

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 58

LA GESTION DES MODIFICATIONS
DANS UNE INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Zakaria AL MOUBAKER
Né le 29 Octobre 1991 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Modifications – Médicaments – BPF – AMM – Qualité.

JURY

| | |
|---|------------|
| Mr. M. DRAOUI Professeur de Chimie Analytique | PRESIDENT |
| Mr. Y. BENSOUDA Professeur de Pharmacie Galénique | RAPPORTEUR |
| Mme. M. AIT EL CADI Professeur de Toxicologie | JUGES |
| Mr. A. LAATIRIS Professeur de Pharmacie Galénique | |

بِسْمِ الْعَلِيِّ الْعَلِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنما أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

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



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

| | |
|--------------------------|---|
| Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i> |
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| Pr. SETTAF Abdellatif | pathologie Chirurgicale |

Novembre et Décembre 1985

| | |
|--------------------|-------------------------|
| Pr. BENSAID Younes | Pathologie Chirurgicale |
|--------------------|-------------------------|

Janvier, Février et Décembre 1987

| | |
|---------------------------|--------------------|
| Pr. CHAHED OUZZANI Houria | Gastro-Entérologie |
| Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

| | |
|---------------------------------|-----------------------|
| Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |

Décembre 1989

| | |
|---------------------|---|
| Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne – <u><i>Doyen de la FMPR</i></u> |
| Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika

Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –**Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie

Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima

Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Directeur HMI Med V*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR 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. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie

Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 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. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAB Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 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. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
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. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire



(mise en disponibilité)

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
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. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique



Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes

Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie



Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 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. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 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. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*

Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-ptysiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation

Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR 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
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie



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*

Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

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

***Enseignants Militaires**



AOÛT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

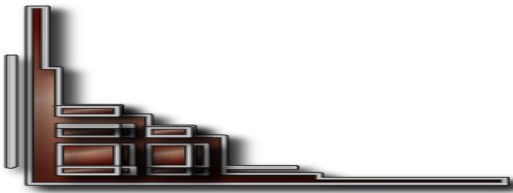
| | |
|---------------------------------|--|
| Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie – chimie |
| Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie – chimie |
| Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootéchnie |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| Pr. HAMZAOUI Laila | Biophysique |
| Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine | Biologie moléculaire |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| Pr. REDHA Ahlam | Chimie |
| Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





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

À mes chers parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

Vous avez été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.

Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

A mes deux sœurs

*J'espère avoir été à la hauteur de votre estime
et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que
j'ai pour vous.*

*Votre présence a toujours été un réel réconfort et a suscité beaucoup
d'espoir pour moi.*

Merci pour votre soutien et votre confiance en moi.

Que Dieu vous bénisse et vous accorde la santé,

La prospérité et une vie heureuse.

A mes confrères, consœurs

et

Collègues

*Qui font partie de ces personnes rares par leur gentillesse et leurs grands
cœurs.*

*Qu'elles trouvent ici, le témoignage de tout mon amour et toute ma
reconnaissance pour leur infatigable soutien.*

Je vous souhaite une vie pleine de réussite, de santé et de bonheur.

A mes amis d'enfance

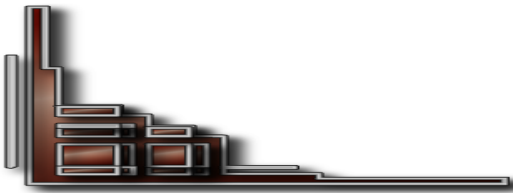
Vous partagerez toujours une partie de ma vie et de mon cœur.

Que Dieu vous procure tout le bonheur que vous méritez.

*Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble, de votre soutien et
de votre serviabilité.*



Remerciements



A notre maitre et directeur de thèse

Monsieur le professeur Yahya BENSOUDA

Professeur de Pharmacie Galénique à la Faculté de

Médecine et Pharmacie de Rabat

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous
guider à chaque étape de sa réalisation*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos
obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre aimabilité, et votre gentillesse
méritent toute admiration.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde
gratitude tout en vous témoignant notre respect*

Nous vous en sommes infiniment reconnaissants

A notre maitre et président de thèse

Monsieur le professeur Mustapha DRAOUI

*Professeur de Chimie Analytique à la Faculté de Médecine
et Pharmacie de Rabat*

*Vous avez bien voulu nous faire honneur en acceptant de présider le
juryb de cette thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un exemple à
suivre*

Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond respect

A notre maitre et juge de thèse

Madame la professeur Mina AITELCADI

Professeur de Toxicologie à la Faculté de Médecine et

Pharmacie de Rabat

*Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la
gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce
travail*

Nous ve remercions ce grand honneur que vous nous faites

*Veillez accepter, chère professeur, ce travail avec toute estime et haute
veneration*

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur colonel Abdelkader LAATIRIS

Professeur de Pharmacie Galénique à la Faculté de

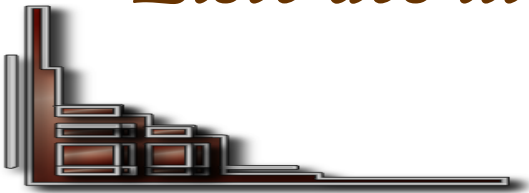
Médecine et Pharmacie de Rabat

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de
siéger parmi notre jury de thèse*

*Veillez accepter ce travail, en gage de notre grand respect et notre
profonde reconnaissance*



Liste des illustrations



Liste des abréviations

| | |
|--------------|--|
| AMDEC | : Analyse de modes de défaillances, leur effets et criticité |
| AMM | : Autorisation de mise sur le marché |
| AQ | : Assurance qualité |
| ARM | : Accord de reconnaissance mutuelle |
| ATC | : Anatomique, thérapeutique, chimique |
| BPF | : Bonnes pratiques de fabrication |
| CAPA | : Corrective action preventive action |
| CC | : Change control |
| CMA | : Critiquas material attributes |
| CPP | : Critical process parameters |
| CQA | : Critical quality attributes |
| CTD | : Common technical document |
| DDSP | : Direction départementale de sécurité publique |
| DH | : Dirham |
| DMP | : Direction du médicament et de la pharmacie |
| DPSA | : Dossier permanent de la substance active |
| EMA | : European medicine agency |
| EST | : Encéphalopathie spongiformes transmissibles |
| FDA | : Food and drug administration |
| FTA | : Fault tree analysis |
| GMP | : Good manufacturing practices |

| | |
|----------------|--|
| HAS | : Haute autorité de santé |
| HAZOP | : Hazard operability study |
| ICH | : International conference of harmonisation |
| IMANOR | : Institut marocain de normalisation |
| ISO | : International standard organisation |
| LD | : Ligne directrice |
| MP | : Matière première |
| MQ | : Manuel qualité |
| NDA | : New drugs administration |
| NTA | : Notice to applicants |
| OMS | : Organisation mondiale de la santé |
| PAS | : Prior approval supplement |
| PDCA | : Plan-Do-Check-Act |
| PQS | : Pharmaceutical quality system |
| PSUR | : Periodic safety update report |
| QbD | : Quality by design |
| QI | : Qualification d'installations |
| QQOQCCP | : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi |
| QRM | : Quality risk management |
| QTPP | : Quality target product profil |
| RPN | : Risk priority number |
| SMQ | : Système management qualité |
| SUPAC | : Scale-up post approval change |

TQM : Total quality management

UE-DTC : Union européenne- Document technique commun

VICH : Veterinary international conference of harmonisation

Liste des figures

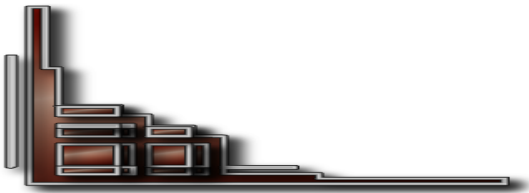
| | |
|---|----|
| Figure 1: Type de relation client-fournisseur..... | 10 |
| Figure 2: Les 8 principes de la qualité | 12 |
| Figure 3: Adéquation entre les exigences qualité/entreprise | 14 |
| Figure 4: Cycle SMQ basé sur des processus | 16 |
| Figure 5: Roue de Deming | 16 |
| Figure 6: Diagramme d'Ishikawa (5M)..... | 40 |
| Figure 7: Diagramme de Pareto (loi du 80-20) | 41 |
| Figure 8: Logigramme de gestion des modifications dans une industrie pharmaceutique | 43 |
| Figure 9: Méthodologie HAZOP | 48 |
| Figure 10: Arbre des défaillances | 49 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau I: Comparaison entre le format NTA et CTD de l'AMM..... | 21 |
| Tableau II: Classification des modifications selon les 5M | 29 |
| Tableau III: Impact des modifications sur l'AMM..... | 34 |
| Tableau IV: Types de modifications selon le référentiel américain | 34 |
| Tableau V: Impact des modifications sur la qualification et validation (selon les BPF).. | 35 |
| Tableau VI: Tableau QQQQCP | 39 |
| Tableau VII: Exemple d'un tableau de vote pondéré..... | 42 |
| Tableau VIII: Tableau de calcul du risque..... | 46 |
| Tableau IX: Tableau de calcul du RPN..... | 47 |
| Tableau X: Tableau d'analyse du risque processus | 48 |
| Tableau XI: Modifications explicites dans les BPF..... | 52 |
| Tableau XII: Modifications implicites dans les BPF..... | 53 |
| Tableau XIII: Application du système de gestion des changements tout au long du cycle de vie du produit..... | 55 |



Sommaire



| | |
|---|----|
| Introduction | 1 |
| Partie 1 : L'industrie pharmaceutique | 4 |
| I. Industrie pharmaceutique au Maroc. | 5 |
| 1. Présentation générale du marché..... | 5 |
| 2. Autorisation d'ouverture d'une industrie pharmaceutique. | 6 |
| 3. Conformité au dossier d'AMM..... | 8 |
| II. La qualité dans l'industrie pharmaceutique. | 8 |
| 1. International Organization for Standardization..... | 8 |
| 2. La qualité. | 9 |
| 3. Qu'est-ce qu'un client ?..... | 10 |
| 4. Système Management Qualité. | 11 |
| III. Assises réglementaires de la qualité..... | 18 |
| 1. Autorisation de mise sur le marché : AMM | 18 |
| 2. International Conference of Harmonisation. | 21 |
| 3. Bonnes pratiques de fabrication : BPF | 24 |
| Partie 2 : Maitrise des modifications dans une industrie pharmaceutique .. | 27 |
| I. Définition. | 28 |
| II. Classification des modifications. | 28 |
| 1. Selon l'impact | 28 |
| 2. Selon les 5M : | 29 |
| III. Etapes des modifications. | 29 |
| 1. Création de la demande de modification : | 29 |
| 2. Evaluation de la demande : | 29 |

| | | |
|-----|--|----|
| 3. | Suivi et clôture : | 30 |
| IV. | Acteurs des modifications : | 32 |
| 1. | Demandeur | 32 |
| 2. | Examineurs | 32 |
| 3. | Exécutants | 32 |
| 4. | Chef de projet | 32 |
| V. | Impact des modifications. | 33 |
| 1. | Impact entre l'organisme et les fournisseurs | 33 |
| 2. | Impact sur l'AMM | 33 |
| 3. | Impact sur la qualification et validation | 35 |
| 4. | Impact sur la documentation | 36 |
| 5. | Impact sur les contrôles physico-chimiques et microbiologiques | 37 |
| VI. | Outils qualité permettant la gestion des risques notamment celle des modifications : | 37 |
| 1. | Brainstorming : | 38 |
| 2. | QOOQCP : | 38 |
| 3. | 5M – Diagramme d'Ishikawa | 39 |
| 4. | Diagramme de Pareto : | 40 |
| 5. | Les 5 pourquoi : | 41 |
| 6. | Vote pondéré : | 42 |
| 7. | Le logigramme | 43 |
| 8. | Les 8 Do | 44 |
| 9. | Les 5S : | 44 |
| 10. | AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, leurs Effets et Criticité : | 45 |

