\\_de\\_anism.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bpf_de_anism.pdf)

[11] Bonnes pratiques de fabrication: Direction du médicament et de la pharmacie Ministère de la santé BPF service du suivi du secteur inspection de la pharmacie N° versions: V1.0.0 [Consulté le 19/04/2021].

[12] Reham M. Haleem a,\*Maissa Y. Salem b, Faten A. Fatahallah a,Laila E. Abdelfattah c « Quality in the pharmaceutical industry - A literature review ». [dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2013.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.11.004) Saudi Pharmaceutical Journal (2015) 23, 463–469.

[13] Axess Qualité. Qualité [en ligne - Consulté le 20/07/2021] Disponible sur <http://www.axess-qualite.fr/qualite.html> .

[14] ISO 9000:2015(fr) Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire Quality management systems — Fundamentals and vocabulary <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr> [Consulté le 20/07/2021].

[15] Dictionnaire français Larousse [En ligne] Disponible sur <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/client/16519?q=client#16385>

[16] ISO 9004:2000 Systèmes de management de la qualité — Lignes directrices pour l'amélioration des performances <https://www.iso.org/fr/standard/28692.html> [Consulté le 20/07/2021].

[17] Lawrence X. Yu\*, Michael Kopcha Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Silver Spring, MD 20993, United States. The future of pharmaceutical quality and the path to get there, 12 June 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.039> 0378-5173/Published by Elsevier B.V.

[18] Pharmaceutical Quality System Q10, International Conference On Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Current Step 4 version dated 4 June 2008.

[19] Enjeux stratégiques et besoin en information de l'entreprise, SERVICE DE COORDINATION À L'INTELLIGENCE ÉCONOMIQUE, Juillet 2010. [Consulté le 20/07/2021].

[20] Qualité pharmaceutique; Sécuriser le parcours de soins du patient. LES CAHIERS N° 15 de l'ordre national des pharmaciens - Septembre 2019.[Consulté le 21/07/2021].

[21] Organisation internationale de normalisation - About us <https://www.iso.org/fr/about-us.html> [Consulté le 21/07/2021].

[22] Organisation internationale de normalisation; Principes de management de la qualité. ISO, 2016 [Consulté le 21/07/2021].

[23] Organisation internationale de normalisation; Passer d'ISO 9001: 2008 à l'ISO 9001: 2015 [Consulté le 21/07/2021].

[24] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use mission <https://www.ich.org/page/mission> [Consulté le 21/07/2021].

[25] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use mission <https://www.ich.org/page/ich-guidelines> [Consulté le 21/07/2021].

[26] PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT Q8(R2), International Conference On Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Current Step 4 version dated August 2009.

[27] Lan Zhang, Shirui Mao \* Shenyang Pharmaceutical University, No.103, Wenhua Road, Shenyang 110016, China. Application of quality by design in the current drug development <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajps.2016.07.006>.

[28] Guidance for Industry Q9 Quality Risk Management, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) June 2006,ICH.

[29] Riccardo Deidda, Serena Orlandini, Philippe Hubert,Cedric Hubert: isk-based approach for method development in pharmaceutical quality control context: A critical review <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.07.050>

[30] QUALITY RISK MANAGEMENT Q9, International Conference On Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Current Step 4 version dated 9 November 2005.

[31] ISO 31000:2018(fr) Management du risque — Lignes directrices <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:31000:ed-2:v1:fr> [Consulté le 24/07/2021].

[32] Lawrence X. Yu\*, Michael Kopcha. The future of pharmaceutical quality and the path to get there. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Silver Spring, MD 20993, United States Available online 12 June 2017 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.039>

[33] Erika Westfält, Susanna Johannesson. Management Control Systems - A study of the re-regulation in Apoteket AB. Bachelor Thesis in Business Economics Management Control. Spring term 2011.

[34] Jean MARGERAND, Florence GILLET-GOINARD. Manager la qualité pour la première fois CONSEILS PRATIQUES Diagnostic, plan d'action, certification ISO 9001, 2016. Code éditeur : G53494 • ISBN : 2-7.

[35] Yves Roché (Membre titulaire de l'Académie nationale de Pharmacie), Les nouveaux concepts de gestion de la qualité pharmaceutique ICH Q8, Q9 et Q10 Aspects théoriques des nouveaux concepts de gestion de la qualité ICH Q8 Q9 et Q10 : vers un référentiel universel 2 mars 2011.