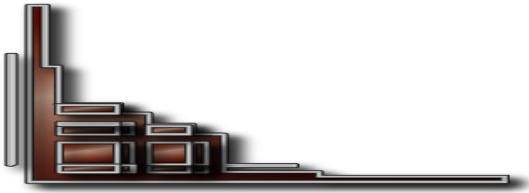
| | |
|--|-----|
| 11. Analyse des risques et de l'exploitabilité (HAZOP) : | 48 |
| 12. L'arbre de défaillance (FTA = Fault Tree Analysis) : | 49 |
| VII. La gestion des modifications dans les BPF. | 50 |
| VIII. La gestion des modifications selon l'ICH Q10. | 54 |
| IX. Traitement des modifications selon la directive européenne relative aux caractéristiques des différentes catégories de modifications : | 56 |
| 1. Modifications administratives : | 56 |
| 2. Modifications Qualitatives : | 57 |
| 3. Changements concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance : | 100 |
| Conclusion | 103 |

Résumé

Références



Introduction



L'industrie pharmaceutique est le secteur économique stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. C'est une des industries les plus rentables et importantes économiquement dans le monde ; cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et reste un important moteur de croissance de l'économie mondiale.

Cependant ; l'environnement dynamique où elle se situe la rend exposée à de nombreux défis uniques et à des règles de sécurité et de qualité de plus en plus strictes ce qui l'incite à user de diverses stratégies pour maintenir et accroître sa croissance économique.

Dans ce contexte, la production du médicament est soumise à de nombreuses exigences, notamment en matière de qualité. Celle-ci dépend des matières premières, de la validation des procédés qu'ils soient analytiques ou de fabrication ; qui reprend en détail chacune de ces étapes depuis l'origine des matières premières, leurs spécificités et leurs contrôles, jusqu'au conditionnement final.

La qualité est aussi garantie par les audits et les inspections de travail des affaires réglementaires pour s'assurer que les différentes exigences ont été respectées.

Lors du fonctionnement normal d'un établissement pharmaceutique, il arrive que des changements surviennent par rapport aux référentiels. Ces changements ou modifications peuvent avoir un impact direct ou indirect sur la qualité du produit. Il est donc nécessaire de les maîtriser et d'en faire l'évaluation à priori quelle que soit leur nature.


La direction doit être consciente de ces changements et doit donc prendre un rôle actif dans l'anticipation, la planification, et la mise en œuvre des modifications à travers des stratégies efficaces de change control.

Toute modification doit-en effet- être validée pour démontrer qu'elle n'a aucun impact sur la qualité, sécurité et efficacité du produit. Elle doit être documentée et soumise aux autorités de réglementation pour approbation. Le change control ou gestion des modifications est ainsi nécessaire pour s'assurer que ces modifications apportées soient conformes aux exigences juridiques et techniques.


Dans une première partie, nous allons présenter l'industrie pharmaceutique, définir la notion de qualité au sein d'un site de production, d'établir quels en sont les enjeux et d'effectuer un état des lieux des exigences réglementaires qui s'y appliquent. Après Avoir présenté les directives adaptées aux industries pharmaceutiques, notamment à travers la norme ISO, l'ICH, les BPF et les directives en vigueur adaptées au niveau international aussi qu'au niveau national.

Dans une seconde partie, le système de maîtrise des modifications indiqué dans la gestion de la qualité sera présenté. Le but sera d'expliquer son domaine d'application dans une industrie pharmaceutique, et pour des cas précis, le traitement des variations sera détaillé.

Les différentes étapes, les outils et les acteurs participant au processus de gestion des modifications seront aussi évoqués, ainsi que les outils de gestion utilisés.



*Partie 1 : L'industrie
pharmaceutique*



L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale. L'industrie pharmaceutique repose principalement sur la recherche-développement (R-D) de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers

Cette partie abordera l'ensemble de l'industrie pharmaceutique notamment par une présentation de l'industrie pharmaceutique marocaine à travers les exigences qualité d'une part et les exigences réglementaires d'une autre part.

I. Industrie pharmaceutique au Maroc.

Ce chapitre présente d'une façon succincte l'industrie pharmaceutique marocaine sur le plan réglementaire (autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique et conformité au dossier d'AMM)

1. Présentation générale du marché.

C'est dans les années soixante qu'est née l'industrie pharmaceutique marocaine et ce par la volonté politique des plus hautes instances de l'état.

En effet, au lendemain de l'indépendance, le Maroc importait encore la presque totalité des médicaments nécessaires à notre population et cela par l'intermédiaire de simples comptoirs commerciaux qui se chargeaient de leur répartition auprès des grossisteries et des pharmacies.

Mais cette dépendance à l'égard des importations ne pouvait satisfaire les Pouvoirs publics à l'heure où la majorité des pays recherchaient la maîtrise et l'autosuffisance en matière d'approvisionnement en médicaments.

C'est ainsi que l'Etat décide d'abord d'encadrer de manière rigoureuse l'exercice de la pharmacie sur notre territoire par la mise en place du Dahir de février 1960 qui définit les conditions d'exploitation d'un médicament, qu'il s'agisse de son importation, de sa fabrication ou encore de sa distribution en gros et de sa délivrance au détail.

D'autre part dès 1965, une circulaire du Ministère de la Santé impose la fabrication locale progressive des différentes formes pharmaceutiques. Le Ministère n'autorise à l'importation que les produits ne représentant que de faibles quantités consommées ou nécessitant une technologie sophistiquée et trop coûteuse.

Le résultat est plus que satisfaisant ; alors que le Maroc ne comptait que 8 unités industrielles en 1965, il en est à plus de 25 dans les années 80. Tous les grands groupes internationaux, adhérent à cette politique en s'installant à leur propre compte ou en association avec des partenaires locaux.

De même, alors que la fabrication locale des médicaments ne couvrait en 1960 que 15 % de nos besoins, elle atteint dans les années 80 près de 80 % de la consommation locale.

La croissance du secteur a été régulière et relativement élevée. Sur la période 1980-1995, son développement est resté vif, avec un taux de croissance de plus de 10 % par an en moyenne. Le marché doublait presque tous les cinq ans. L'investissement a suivi cette courbe ascendante. Après un rythme annuel de 25 millions de dirhams à partir de 1985, celui-ci atteint 100 millions en 1990, 250 millions en 1995 et 259 millions en 2009

Les industriels se sont alors engagés dans un programme d'investissement permanent afin d'améliorer leur outil de production et la qualification de leurs personnels. Les résultats ont alors été au rendez-vous : l'industrie pharmaceutique marocaine se place désormais au 2ème rang en Afrique, juste après l'Afrique du Sud. Chaque année, près de 300 millions de Dhs sont investis dans nos usines.^[1]

2. Autorisation d'ouverture d'une industrie pharmaceutique.

Selon les articles 75 et 76 de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie, on note qu'une industrie pharmaceutique ne pourra exercer sa fonction que si elle répond à des critères définis par la loi.

Tout projet de création d'un établissement pharmaceutique est subordonné à l'octroi d'une autorisation préalable accordée par l'administration après avis du conseil national de l'ordre des pharmaciens. A cet effet, le ou les membres fondateurs de l'établissement

pharmaceutique doivent présenter à l'administration, aux fins d'approbation préalable du projet, un dossier précisant le lieu d'implantation et les modalités d'exploitation de l'établissement, l'identité et les qualités du pharmacien responsable et éventuellement des pharmaciens délégués et des pharmaciens assistants.

L'autorisation préalable du projet de création d'un établissement pharmaceutique est accordée en considération de la qualité des installations et des équipements, ainsi que des qualifications de son personnel conformément aux normes techniques édictées par l'administration après avis du conseil national de l'ordre des pharmaciens.

Les modalités de constitution et de dépôt du dossier de demande de création d'un établissement pharmaceutique ainsi que les délais de délivrance de l'autorisation prévue à l'alinéa précédent sont définis par voie réglementaire.

L'entrée en fonctionnement de l'industrie pharmaceutique concerné est subordonnée à l'obtention de l'autorisation définitive d'ouverture

L'autorisation définitive d'ouverture de l'industrie pharmaceutique est délivrée par l'administration au vu :

- de l'autorisation d'approbation préalable
- du procès-verbal de la visite de conformité
- du contrat d'engagement du pharmacien responsable.

La visite de conformité est effectuée par les inspecteurs de la pharmacie. Elle a pour objet de s'assurer de la conformité de l'industrie réalisée au projet présenté et accepté par l'administration ou éventuellement modifié à sa demande. L'autorisation définitive d'ouverture de l'industrie est délivrée au pharmacien propriétaire de celui-ci ou, en cas de société, au représentant légal. Elle est limitée à l'activité objet de l'autorisation d'approbation préalable.

3. Conformité au dossier d'AMM.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser. Cette procédure existe tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire, pour laquelle existe généralement une agence et une procédure distincte.

Les données de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité du dossier d'AMM sont issues notamment des expérimentations conduites chez l'animal et d'essais cliniques menés chez l'homme, selon des normes fixées internationalement et harmonisées au niveau communautaire.

L'évaluation des effets thérapeutiques du médicament au regard des risques pour la santé du patient doit être jugée favorable (rapport bénéfice/risque favorable).

Le rapport bénéfice/risque doit être au moins équivalent à celui des produits déjà commercialisés dans la même indication.

II. La qualité dans l'industrie pharmaceutique.

Ce chapitre définit la norme ISO en général et la norme ISO 9001 v 2015 en particulier ainsi que le SMQ

Nous commencerons par une définition générale de la norme ISO et de la qualité en passant par le SMQ et la version 2015 de l'ISO 9001

1. International Organization for Standardization.

L'Organisation Internationale de Normalisation (ISO) est le plus grand organisme de normalisation au monde. Elle élabore des normes internationales qui sont des gages de qualité, de sécurité vis-à-vis d'un processus, d'un produit ou encore d'un matériel. Quand les systèmes fonctionnent correctement et en toute sécurité, c'est qu'ils sont conformes aux normes.

Cela montre l'ensemble des actions prises par l'entreprise afin d'améliorer la satisfaction des clients en répondant à leurs exigences. L'ISO 9001 est devenue une référence

internationale pour les exigences de management de la qualité dans les relations interentreprises. La certification n'est pas attribuée par l'ISO, comme on pourrait le penser. Il existe des organismes certificateurs. Au Maroc, l'IMANOR (Institut Marocain de Normalisation) assure la certification ISO 9001 dans tous les secteurs d'activité. Elle se charge aussi de certifier le système de management de l'environnement ISO 14000, une norme aussi très importante qui montre ce que l'entreprise réalise pour réduire au minimum les effets dommageables de ses activités sur l'environnement. Le responsable de l'assurance qualité rédige le manuel d'assurance qualité. Il veille au respect et à la maîtrise des prescriptions du système qualité. Par ailleurs, il peut être amené à planifier, organiser et veiller à la réalisation d'audits internes. Il identifie les dysfonctionnements et contribue à la recherche de solutions avec le personnel concerné intervenant au niveau du contrôle de la qualité.

2. La qualité.

La norme ISO 9000 définit la qualité comme *"L'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences"*^[3]. Un produit ou service est de qualité si le client est satisfait après son utilisation ; ainsi, le seul juge de la qualité dans l'entreprise est le client.

Se lancer dans une démarche qualité ; c'est avant tout chercher à satisfaire ses clients.

Dans La pratique, la qualité se décline sous deux formes :

- La Qualité externe : c'est lorsqu'un produit ou service répond parfaitement aux besoins et attentes des clients.
- La Qualité interne : C'est La maîtrise et l'amélioration du fonctionnement de l'entreprise. Les Bénéficiaires en sont la direction, le personnel de l'entreprise, les actionnaires ...

Et bien sûr les clients Est donc difficile de faire de la qualité externe sans faire de qualité interne.

3. Qu'est-ce qu'un client ?

Dans Le dictionnaire français, un client est une personne qui reçoit d'une entreprise, contre paiement, des fournitures commerciales ou des services.

Autrement dit ; il est le destinataire d'un produit proposé par le fournisseur. Il Peut être interne ou externe à l'entreprise.

3.1. Client externe à l'entreprise :

Un Organisme peut faire appel à un fournisseur pour satisfaire son client. Le Terme client est alors utilisé à la fois pour la relation Client/Organisme Et pour la relation Organisme/Fournisseur Où le premier joue le rôle du client

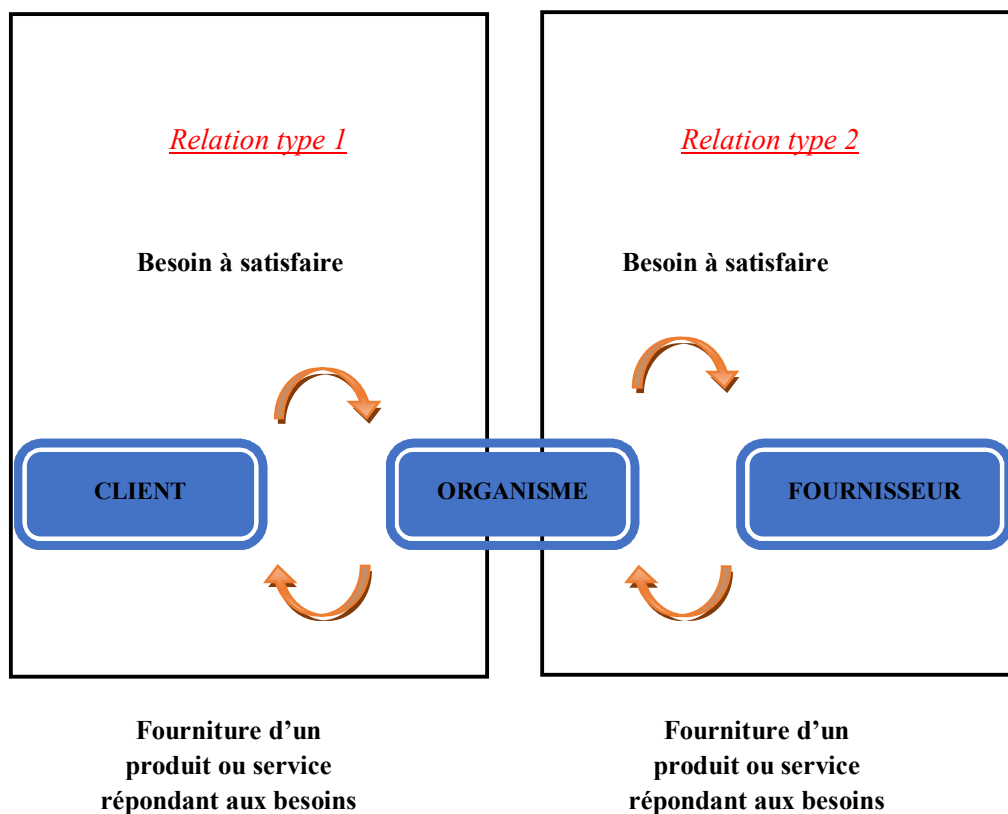


Figure 1: Type de relation client-fournisseur

3.2. Client interne à l'entreprise :

Dans l'industrie pharmaceutique, les interactions sont multiples et complexes, c'est pourquoi il faut regrouper les activités en sous-divisions facilement contrôlables. Cela permet aussi de décloquer l'entreprise et améliorer la communication ; ses sous-divisions sont appelées « *processus* » et représentent l'ensemble des activités et ressources liées transformant des éléments entrants en éléments sortants.

Le cycle de vie des médicaments en industrie pharmaceutique se définit comme une succession de processus fusionnés les uns avec les autres. La maîtrise de cette approche processus permet de satisfaire les besoins explicites et implicites des clients, elle est essentielle pour garantir la qualité du médicament et la sécurité du patient.

4. Système Management Qualité.

Un Système de management de la qualité (SMQ) est l'ensemble des activités par lesquelles l'organisme définit, met en œuvre et revoit sa politique et ses objectifs qualité conformément à sa stratégie. Le SMQ d'un organisme est constitué de processus corrélés et interactifs utilisant des ressources pour atteindre les résultats visés et fournir de la valeur.

Il est nécessaire à la maîtrise et à l'amélioration des divers processus d'une organisation, qui génère l'amélioration continue de ses résultats et de ses performances.

Le management de la qualité est un domaine central pour l'entreprise. Il est donc souvent utile d'imaginer une structure à cette activité qui concerne en fait l'ensemble des services (logistique, finance, marketing/vente). Cependant chaque service a, a priori, la responsabilité complète de sa qualité.

D'une manière plus pratique ; il comporte :

- Un système de documentation : procédures, modes opératoires...
- Un système de vérification : audits
- Un système de revue des résultats au niveau de la direction : revue de direction

4.1. ISO 9001

La norme ISO 9001 donne les exigences organisationnelles requises pour l'existence d'un système de gestion de la qualité.

L'ISO 9001:2015 est la norme qui fournit l'ensemble des exigences pour un système de management de la qualité. C'est la seule norme de la famille ISO 9000 selon laquelle les entreprises peuvent être certifiées-bien que la certification ne soit pas obligatoire pour pouvoir appliquer le référentiel. Les autres normes de la famille ISO 9000 couvrent des aspects spécifiques comme les principes essentiels et le vocabulaire, l'amélioration de la performance, la documentation, la formation ou les aspects financiers et économiques...

Le management de la qualité repose sur 7 principes :



Figure 2: Les 8 principes de la qualité

4.1.1. Orientation client :

Le principal objectif du management de la qualité est de satisfaire aux exigences des clients et de s'efforcer d'aller au-delà de leurs attentes.

Des performances durables sont obtenues lorsqu'un organisme obtient et conserve la confiance des clients et des autres parties intéressées. Chaque aspect de l'interaction avec les clients offre une opportunité de créer plus de valeur pour le client. Comprendre les besoins présents et futurs des clients et des autres parties intéressées contribue aux performances durables de l'organisme.

On distingue toutefois différents types de la qualité selon le point de vue adopté :

- La qualité attendue par le client se construit autour de ses besoins et de ses expériences antérieures.
- La qualité perçue par le client est celle qu'il expérimente ; elle dépend de la qualité attendue et de la qualité effectivement délivrée.
- La qualité voulue par l'entreprise, qui doit théoriquement être formulée sous forme de critères explicites, comme un cahier des charges, idéalement à partir de la qualité attendue par le client.
- La qualité réalisée par l'entreprise doit correspondre à la qualité voulue par l'entreprise (conformité de la qualité effectivement réalisée).

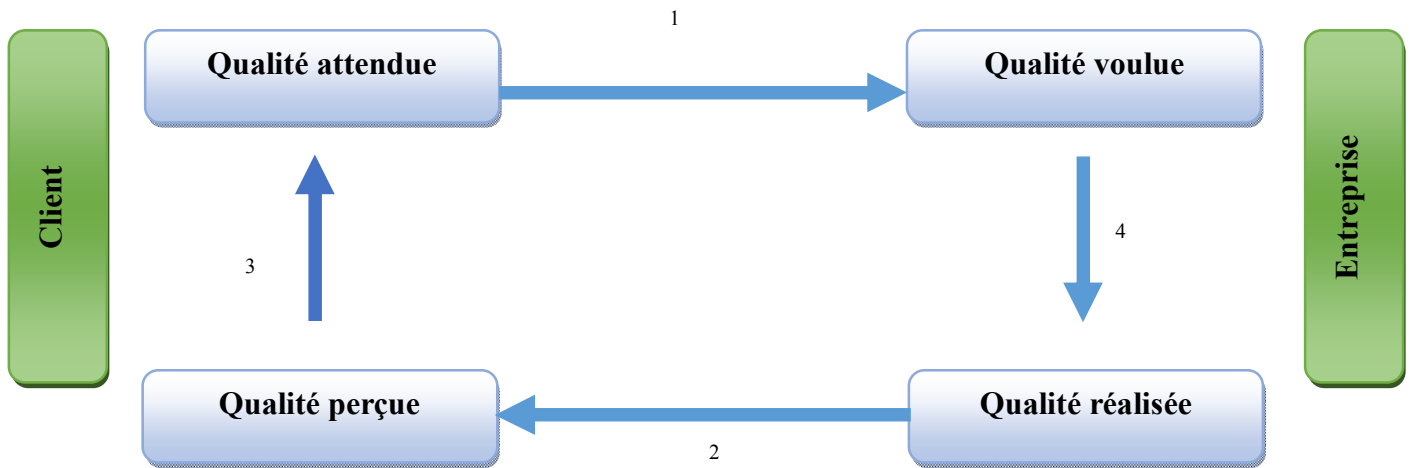


Figure 3: Adéquation entre les exigences qualité/entreprise

On voit donc que la qualité peut diverger, définissant plusieurs types d'écarts :

1. **écart de conception** : entre la qualité attendue et la qualité voulue.
2. **écart de perception** : entre la qualité perçue et la qualité réalisée.
3. **écart de satisfaction** : entre la qualité perçue et la qualité attendue.
4. **écart de délivrance** : entre la qualité voulue et la qualité réalisée par l'entreprise.

4.1.2. Leadership :

À tous les niveaux, les dirigeants établissent la finalité et les orientations et créent des conditions dans lesquelles le personnel est impliqué pour atteindre les objectifs qualité de l'organisme.

L'établissement de la finalité et des orientations et l'implication du personnel permettent à un organisme d'aligner ses stratégies, politiques, processus et ressources afin d'atteindre ses objectifs.

4.1.3. Implication du personnel :

Un personnel compétent, habilité et impliqué à tous les niveaux de l'organisme est essentiel pour améliorer sa capacité à créer et fournir de la valeur.

Pour gérer un organisme de façon efficace et efficiente, il est important de respecter et d'impliquer l'ensemble du personnel à tous les niveaux et de respecter chaque personne individuellement. La reconnaissance, l'habilitation et l'amélioration des compétences facilitent l'implication du personnel dans l'atteinte des objectifs qualité de l'organisme.