[36] Andrea Costigliola, Filipe A. P. Ataíde, Susana M. Vieira, João M. C. Sousa. Simulation Model of a Quality Control Laboratory in Pharmaceutical Industry. 2017, IFAC (International Federation of Automatic Control) Hosting by Elsevier Ltd. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ifacol.2017.08.1582>.

[37] Haleem, R.M., Salem, M.Y., Fatahallah, F.A., Abdelfattah, L.E., Quality in the Pharmaceutical Industry- A Literature Review, Saudi Pharmaceutical Journal (2013), doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2013.11.004>.

- [38] Lawrence X. Yu. Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control. *Pharmaceutical Research*, Vol. 25, No. 4, April 2008\_DOI: 10.1007/s11095-007-9511-1.
- [39] Emanuele Tomba, Pierantonio Facco, Fabrizio Bezzo, Massimiliano Barolo. Latent variable modeling to assist the implementation of Quality-by-Design paradigms in pharmaceutical development and manufacturing: A review. *International Journal of Pharmaceutics* (2013) <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.08.074>
- [40] KELLY WALDRON, EMMA RAMNARINE, and JEFFREY HARTMAN. 2015/2016 Quality Risk Management Benchmarking Survey. Downloaded from [journal.pda.org](http://journal.pda.org) on December 27, 2017. doi: 10.5731/pdajpst.2017.007526
- [41] Kevin O'Donnell, Anne Greene, Michael Zwickovits, et al. Quality Risk Management: Putting GMP Controls First. *PDA J Pharm Sci and Tech* 2012, 66 243-261. Access the most recent version at doi:10.5731/pdajpst.2012.00859
- [42] PUTMAN, V. L., & PAULUS, P. B. (2009). Brainstorming, Brainstorming Rules and Decision Making. *The Journal of Creative Behavior*, 43(1), 29–40. <https://doi.org/10.1002/j.2162-6057.2009.tb01304.x>
- [43] Tatlalou Salma (Thèse N° 26 - 2019). La gestion des risques en pratique: application de la méthode AMDEC sur le circuit de stérilisation du dispositif médical réutilisable aux urgences de l'hôpital IBN SINA du CHU Rabat.
- [44] C. Chouaid et A. Vergnenègre. Les outils de l'évaluation des soins. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 3S47-3S60. Doi : 10.1019/200530198.
- [45] Luca Liliana 2016 IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng. 161 012099. A new model of Ishikawa diagram for quality assessment. *Materials Science and Engineering* 161 (2016) 012099 doi:10.1088/1757-899X/161/1/012099.
- [46] Abraham Grosfeld-Nir , Boaz Ronen & Nir Kozlovsky (2007) The Pareto



managerial principle: when does it apply?, *International Journal of Production Research*, 45:10, 2317-2325, DOI: 10.1080/00207540600818203.

[47] Habib Hadj-Mabrouk, Besma Harguem. *Méthode originale d'Analyse Préliminaire des Risques. Gestion des risques naturels, technologiques et sanitaires*, Cépaduès, pp.1-20, 2014, ISBN: 9782364931596. (hal-02422894).

[48] *Analyse Préliminaire des Risques / Dangers* [Consulté le 25/07/2021].  
<https://www.previnfo.net/sections.php?op=viewarticle&artid=39>.

[49] M. Boule, S. Lachapelle, L. Collin-Le'vesque, E'. Demers, C. Nguyen, D. Lebel, P. Bonnabry, J.-F. Bussièrès. *Approche commentée par étape pour réaliser une AMDEC dans le cadre du circuit du médicament* 31 mai 2018. <https://doi.org/10.1016/j.phclin.2018.05.007>.

[50] Mr Frédéric GILLE, *Maîtrise des Risques, Master 2 Management de la Qualité* 2011.

[51] Julien Di Giulio. *Le management de la qualité, de la sécurité et de l'environnement (QSE). Gestion et management*. 2011.<dumas-00647008>. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00647008>.

[52] Miguel Angel de la O Herrera, Aderval Severino Luna, Antonio Carlos Augusto da Costa, Elezer Monte Blanco Lemes. *A structural approach to the HAZOP e Hazard and operability technique in the biopharmaceutical industry*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jlp.2015.03.002>.

[53] Kateryna Zupanets, Nataliya Bezugla, Olha Tarasenko, Anastasiia Komarova. *HACCP as a risk management tool for ensuring biosamples quality*. 25 September 2020. <https://doi.org/10.1007/s00769-020-01448-2>.