4.1.4. Approche processus :

Des résultats cohérents et prévisibles sont obtenus de manière plus efficace et efficiente lorsque les activités sont comprises et gérées comme des processus corrélés fonctionnant comme un système cohérent.

Le SMQ est constitué de processus corrélés ; comprendre comment des résultats sont obtenus par ce système permet à un organisme d'optimiser le système et ses performances.

4.1.5. Amélioration continue :

Le succès d'un organisme repose sur une volonté constante d'amélioration.

Elle s'avère essentielle pour qu'un organisme conserve ses niveaux de performance actuels, réagisse à toute variation du contexte interne et externe et crée de nouvelles opportunités.

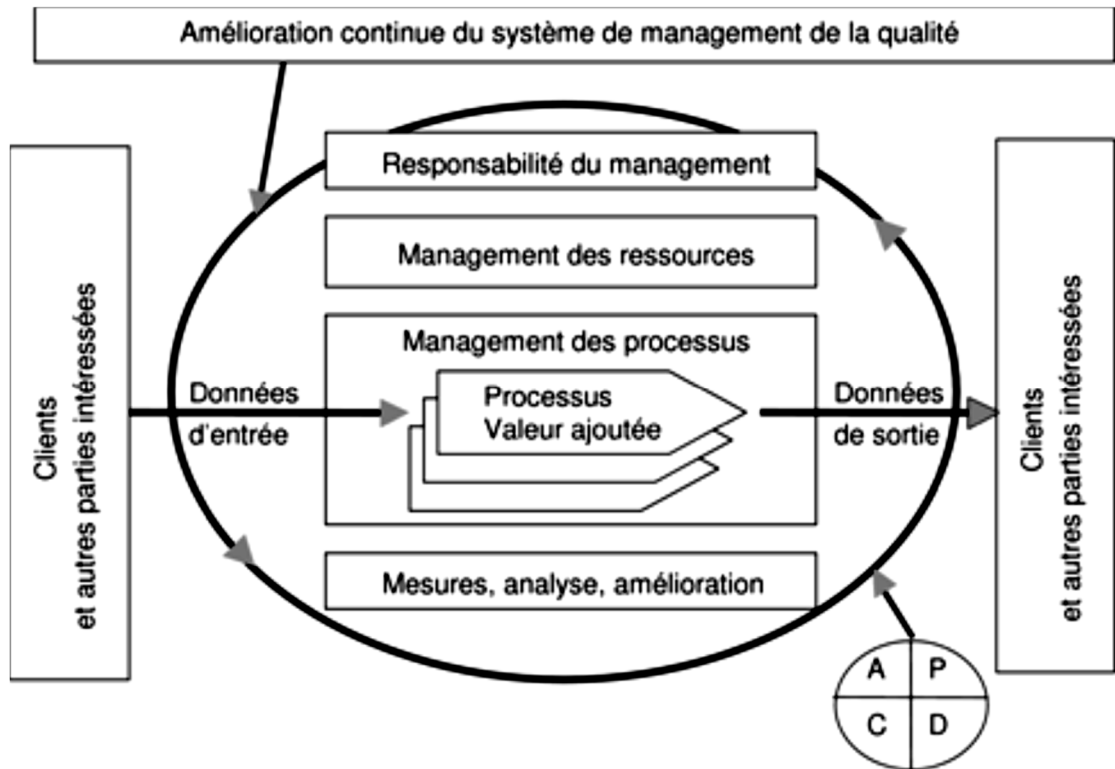


Figure 4: Cycle SMQ basé sur des processus

Un SMQ définit sa politique et ses objectifs en terme de qualité fixés par la direction, pour les atteindre ; il est important de suivre une méthode du management de la qualité comme la roue de Deming plus connue sous le nom de PDCA.

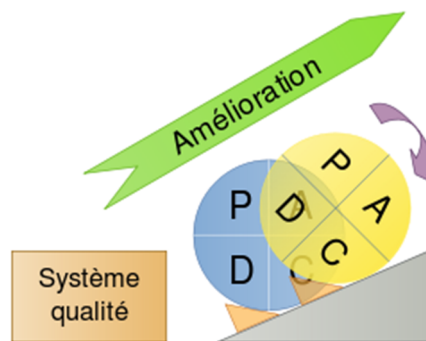


Figure 5: Roue de Deming

Ce cycle se déroule en 4 étapes :

- Plan : planifier, préparer.
- Do : développer, réaliser ce qu'on a planifié.
- Check : vérifier que les actions ont été réalisées afin d'obtenir les résultats souhaités.
- Act : Agir, ajuster, réagir.

4.1.6. Prise de décision fondée sur des preuves :

Les décisions fondées sur l'analyse et l'évaluation de données et d'informations sont davantage susceptibles de produire les résultats escomptés.

La prise de décision peut être un processus complexe et elle comporte toujours une certaine incertitude. Elle implique souvent de multiples types et sources de données d'entrée, ainsi que leur interprétation qui peut être subjective. Il est important de comprendre les relations de cause à effet et les conséquences involontaires possibles. L'analyse des faits, des preuves et des données conduit à une plus grande objectivité et à une plus grande confiance dans la prise de décision

4.1.7. Management des relations avec les parties intéressées :

Pour obtenir des performances durables, les organismes gèrent leurs relations avec les parties intéressées pertinentes, telles que les fournisseurs.

Les parties intéressées ont une influence sur les performances d'un organisme.

Des performances durables sont plus susceptibles d'être obtenues lorsque l'organisme gère ses relations avec toutes les parties intéressées de manière à optimiser leur impact sur ses performances. La gestion des relations avec ses réseaux de prestataires et de partenaires a une importance particulière

III. Assises réglementaires de la qualité

Le secteur pharmaceutique est soumis à plusieurs exigences réglementaires : AMM, BPF, ICH ainsi que les lignes directrices des directives européennes.

1. Autorisation de mise sur le marché : AMM

1.1. Définition :

L'AMM est l'accord donné par les autorités compétentes à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser.

1.2. Intérêt de l'AMM :

C'est un document légal qui précise la composition, la formulation détaillée du produit, l'identification de ses principes actifs d'après la pharmacopée ou tout autre ouvrage de référence officiel.

Cette autorisation est un dispositif que l'on retrouve dans la plupart des pays développés, on peut dire que c'est la pièce maîtresse de contrôle des états sur les marchés du médicament.

Elle doit être demandée par une seule personne à savoir un pharmacien responsable exerçant au sein d'un établissement pharmaceutique autorisé, et ne peut être délivrée que si elle répond aux exigences techniques, administratives, et réglementaires énoncées par :

- Les recommandations internationales (OMS, ICH).
- La loi 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.
- Le décret n° 2.76.266 du 6 mai 1977 relatif à l'autorisation de débit des spécialités pharmaceutiques.
- La circulaire n° 48 DMP/00 du 10 décembre 1998.

La décision d'autorisation s'appuie sur l'évaluation d'un dossier qui est proposé par l'industriel. Puis cette évaluation aboutit à la décision d'autorisation ou de non autorisation de mise sur le marché ; l'objectif de l'évaluation du dossier est de démontrer que le médicament

n'est pas nocif dans les conditions normales d'emploi, ou qu'il n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarées, ou que l'effet thérapeutique fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur.

Elle vise essentiellement à : mettre en évidence l'efficacité du médicament, à garantir son innocuité dans les conditions normales d'emploi, à démontrer son intérêt thérapeutique et à établir la bioéquivalence lorsqu'il s'agit d'un générique. Tout changement dans la formule d'une spécialité et/ou des caractéristiques essentielles de son conditionnement doit faire l'objet d'une nouvelle AMM.

Le titulaire de l'AMM doit informer l'administration de tout élément nouveau entraînant ou susceptible d'entraîner une modification et notamment toute interdiction ou restriction imposées par les autorités du pays d'origine, ces obligations doivent être respectées le long de la période de la validité de l'autorisation qui est de 5 ans qui est renouvelable sur une demande du fabricant adressée au ministre de la santé accompagnée du prix public au Maroc, cette dernière doit être déposée avant 3 mois d'expiration de l'agrément.

Le renouvellement ne se fait pas par tacite reconduction ; le demandeur doit attester qu'aucune modification n'est survenue dans les éléments produits à l'appui de sa demande d'autorisation.

1.3. Procédure de délivrance de l'AMM :

Une demande d'AMM doit être déposée auprès du ministère de la santé (direction du médicament et de la pharmacie) et doit comporter certaines mentions essentielles, précisées par l'annexe I-II-III de la circulaire n°48 DMP/00 du 10 décembre 1998 relative à la procédure de demande, notamment aux composantes du médicament, à sa formule de préparation, aux modes et voies d'administration, aux indications thérapeutiques, aux contre-indications, aux précautions d'emploi, à sa posologie usuelle, aux effets secondaires, à la durée de stabilité, etc...

Le dossier de la demande doit regrouper les informations d'ordre administratif et les renseignements sur la spécialité et ce conformément à l'article premier du décret du 6 mai 1977 qui dispose que le dossier doit mentionner :

- Les noms, prénoms, qualité, et raison sociale du fabricant.
- Le numéro et date de l'autorisation d'exercer délivrée au pharmacien responsable.
- La dénomination spéciale.
- La forme pharmaceutique, la contenance ou le nombre d'unités thérapeutiques des présentations destinées soit aux hôpitaux soit aux officines
- La formule de préparation de la spécialité et la composition énoncée en termes usuels.
- L'indication des composants nocifs
- Les modes et voies d'administration, les indications thérapeutiques, les précautions d'emploi, et les posologies usuelles.
- L'indication du lieu de fabrication, de contrôle, de conditionnement et de distribution.
- Si le requérant n'est pas fabricant, il doit indiquer les modalités contractuelles qui le lient au fabricant, notamment les garanties de conformité.

Une fois que la demande est acceptée par le service concerné et après que le paiement du droit fixe de l'enregistrement soit effectué, une première étude technique est entamée par une commission des visas des médicaments. Sur la base de cet examen technique, cette commission peut émettre différents avis :

- Avis favorable.
- Avis favorable assorti d'une réserve.
- Ajournement.
- Refus.

Depuis 2003 le format du dossier d'AMM a été révisé avec pour objectif de s'harmoniser avec les formats des dossiers d'enregistrement de l'Europe, des Etats-Unis et du Japon. Ce format standard est le CTD (Common Technical Document). Le CTD est composé de 5 modules dont le Module 2 qui correspond au résumé des Modules 3, 4 et 5 (données qualité, précliniques et cliniques).

Tableau I: Comparaison entre le format NTA et CTD de l'AMM

| Informations | NTA | CTD |
|---------------------------------------|---|--|
| Administratives et de prescription | Partie I : Résumé du dossier et renseignements administratifs : résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage, et rapport d'expert | Module 1 : Données administratives et propositions relatives à l'information sur le produit |
| Relatives aux procédés de fabrication | Partie II : Qualité pharmaceutique : informations sur la composition, méthode de préparation, contrôle des MP, contrôle du produit fini et de la stabilité | Module 3 : Qualité : données chimiques, pharmaceutiques et illogiques relatives aux substances actives et au produit fini |
| Relatives aux essais précliniques | Partie III : Sécurité : III A : innocuité IIIB : résidus | Module 4 : Rapports des essais précliniques : informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'animal |
| Relatives aux essais cliniques | Partie V : Efficacité : Essais précliniques et cliniques | Module 5 : Rapport d'essais cliniques : information recueillies lors de l'usage du médicament chez l'Homme |

2. International Conference of Harmonisation.

Le processus ICH est né en avril 1990 lors d'une réunion entre autorités compétentes et représentants de l'industrie venant de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis. C'est un processus d'harmonisation internationale des exigences réglementaire en matière de médicaments à usage humain enregistrés d'une façon efficace avec des prix raisonnables.

Pour cela, 4 grands thèmes ont été élaborés :

- Lignes directrices de la qualité.
- Lignes directrices de la sécurité.
- Lignes directrices de l'efficacité.
- Lignes directrices multidisciplinaires.

Les lignes directrices de la qualité sont les suivantes :

Q1A - Q1F : stabilité :

- Q1A : Essais de stabilité de nouveaux produits et substances médicamenteuses
- Q1B : Essais de stabilité : Essais de photostabilité des nouveaux produits et substances médicamenteuses
- Q1C : Essais de stabilité : Exigences relatives aux nouvelles formes posologiques
- Q1D : Application de la méthode des extrêmes et de la méthode de la matrice aux essais de stabilité de nouveaux produits et substances pharmaceutiques
- Q1E : Évaluation des données de stabilité
- Q1F : Paquet de données de stabilité pour les demandes d'homologation dans les zones climatiques III et IV

Q2 : validation analytique :

- Q2(R1) : Validation des méthodes d'analyse : Texte et méthodologie

Q3A-Q3D : impuretés :

- Q3A(R2) : Présence d'impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses
- Q3B(R2) : Présence d'impuretés dans les nouveaux produits pharmaceutiques
- Q3C(R5) : Impuretés : Directive sur les solvants résiduels
- Q3D : Directive concernant les impuretés élémentaires

Q4-Q4B : pharmacopée

- Q4B : Évaluation et recommandation des textes pharmacopée pour usage dans les régions de l'ICH

Q5A-Q5E : qualité des produits

- Q5A : Évaluation de la sécurité virologique des produits issus de la biotechnologie et dérivés de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale
- Q5B : Qualité des produits issus de la biotechnologie : Analyse des vecteurs d'expression dans les cellules utilisées pour la production de produits protéiques dérivés de l'ADN-r
- Q5C : Qualité des produits issus de la biotechnologie : Évaluation de la stabilité des produits biologiques ou issus de la biotechnologie
- Q5D : Préparation et caractérisation des substrats cellulaires utilisés pour la production de produits biologiques ou issus de la biotechnologie
- Q5E : Comparabilité des produits biotechnologiques et biologiques dont les procédés de fabrication sont sujets à des modifications

Q6A-Q6B : spécifications

- Q6A : Spécifications : Méthodes analytiques et critères d'approbation pour les nouvelles substances médicamenteuses et les nouveaux produits pharmaceutiques : substances chimiques
- Q6B : Spécifications : Méthodes analytiques et critères d'approbation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie

Q7 : bonnes pratiques de fabrication

- Q7 : Ligne directrice sur les Bonnes pratiques de fabrication applicables aux Ingrédients pharmaceutiques actifs

Q8 : développement pharmaceutique

Q9 : qualité du management des risques

Q10 : système de qualité pharmaceutique

Q11 : développement et fabrication des médicaments

Q12 : management du cycle de vie

3. Bonnes pratiques de fabrication : BPF

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

Elles s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de qualité, et comprennent plusieurs exigences :

- a. Tout procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience ; il doit être démontré que le procédé est capable de produire de façon répétée des médicaments répondant à leurs spécifications
- b. Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées
- c. 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 étiquettes corrects
 - des procédures et instructions approuvées
 - un stockage et des moyens de transport appropriés

- a. Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux moyens fournis
- b. Les opérateurs reçoivent une formation afin de mettre correctement en œuvre les procédures
- c. Des relevés sont établis manuellement ou avec des appareils d'enregistrement ou manuellement et 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. Toute déviation significative est enregistrée de façon détaillée et examinée
- d. Des dossiers de fabrication et notamment de distribution (commerce en gros) sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent

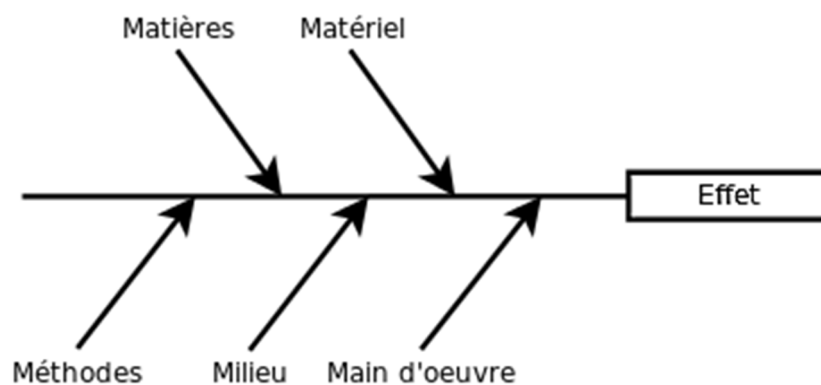


Figure 6 : Diagramme d'Ishikawa (5M) [20]

- a. facilement accessibles
- b. La distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité
- c. Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit

- d. Les réclamations concernant les produits commercialisés sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne le produit défectueux lui-même mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts ^[19]

Ces principes sont regroupés autour du diagramme d'Ishikawa plus connu sous le nom des 5M :

Matériel : identifié, qualifié, entretenu, nettoyé.

Méthodes : disponibles, vérifiées, validées, détaillées, précises, auditées

Main-d'œuvre : formée et habilitée au poste de travail

Matières : identifiées, contrôlées

Milieu : infrastructures de production qualifiées

3.1. Good Manufacturing Practice (GMP) :


Les GMP Guidelines, sont établies au niveau européen par la directive européenne 91/356/EEC abrogée par les Directives 2003/94/EC et 91/412/EEC. Elles ont été rédigées en conformité avec la Directive Européenne 2001/83/CE qui établit le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Elles correspondent aux Bonnes Pratiques de Fabrications (BPF) françaises. Pour s'appliquer en France, les directives européennes doivent être préalablement transposées dans le droit français dans le Code de la Santé Publique

Pour le bon fonctionnement d'un établissement pharmaceutique, ce dernier doit être impérativement soumis à des exigences qualité et des assises réglementaires de la qualité.


Ces exigences sont en parfaite cohésion entre elles et permettent d'obtenir un médicament assurant une bonne qualité, sécurité et efficacité d'une part, d'une autre part, elles permettent la maîtrise des risques qui peuvent survenir à tout moment.

Parmi les risques majeurs de l'industrie pharmaceutique se trouvent les modifications.

Cette partie traite la maîtrise des modifications selon les BPF, ICH, et la directive européenne des gestions de changement.



*Partie 2 : Maitrise
des modifications dans une
industrie pharmaceutique*



Cette partie se focalise sur la gestion et la maîtrise des modifications au niveau d'un site fabrication de médicaments.

Elle met en œuvre la typologie des modifications selon différentes perspectives, leurs étapes, les acteurs, ainsi que l'impact de ces modifications.

La gestion des modifications selon les BPF, l'ICH, et la directive européenne de gestion des changements sera également évoquée.

I. Définition.

Qu'entendons-nous par changement ou modification ?

Le dictionnaire de la qualité définit le changement *comme* « *une modification d'un caractère ou le fait de changer un objet* » ; et la modification comme « *une opération à caractère définitif effectuée sur un bien en vue d'en améliorer le fonctionnement ou d'en changer les caractéristiques d'emploi* »

II. Classification des modifications.

1. Selon l'impact

Dans les conditions générales, le changement ne doit pas affecter la qualité ; la sécurité, l'efficacité, ainsi que les propriétés pharmaceutiques du produit.

1.1. Modifications mineures type IA et IB :

Modification type IA : toute modification technique ou administrative ne nécessitant pas d'évaluation ; mais une simple vérification de la conformité de la modification par rapport aux conditions prévues pour ce type de modification.

Modification type IB : toute modification nécessitant une notification et une évaluation technique de la modification proposée.

1.2. Modifications majeures types II :

Toute modification nécessitant une notification accompagnée de rapport d'expert, d'autorisation, et d'évaluation technique

2. Selon les 5M :

Tableau II: Classification des modifications selon les 5M

| CATEGORIE | MODIFICATION |
|--------------|---|
| Matériel | Installations Equipements |
| Milieu | Locaux Infrastructures Température, éclairage, ambiance |
| Méthode | Référentiels internes/système |
| Main d'œuvre | Formation habilitation |
| Matière | Matières premières Fluides Articles de conditionnement |

III. Etapes des modifications.

1. Création de la demande de modification :

Lorsqu'un changement est sur le point de mise en place, son créateur est le responsable du suivi du projet jusqu'à son établissement et clôture.

La réunion de toutes les informations préalables est nécessaire avant la demande du changement.

Il organise des équipes et communique avec tous les interlocuteurs, mène les analyses de risques et rassemble toute documentation justifiant le changement.

2. Evaluation de la demande :

Tout changement - avant d'être réalisé - doit être évalué par un comité d'experts afin de mesurer d'un point de vue réglementaire et qualité.

Chaque membre du comité apporte son expertise et se permet éventuellement de demander des informations, ils doivent tenir compte des répercussions sur :

- La qualité des produits
- Les BPF
- La validation et revalidation
- Les exigences réglementaires

La gestion de connaissance conseillée par le PQS de l'ICH Q10, l'ICH Q8 et l'ICH Q9 est une clé majeure pour assurer la maîtrise du CC et évaluer l'impact du changement sur la qualité du produit, le dossier d'AMM, et la sécurité du patient.

D'une part, l'ICH Q8 se focalise sur les produits, le contrôle des processus. Cette connaissance est basée sur des principes de gestion du risque qualité.

D'une autre part, l'utilisation des outils de gestion des risques de l'ICH Q9 permet de :

- Utiliser les connaissances antérieures en développement, fabrication et similitude avec d'autres produits
- Mesurer les impacts par la gravité, la probabilité, la détectabilité
- Comprendre l'adéquation du contrôle

Le management du risque qualité peut être appliqué à la fois lors de la mise en place d'un nouveau produit par exemple, mais aussi lors de la modification des caractéristiques d'un produit existant déjà.

Il existe plusieurs outils d'analyse du risque de changement avant la mise en place des changements ; et qui ont une grande importance dans l'évaluation du changement. Ils permettent de démontrer que les impacts du changement sur la qualité du produit et les risques associés ont été maîtrisés.

3. Suivi et clôture :

Le suivi du changement et de son plan d'action est la responsabilité de son créateur, mais chaque personne est responsable de son action (travail/tâche)



IV. Acteurs des modifications :

1. Demandeur

La demande de change control est émise par :

- La personne qui souhaite mettre en place la modification lorsqu'elle est demandée en interne
- La personne qui reçoit l'information lorsqu'elle est imposée par l'extérieur

Le demandeur de changement peut émettre sa demande directement ou par le biais de son responsable hiérarchique

2. Examineurs

La demande est examinée, comme précisé par les BPF par : « Des représentants qualifiés des disciplines concernées ».