[54] Manjeet Kharub, Shah Limon, Rajiv Kumar Sharma, "The application of quality tools in effective implementation of HACCP: an empirical study of food and pharmaceutical industries", *International Journal of Quality & Reliability Management*, <https://doi.org/10.1108/IJQRM-11-2017-0236>.

[55] World Health Organization, WHO Technical Report Series, No. 908, 2003. Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals.

[56] P.K. Marhavidas, D. Koulouriotis, V. Gemeni. Risk analysis and assessment methodologies in the work sites: On a review, classification and comparative study of the scientific literature of the period 2000-2009. doi:10.1016/j.jlp.2011.03.004.

[57] Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations. September 2006 Pharmaceutical CGMPs. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

[58] Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations - A Risk-Based Approach to  
liveryMonitoring August 2013 Procedural  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

[59] Bernadette Doyle, ICH Q10 and Change Management: Enabling Quality Improvement 2010 .Global Manufacturing and Supply GlaxoSmithKline.

[60] Bo Liu, Huihui Sun, Yun Li & Kewei Tan. RESEARCH ON EFFECTIVENESS EVALUATION OF QUALITY MANAGEMENT SYSTEM IN PHARMACEUTICAL COMPANIES. DOI: <https://doi.org/10.29121/ijrsm.v7.i12.2020.2>.

[61] Amirreza Hosseinzadeh, Alireza Yektadoost, Hamidreza Hozouri, Rassoul Dinarvand, Abbas Kebriaeezadeh. Quality Assurance Status in Iranian Pharmaceutical Industry: A Survey. Journal of Pharmacoeconomics and Pharmaceutical Management 2015; 1(1): 14-21.

[62] R.P. VARTAK and G.R. BHAGURE. Quality Risk Management in Pharmaceutical Industry-A Overview. Asian Journal of Chemistry; Vol. 24, No. 12 (2012), 5576-5578.

[63] Sharma D, Sharma V. REGULATORY ASPECT OF PHARMACEUTICAL CHANGE CONTROL SYSTEM. Journal of Drug Delivery & Therapeutics; 2011, 1(1): 24-31 Available online at <http://jddtonline.info>.

[64] FERNANDES F, PANDE SUBHASH, MURTY P N.CHANGE CONTROL SYSTEM IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY IN THE LEAN THINKING CONCEPT.Journal of Clinical and Diagnostic Research [serial online] 2009 June [cited: 2009 June 1]; 3:1591-1595.

[65] Katarina Pavlović, Vojislav Božanić. Lean and Six Sigma Concepts – Application in Pharmaceutical Industry. May 19th 2010 Center for Quality, Faculty of Mechanical Engineering, University of Kragujevac.

[66] Surendra K. Bansal, Thomas Layloff, Ernest D. Bush, Marta Hamilton,Edward A. Hankinson, John S. Landy, Stephen Lowes, Moheb M. Nasr, Paul A. St. Jean, and Vinod P. Shah. Qualification of Analytical Instruments for Use in the Pharmaceutical Industry: A Scientific Approach. AAPS PharmSciTech 2004; 5 (1) Article 22 <http://www.aapspharmscitech.org>.

[67] Simon G. Turner. Pharmaceutical Engineering Change Control Second Edition 2004. International Standard Book Number 0-8493-2061-5.

[68] S. Bhandari and \*A\*A.Baldi Department of Quality Assurance, I.S.F. College of Pharmacy, Moga, Punjab – 142001. TOTAL QUALITY MANAGEMENT OF PHARMACEUTICALS: RECENT APPROACHES AND ADVANCEMENTS. Ashish et al., ARPB, 2014; Vol 4 (II).

[69] TIMOTHY W. THEISEN AND COLIN J. NEILL The Pennsylvania State University. FDA Regulations and Auditing Practices for Software Suppliers at a Pharmaceutical Manufacturer. SQP VOL. 6, NO. 4/© 2004, ASQ.

[70] Y. Bouwman-Boer et al. (eds.), Practical Pharmaceutics, Pharmaceutical Quality Systems DOI 10.1007/978-3-319-15814-3\_35, KNMP and Springer International Publishing Switzerland 2015.

[71] Razika Sennoun. Relations de l'ICH Q10 "Système qualité pharmaceutique" avec les standards ISO, les GMP et son application chez SGS Life Science Services. Sciences pharmaceutiques. 2012. fahal-01734446ff.

[72] Jamwal, U., Panchal, D. and Kumar, A. (2017) 'Change management in the Indian pharmaceutical industry: a case study', *Int. J. Logistics Systems and Management*, Vol. 27, No. 3, pp.380–394.