Ces personnes sont regroupées sous le nom du « Comité de Maitrise des Changement » ; c'est un groupe comportant des membres de différents départements : assurance qualité, affaires réglementaires, contrôle qualité et production, ainsi que des experts en rapport avec la nature du changement.

Le comité de maitrise des modifications a pour but d'évaluer la demande et mettre en œuvre un plan d'action.

Le département du CC assure tout ce qui est logistique (documentation, communication des informations...). Au cas où l'entreprise est de taille réduite ; le département AQ s'en charge.

3. Exécutants

Un responsable est désigné pour chaque action définie, il doit réaliser l'action dans le délai prévu

4. Chef de projet

C'est le responsable du suivi du plan d'action, l'objectif est de coordonner les différentes actions et d'informer le comité de gestion des changements de l'état d'avancement des modifications

Ce chef de projet peut être le demandeur ou une personne du service AQ.

Le CC dans une industrie pharmaceutique est à la fois une garantie de la conformité réglementaire et un outil de management de la qualité.

V. Impact des modifications.

1. Impact entre l'organisme et les fournisseurs

L'industrie pharmaceutique doit définir différents fournisseurs pour la même matière. Cette politique permet d'anticiper les aléas d'approvisionnement des matières.

Les fournisseurs et les sous-traitants ont le même type de contraintes économiques que l'industrie pharmaceutique et doivent ainsi s'adapter au progrès.

Les modifications touchant les matières premières, procédés et articles de conditionnement peuvent avoir un impact indirect sur le produit fabriqué par le donneur d'ordre. Il est donc important d'impliquer l'obligation de déclaration des modifications dans le cahier de charges et des contrats avec les fournisseurs.

2. Impact sur l'AMM

Les variations Européennes décrites dans le règlement CE N°1234/2008 de la Commission Européenne du 24 Novembre 2008, et reprise dans la guideline (2010/C 17/01) de la Commission Européenne, sont classées en 3 types selon les conditions prévues de classification. Les changements mineurs n'affectant pas la qualité, sécurité, efficacité approuvées du produit appartiennent au Type IA ou IB. En annexe de ces règlements sont données la liste des modifications mineures et celles nécessitant une nouvelle demande d'AMM appelées « extension de gamme ».

Les variations de types II majeures sont par défaut celles qui ne remplissent aucune des conditions précédentes.

La Notice to applicants est un " Guideline on dossier requirements for type IA and type IB notifications " EUROPEAN COMMISSION, july 2003 définit toutes les variations de type I et indique précisément toutes les informations nécessaires au dépôt de ces variations mineures^[22]

Tableau III: Impact des modifications sur l'AMM

| variations | Type de modification | Délai de réponse |
|-----------------|--|--|
| Mineure type IA | Modification administrative ou technique qui nécessite une notification, mais pas une évaluation technique | Demande acceptée ou refusée au 14 ^{ème} jour |
| Mineure type IB | Modification qui nécessite une notification et une évaluation technique | Demande acceptée ou refusée dans un délai de 30 à 60 jours. Délai repoussé en cas de demande de complément d'information |
| Majeure type II | Modification qui nécessite une notification incluant un rapport d'expert, une évaluation technique et une autorisation | Demande acceptée ou refusée dans un délai de 90 jours |

1.1. Variations selon le référentiel américain :

Les SUPAC guidances : « *Scale-Up and Post Approval Changes* » guide de modalités de gestions des changements et leur mise en œuvre ^[23]

Les NDA or ANDA « *Guidance for industry : change to an approved Abbreviated New Drug Applications* » de l'autorité américaine FDA, qui donne des exemples de changements et leurs catégories dont la classification est basée sur des requis spécifiques (données de stabilité, les lots de validation) ^[24]

Tableau IV: Tableau IV: Types de modifications selon le référentiel américain

| Modification | Type de modification | Dossier |
|--------------|--|---------------------------------|
| Mineure | Modification ayant un effet minime sur l'identification, la qualité ou la puissance d'un médicament | Annual report |
| Modérée | Modification ayant un effet modéré sur l'identification, l'activité, la qualité, la pureté ou la puissance d'un médicament | Change being effected |
| Majeure | Modification qui nécessite une notification incluant un rapport d'expert, une évaluation technique et une autorisation | PAS = Prior approval supplement |

3. Impact sur la qualification et validation

Le CC invoqué de manière concrète dans les BPF dans plusieurs chapitres. La ligne directrice de qualification et validation des BPF traitent particulièrement ce sujet, cela souligne la présence de la validation dans le système de maîtrise des modifications et l'importance de déterminer l'impact que peut avoir une modification à ce niveau ^[25]

Tableau V: Impact des modifications sur la qualification et validation (selon les BPF)

| Chapitre des BPF | Extrait du chapitre | Modification concernée |
|-----------------------------|--|---|
| Qualification et validation | Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés. | Procédé, installation, équipement |
| | 11. La qualification d'installations (QI) doit être réalisée sur les installations, système, ou équipements neufs ayant subi des modifications. | Matière première ou composant du produit Matériel, environnement et site de fabrication procédé |
| | 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 | procédé |
| | 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. | |

4. Impact sur la documentation

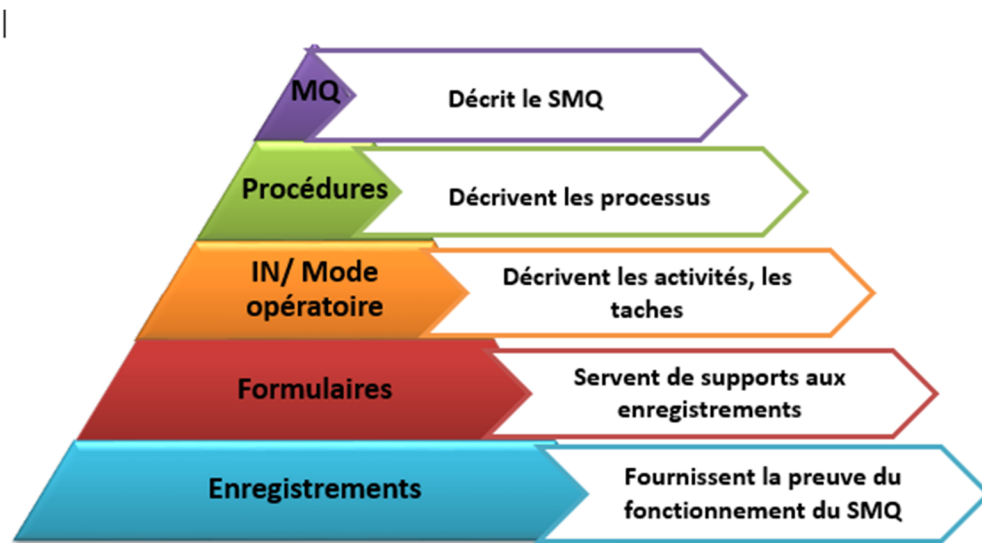


Figure 8 : Pyramide documentaire dans un SMQ [26]

Le système documentaire est l'ensemble des documents sur lesquels s'appuie un organisme pour formaliser son organisation et mettre en œuvre avec succès son système de management.

Cette figure schématise la hiérarchie des principaux documents du SMQ sur plusieurs niveaux :

Le manuel qualité : décrit les principes généraux du fonctionnement de l'organisation. C'est une cartographie globale au sein de l'entreprise.

Les procédures/Modes opératoires : décrivent la manière et la façon d'accomplir une activité et font elles-mêmes référence aux documents opérationnels.

Les Documents/ Formulaires : (instructions, plan qualité...) : définissent d'une manière détaillée le déroulement d'une opération.

Les Enregistrements : constituent la preuve de la conformité aux exigences et du bon déroulement des opérations. Ils servent à la conservation et la traçabilité des informations.

Une modification peut avoir plusieurs impacts sur la documentation :

- La création de documents lors de l'introduction d'un nouveau produit ou équipement
- La suppression ou l'archivage d'un document lorsqu'un produit est arrêté ou si un équipement est remplacé
- La modification d'un document existant

5. Impact sur les contrôles physico-chimiques et microbiologiques

L'utilisation de nouveaux produits ou la modification de matière, de méthode, ou de procédé peuvent conduire à la réalisation de tests comme :

- Le contrôle correspondant à l'augmentation des critères de contrôle
- Les études de stabilité permettant de suivre l'évolution du produit dans le temps, dans des conditions déterminées de température et d'humidité
- Les interactions contenu/contenant étudiant le transfert de matières entre article de conditionnement et le produit.

VI. Outils qualité permettant la gestion des risques notamment celle des modifications :

Réussir à améliorer la qualité (interne et externe) et impliquer son entreprise dans une réelle dynamique d'amélioration ne peut être le fruit du hasard, cela doit passer par :

- La mobilisation de l'ensemble du personnel
- L'utilisation de méthodes et outils qualité adaptés à la situation et à l'objectif recherché

Pour chaque situation, il existe un ou plusieurs outils qualité facilitant l'atteinte des objectifs ; car ils permettent de canaliser les effets afin d'éviter toute dispersion contre-productive.



Les outils qualité peuvent être utilisés à chacune des étapes du cycle de vie du médicament. Certains sont nécessaires pour résoudre ou prévenir une non-conformité ou un problème ; identifier les causes de dysfonctionnement lors de la conception d'un produit. Leur utilisation est largement utilisée pour l'optimisation de l'analyse de risque ^[29]

Parmi ces techniques on trouve :

1. Brainstorming :

Le Brainstorming est une technique qui a pour but de produire un maximum d'idée pour comprendre où résoudre un problème.

Cette méthode impose une recherche d'idées en 3 étapes :

- Définition de l'objet du brainstorming et constitution du groupe (moins de 10 personnes)
- Recherche d'idées
- Evaluation des idées collectées

Pour cela il faut encourager l'émission d'une grande quantité d'idées sans les critiquer qui seront notées sur un tableau (paper-board) afin de favoriser leur association ^[30]

2. QQQQCP :

Le QQQQCCP (Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi), appelé aussi méthode du questionnement est un outil d'aide à la résolution de problèmes comportant une liste quasi exhaustive d'informations sur la situation.

La méthode QQQQCCP : Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi, est un outil adaptable à diverses problématiques permettant la récolte d'informations précises et exhaustives d'une situation et d'en mesurer le niveau de connaissance que l'on possède^[31]

Tableau VI: Tableau QQQQCP

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

3. 5M – Diagramme d'Ishikawa

Les 5 M appelé également diagramme de causes et effets ou diagramme Ishikawa est utilisé après un remue-méninge pour trier toutes les idées et les ranger.

Le diagramme en arêtes de poisson est le fruit de *Karou Ishikawa* ingénieur chimiste japonais précurseur et un des théoriciens pour la gestion de la qualité. Sa résolution de problèmes permet de visualiser d'une façon structurée par un paragraphe arborescent toutes les causes possibles qui produisent l'effet observé.

Le problème est défini en termes d'effet, il correspond à la non-conformité, on utilise une approche 5M correspondant à toutes les ressources potentielles d'un processus pouvant être la cause de la non-conformité (matière, matériel, méthode, milieu, main d'œuvre) ^[32]

Pour chaque « M » ; il faut inscrire les causes et les sous-causes.

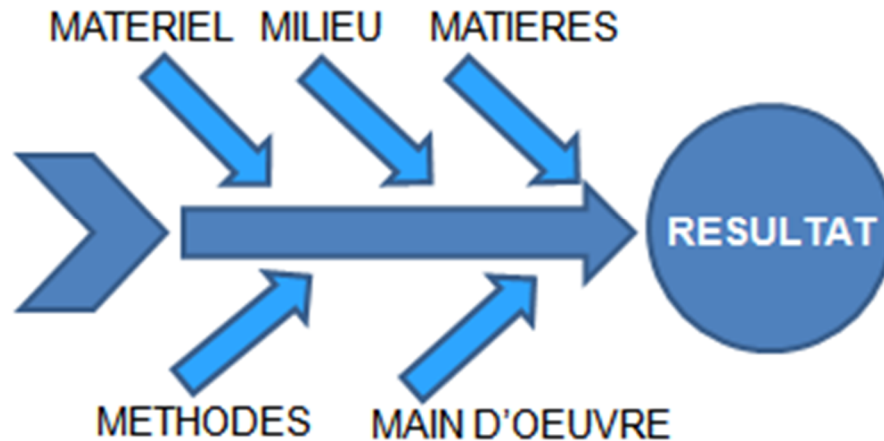


Figure 6: Diagramme d'Ishikawa (5M) ^[33]

4. Diagramme de Pareto :

Pareto était un économiste italien du 17ème siècle qui avait remarqué que 80% des sommes payées au titre des impôts étaient données par 20% des contribuables. Cette proportion de relation entre causes et effets se rencontre fréquemment dans de nombreuses autres observations. Le diagramme de Pareto est un outil qualité d'analyse, d'aide à la décision, mais aussi de communication. Il permet de mettre en évidence la loi des « 80/20 », c'est-à-dire que 20% des causes provoquent 80% des effets, et donc qu'une grande partie du problème peut être résolue en traitant un nombre limité de causes. Le diagramme de Pareto permet de déterminer les priorités d'actions ^[34]

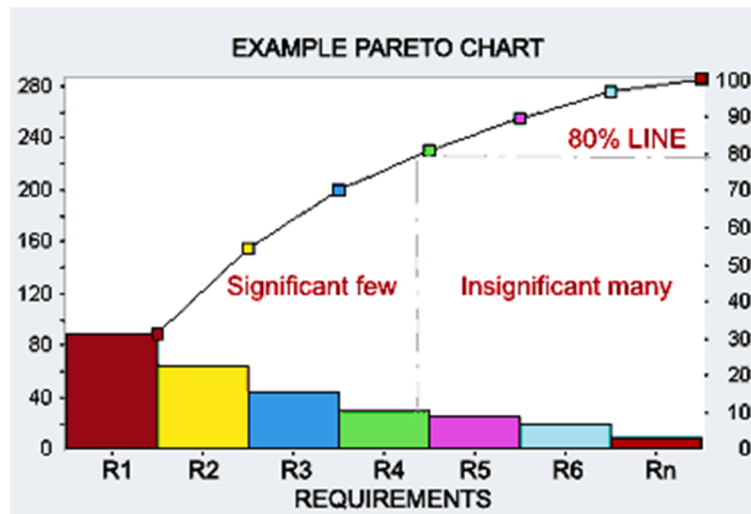


Figure 7: Diagramme de Pareto (loi du 80-20)

5. Les 5 pourquoi :

La méthode des 5P ou 5 Pourquoi est une méthode de résolution des problèmes orientée vers un but précis et unique : l'analyse, la recherche et la compréhension des causes racines d'une situation, d'un dysfonctionnement, d'un phénomène observé.

Vulgarisée par l'ingénieur industriel japonais *Taiichi*, le promoteur de la méthode des 5 Pourquoi identifie dans un premier temps un « phénomène », classe ensuite ses différentes causes possibles en deux catégories. Ci-après, une analyse du phénomène et des deux catégories de causes :

- Le phénomène : Il s'agit d'un événement qui survient. On l'identifie généralement en se posant la question : que se passe-t-il ?
- Les causes symptomatiques : Ce sont les causes premières, celles qui justifient au premier

regard le phénomène ou dysfonctionnement observé. En éliminant les causes symptomatiques, on ne résout que partiellement et momentanément le problème. Il reste fort possible qu'il revienne ;

Les causes fondamentales : Il s'agit des causes racines, celles qui sont à l'origine des causes symptomatiques. En s'attaquant aux causes fondamentales, on touche la source du problème ^[35]

6. Vote pondéré :

Le vote pondéré permet de déterminer l'ordre de priorité dans le traitement de dysfonctionnement, ou le choix à apporter par rapport à un problème donné.

En général ; il existe 2 formes de vote :

- Vote simple : une voix par participant
- Vote pondéré : chacun vote individuellement en attribuant 3 points pour l'élément le plus important, 2 points pour celui qui vient en 2^{ème} position et 1 pour la 3^{ème} position.

Le vote pondéré permet de mettre plus facilement en évidence la solution que le vote simple car c'est une méthode discriminante et donc exacerbe les différences.

La solution retenue sera celle qui aura le plus de point

Tableau VII: Exemple d'un tableau de vote pondéré

| Sujet | Participant 1 | Participant 2 | Participant 3 | Total des points | Ordre de priorité |
|-------|---------------|---------------|---------------|------------------|-------------------|
| A | | | | | |
| B | | | | | |
| C | | | | | |

7. Le logigramme

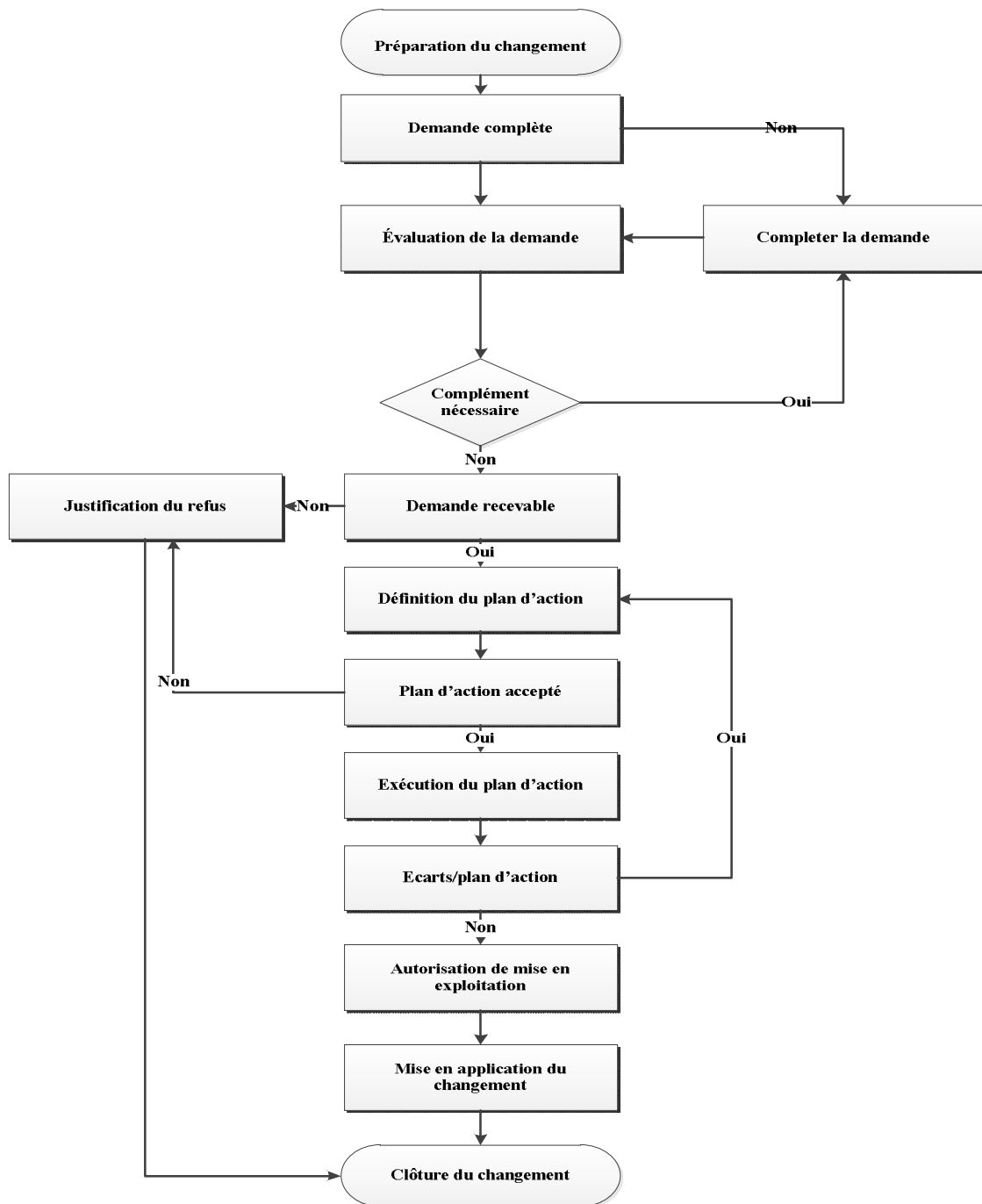


Figure 8: Logigramme de gestion des modifications dans une industrie pharmaceutique

[36]

8. Les 8 Do.

La résolution complète et efficace des anomalies et non-conformités nécessite l'utilisation d'une méthode qui permet de ne pas passer à côté de certaines étapes clés. La méthode est nommée « 8D, ou « 8 DO » ou encore « 8 Disciplines» car elle comporte huit étapes.

C'est une méthode curative qui est orientée vers le travail en équipe pour résoudre les problèmes de manière structurée.

Les 8 étapes sont les suivantes :

- **1D** : Constitution d'un groupe d'action corrective et nomination de l'animateur
- **2D** : Définition du problème à traiter
- **3D** : Mise en place des mesures de sauvegarde et/ou des actions curatives
- **4D** : Recherche des causes du problème
- **5D** : Sélection des actions correctives
- **6D** : Mise en place des actions correctives retenues
- **7D** : Actions préventives
- **8D** : Mesure de l'efficacité des actions engagées, reconnaissance du travail de l'équipe, clôture du dossier

9. Les 5S :

Outil qualité d'amélioration continue importé du Japon, permettant d'optimiser l'organisation et l'efficacité d'un poste de travail, d'un service, d'une entreprise.

Il est basé sur la participation du personnel qui prend en charge et organise son espace de travail. C'est un outil essentiel pour amorcer une démarche de Qualité Totale (TQM)

Le nom "5 S" vient des initiales des mots clés de la méthode :

- « *Seiri* » / Débarrasser : éliminer ce qui est inutile
- « *Seiton* » / Ranger : classer, ordonner ce qui est utile
- « *Seiso* » / Nettoyer : tenir propre les outils, les équipements
- « *Seiketsu* » / Organiser : établir et formaliser des règles
- « *Shitsuke* »/ Maintenir la rigueur : respecter les règles

Cette méthode permet :

- L'amélioration de la productivité, l'efficacité et la qualité,
- La diminution des pannes (gravité/fréquence),
- La réduction des pertes de temps (recherche d'un outil ...),
- La contribution à l'implication et à la motivation du personnel,
- La libération de l'espace inutilement utilisé,
- L'amélioration de la sécurité au travail ^[37]

10. AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, leurs Effets et Criticité :

AMDEC est une démarche déductive et exhaustive qui ajoute une dimension d'évaluation de la gravité de ces situations. Aujourd'hui, elle est la méthode de référence dans le monde médical ; recommandée par la HAS ; qui permet d'identifier les défaillances possibles et d'indiquer leurs effets avant qu'un accident se produise.