[73] Chung Yeh and Yu-Tang Lee. Change Control of Key Capability Factors in Product Research and Development Vol. 13, No. 1 (2016) 1650004 (16 pages) DOI: 10.1142/S0219877016500048.

[74] Angelos Stasis, Jennifer Whyte, Ross Dentten. A Critical Examination of Change Control Processes. Published by Elsevier B.V. [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)  
doi: 10.1016/j.procir.2013.07.053.

[75] Bojana Koteska and Anastas Mishev. Change Management and Version Control of Scientific Applications. *International Journal of Computer Science & Information Technology (IJCSIT)* Vol 6, No 2, April 2014. DOI:10.5121/ijcsit.2014.6211.

[76] Michael R. Darby, Lynne G. Zucker. "Change or die: The adoption of biotechnology in the Japanese and U.S. pharmaceutical industries" In *Comparative Studies of Technological Evolution*. Published online: 08 Mar 2015; 85-125. [http://dx.doi.org/10.1016/S0737-1071\(01\)01005-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0737-1071(01)01005-8).

[77] Huma Ali, Nitin Gonjare and Menino D'souza. Change Management in Pharmaceuticals: The most critical element of Quality Management System. Huma Ali et al. / *Journal of Pharmacy Research* 2012,5(7),3706-3708

[78] VIGNESH M, GANESH G. N. K. URRENT STATUS, challenges and preventive strategies to overcome data integrity issues in the pharmaceutical industry.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.22159/ijap.2020v12i6.38987>.

[79] David M. Stephon. Designing the Perfect Change Control System. Institute of Validation Technology.

- [80] Kushare S, Darekar A, Saudagar R, Quality Assurance and Quality Management in Pharmaceutical Science and Pharmaceutical Industry, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019; 9(2-s):537-542 <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v9i2-s.2462>.
- [81] Joymalya Bhattacharya, Quality Risk Management –Understanding and Control the Risk in Pharmaceutical Manufacturing Industry. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention* ISSN (Online): 2319 – 6718, ISSN (Print): 2319 – 670X [www.ijpsi.org](http://www.ijpsi.org) || Volume 4 Issue 1|| January 2015 || PP.29-41.
- [82] Darius N. Lakdawalla. Economics of the Pharmaceutical Industry. *Journal of Economic Literature* 2018, 56(2), 397–449 <https://doi.org/10.1257/jel.20161327>.
- [83] M. Cockburn, The Changing Structure Of The Pharmaceutical Industry. DOI 10.1377/hlthaff.23.1.10. 2004 Project HOPE–The People-to-People Health Foundation, Inc.
- [84] Mark Schweitzer, Matthias Pohl, Melissa Hanna-Brown, Phil Nethercote, Phil Borman, Gordon Hansen, Kevin Smith (Cephalon), Jaqueline Larew. Implications and Opportunities of Applying QbD Principles to Analytical Measurements Feb 2, 2010.
- [85] Mohammed ATTI, Les bonnes pratiques de fabrication au sein de l’industrie pharmaceutique marocaine : le Dossier de lot et la procédure de libération de lot. Thèse N°14, année 2013 UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI.
- [86] Circulaire N° 148/19/DMP/00 Demande de modification d’autorisation de mise sur le marché, 19 Juin 2019.
- [87] Aurélie SCHUMACHER. Suivi et amélioration du système de gestion des modifications ( Change Control): exemple d’un laboratoire pharmaceutique de production à façon.UNIVERSITE HENRI POINCARÉ--NANCY 1-2010.
- [88] CHERKAOUI, Ouafae. Analyse critique de la législation pharmaceutique au Maroc à la lumière de la promulgation de la loi n°17-04. 2008 <http://hdl.handle.net/123456789/14501>

[89] Lucie RABAUD. thèse N° 24 Application de l'ICH Q9 « Quality Risk Management » au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés sur un site de façonnage pharmaceutique : conception et mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés, UNIVERSITE DE NANTES 23 Juin 2008.

[90] Dal Molin S. "Les modifications liées aux matières premières et aux articles de conditionnement" STP PHARMA PRATIQUES, n°6, volume 13, 2003  
Novembre/Décembre: 430---433.

[91] SOUDANT-DEPELCHIN Catherine. Thèse année 2012 "La gestion des déviations qualité sur un site de production pharmaceutique". U.F.R. De Medecine et de Pharmacie De ROUEN.

[92] LOKESH M. S., N. VISHAL GUPTA. QUALITY MANAGEMENT SYSTEM IN CHANGE CONTROL AT INDUSTRY LEVEL: AN OVERVIEW. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences ISSN- 0975-1491 Vol 7, Issue 5, 2015.

[93] Zakaria AL MOUBAKER. " La gestion des modifications dans une industrie pharmaceutique". Thèse N°: 58 année 2017, Faculté de Médecine et de Pharmacie-Rabat.

[94] Sarah GACEM. La gestion des modifications dans une industrie pharmaceutique "Change Control" 2012, Université Aboubekr BELKAID, Faculté de Médecine et de Pharmacie.

[95] D.E.E. Loveday. MANAGING CHANGE IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY R&D. Technouation, 3 (1955) 89-109 Elsevier Science Publishers B.V.. Amsterdam.

[96] Joachim Ermer and Phil Nethercote, Method Validation in Pharmaceutical Analysis. 2015 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Boschstr. 12, 69469 Weinheim, Germany.

[97] Kamal Biswas. Process Transformation for Better IT Service Delivery in the Pharmaceutical Industry, Journal GXP Compliance July 2007.

[98] Pharma Change Control, Strategies for Successful Company-Wide Implementation. The Executive Briefing Series from The Food & Drug Letter (ISSN 0362-6466).

- [99] Marine Daubé. D'ICH Q8 à Q10 : la maîtrise des changements dans un système de gestion de la qualité. Sciences pharmaceutiques. 2014. <dumas-01104900>.
- [100] Huiyi Cao, Srinivas Mushnoori, Barry Higgins, Chandrasekhar Kollipara, Adam Fermier, Douglas Hausner, Shantenu Jha, Ravendra Singh, Marianthi Ierapetritou and Rohit Ramachandran. Processes 2018, 6, 53; doi:10.3390/pr6050053.
- [101] Lawrence X. Yu, Gregory Amidon, Mansoor A. Khan, Stephen W. Hoag, James Polli, G. K. Raju and Janet Woodcock. Understanding Pharmaceutical Quality by Design. The AAPS Journal, Vol. 16, No. 4, July 2014 (# 2014) DOI: 10.1208/s12248-014-9598-3.
- [102] Filip Cvetanovski, Rubin Zareski. Regulatory Affairs in the pharmaceutical industry-insights. Macedonian pharmaceutical bulletin, 66 (2) 41 - 52 (2020) ISSN: UDC: 334.72:661.12]:35.077.2 DOI: 10.33320/maced.pharm.bull.2020.66.02.005.
- [103] Siham El Haimer. La maîtrise des changements dans un site de production pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2008. fihal-01732980ff
- [104] CHAGI VENKATESH and S.B.PURANIK. Importance of Self - Inspection in Pharmaceutical Industry as per Various Regulatory Guidelines. Biomedical & Pharmacology Journal Vol. 11(1), 387-390 (2018), <http://dx.doi.org/10.13005/bpj/1384>.
- [105] HIBON ORLANE. SYSTEMES INFORMATISES : REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE, VALIDATION EXEMPLE DE LA MISE EN PLACE D'UNE REVUE DE L'ETAT VALIDE D'UN SYSTEME INFORMATISE. Thèse octobre 2017 Université de Lille 2.
- [106] Virginie BARBIERO. LA MISE EN PLACE DES CHANGEMENTS AVEC IMPACT REGLEMENTAIRE SUR LES SITES DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE QUI COMMERCIALISENT DES MEDICAMENTS A TRAVERS LE MONDE. UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ANNEE : 2018.



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

### قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
أَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ



- < أن أراقب الله في مهنتي
- < أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- < أن أزول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- < أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- < أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- < لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 20

سنة: 2023

# نظام الجودة وإدارة التعديلات في صناعة الأدوية "ضبط التغيير"

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيدة ضياء الأزهري

المزداة في 04 شتنبر 1990 بمكناس

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: ضبط التغيير، إدارة التغيير، ICH Q10، ضمان الجودة، صناعة الأدوية.

## أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد ياسر بوسليمان أستاذ في تخصص علم السموم
مشرف	السيد جمال لمساوري أستاذ في تخصص الكيمياء العلاجية
عضو	السيد جواد الحارثي أستاذ في تخصص الكيمياء العلاجية
عضو	السيد سيدي ياسر العلوي أستاذ في تخصص الصيدلة الجالينوسية
عضو	السيد عدنان بن موسى أستاذ في تخصص الكيمياء العلاجية