Elle consiste à définir et à évaluer au niveau d'un système, d'un produit, ou d'un processus les effets et défaillances des éléments constituant ce dernier.

Le principe de la prévention repose sur le recensement systématique et l'évaluation des risques potentiels d'erreurs susceptibles de se produire à toutes les phases de réalisation d'un système.

La réalisation d'AMDEC se déroule selon la méthode suivante :

- Constitution du groupe de travail
- Analyse fonctionnelle du procédé
- Identification des défaillances, leur évaluation, et la détermination de leur criticité
- Définition des actions à prendre pour les réduire ; voir les éliminer, et détection des causes
- Documentation de la mise en application des actions

L'analyse préliminaire prend en compte 3 paramètres liés au risque :

- La gravité « G »
- La fréquence « F »
- La détectabilité « D »
- Pour pouvoir Prioriser les actions à mettre en œuvre, il faut d'abord hiérarchiser les risques et leur attribuer une note. Des Grilles de cotation sont établies pour chacun des 3 critères, ce qui permet par la suite de calculer l'Indice de Priorisation Du Risque Ou RPN (*Risk Priority Number*).

Il Correspond au produit de la gravité De l'effet engendré par la fréquence d'apparition de la défaillance par la Détectabilité Du danger soit :

$$\mathbf{RPN = G \times F \times D}$$

Pour chaque défaillance le risque est calculé comme :

$$\mathbf{Risque = Sévérité \times Probabilité}$$

Tableau VIII: Tableau de calcul du risque

| Sévérité probabilité | Mineur 1 | Important 3 | Critique 5 | Catastrophique 7 |
|-------------------------|-------------|----------------|---------------|---------------------|
| Fréquent 7 | 7 | 21 | 35 | 49 |
| Probable 5 | 5 | 15 | 25 | 35 |
| Occasionnel 3 | 3 | 9 | 15 | 21 |
| Rare 1 | 1 | 3 | 5 | 7 |

Puis, le calcul de RPN se fait de la façon suivante :

$$\mathbf{RPN = Risque \times Détection}$$

Tableau IX: Tableau de calcul du RPN

| Risque Détection | 1 | 3 | 5 | 7 | 9 | 15 | 21 | 25 | 35 | 49 |
|----------------------------|---|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Détection forte 1 | 1 | 3 | 5 | 7 | 9 | 15 | 21 | 25 | 35 | 49 |
| Détection faible 3 | 3 | 9 | 15 | 21 | 27 | 45 | 63 | 75 | 105 | 147 |
| Détection très faible 5 | 5 | 15 | 25 | 35 | 45 | 75 | 105 | 125 | 175 | 245 |
| Non détection 7 | 7 | 21 | 35 | 49 | 63 | 105 | 147 | 175 | 245 | 343 |

Une valeur limite du RPN est calculée : $RPN\ moyen = \frac{somme\ RPN}{nombre\ de\ risques}$.
 Les risques pour lesquels le RPN est au-dessus du seuil, sont traités en priorités avec des CAPA (Corrective Action, Préventive Action). Plusieurs zones de risques sont définies selon le RPN moyen :

: **Zone 1 à 43** (RPN < 43) correspond au risque modéré pour lequel une action corrective est à planifier

: **Zone 43 à 343** (RPN > 43) correspond au risque prioritaire pour lequel une action corrective est immédiate

L'application et le suivi du plan d'action veilleront à réduire les risques les plus critiques en

- Éliminant la cause du défaut,
- Diminuant la fréquence d'apparition de la défaillance si la cause ne peut être supprimée,
- Améliorant les moyens de détection du danger.

Tableau X: Tableau d'analyse du risque processus

| Analyse du risque processus | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|--------|--------|---|---|---|-----|---------------------|-------------------------------|---|---|-----|--------------------------------|--|--|
| Evaluation du risque | | | | | | | Réduction du risque | Evaluation du risque résiduel | | | | | | |
| Défaillance | Effets | causes | S | p | D | RPN | Moyens de maîtrise | S | P | D | RPN | Génération de nouveaux dangers | | |
| | | | | | | | | | | | | | | |

11. Analyse des risques et de l'exploitabilité (HAZOP) :

La méthode HAZOP, pour HAZard OPERability, est principalement dédiée à l'analyse des risques des systèmes thermo hydrauliques pour lesquels il est primordial de maîtriser des paramètres comme la température, la pression, le débit, etc. L'HAZOP suit une procédure assez semblable à celle proposée par l'AMDEC [38]



Figure 9: Méthodologie HAZOP

12. L'arbre de défaillance (FTA = Fault Tree Analysis) :

L'arbre de défaillance est une méthode qui part d'un événement final indésirable pour remonter vers les causes et conditions dont les combinaisons sont à l'origine. Il vise à représenter graphiquement l'ensemble des combinaisons possibles qui peuvent induire l'événement étudié.

A chaque niveau d'embranchement de l'arbre, on peut évaluer des combinaisons, des causes avec des opérateurs logiques (et, ou). On identifie ensuite les causes racines et le plan d'actions à mettre en œuvre (mesures correctives et préventives) afin de garantir que les améliorations prévues résoudront le problème et ne mèneront pas à d'autres effets indésirables.

En effet cette méthode est couramment utilisée dans les analyses d'incidents qualité (analyse des réclamations, les défauts produits, les défaillances de process ou de conception). La mise en œuvre préalable d'autres méthodes d'analyse des risques de type inductif (AMDEC, HAZOP) facilite grandement la recherche des défaillances pour l'élaboration de l'arbre.

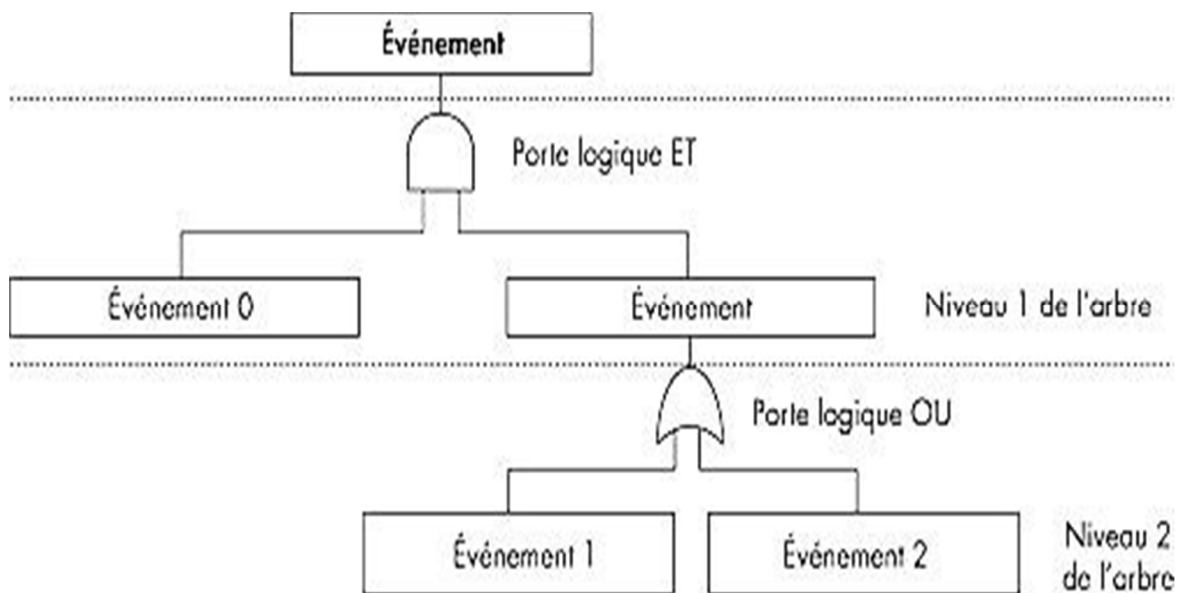


Figure 10: Arbre des défaillances

VII. La gestion des modifications dans les BPF.

L'activité d'une industrie pharmaceutique doit être dans un cadre défini et documenté car elle est susceptible d'évoluer, de changer. Ces évolutions sont prises en compte par les BPF

1. La maîtrise des modifications dans les BPF

Le CC est défini aux points 43 et 44 de l'annexe 15 des GMP et dans la ligne directrice n°15 des BPF nommée « Qualification et validation », elles envisagent :

- Des procédures écrites doivent être établies en vue de décrire les mesures à mettre en œuvre en cas de modification d'une matière première, d'un composant du produit, du matériel de production, ou du site de fabrication, de la méthode de production ou d'essai ou de tout autre changement susceptible d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé

- La production en quantité suffisante de données pour démontrer qu'une fois la modification effectuée, le produit reste de la qualité souhaitée et conforme aux spécifications approuvées.

- 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 faut évaluer l'impact probable de la modification des installations, de systèmes et des équipements sur le produit, en réalisant une analyse de risques. L'évaluation permettra de définir la nécessité ou non de réaliser des requalifications et des revalidations.

- On trouve également une définition synthétique de la maîtrise des modifications dans le glossaire de ces LD, il est défini comme : «système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure.»^[27]

A partir de ces définitions, on peut définir 4 piliers fondamentaux dans le CC :

- **Un domaine d'application** : les changements susceptibles de modifier la validité du système.
- **Un système formel** : la démarche doit être définie et détaillée dans une procédure
- **Une évaluation du risque** : par des personnes ayant les compétences nécessaires afin de mesurer les impacts.
- **Un plan d'action** : pour garantir le maintien de la validité du système en cas de changement.

Certains changements sont cités explicitement dans les BPF :

Tableau XI: Modifications explicites dans les BPF

| Chapitre des BPF | Extrait des BPF | Modifications concernées |
|---|---|---|
| introduction | Tous les fabricants de médicaments (...) doivent être titulaires d'une autorisation de fabrication. Tout au long de ce guide il n'est postulé que les exigences de l'autorisation de mise sur le marché relatives à la sécurité, à la qualité, à l'efficacité sont systématiquement prises en compte dans toutes les dispositions prises en matière de production, de contrôle et de libération des produits par le pharmacien responsable. | Autorisation d'ouverture Dossier d'AMM |
| Chapitre 1 : Gestion de la qualité | Le pharmacien responsable doit fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché. Les produits finis contiennent les principes actifs prévus dans la formule qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché. Les médicaments ne sont pas libérés, vendus ou expédiés avant que le pharmacien responsable n'ait certifié que chaque lot de production a bien été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et à toute réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments. | Dossier d'AMM Dossier d'AMM Dossier d'AMM Réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments |
| Chapitre 4 : Documentation | Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et diffusés. Ils doivent correspondre aux dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché. | Dossier d'AMM Autorisation d'ouverture. |
| Chapitre 6 : Contrôle de la qualité | Tous les contrôles, décrits dans l'autorisation de mise sur le marché, doivent être effectués conformément aux méthodes approuvées. | Dossier d'AMM |
| Fabrication et analyse en sous-traitance | Tous les accords pris en matière d'opération de fabrication, et de l'analyse réalisée en sous-traitance y compris toute proposition de modification des dispositions techniques ou autres, doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné. | Dossier d'AMM Accords entre donneur d'ordre et sous-traitant. |

D'autres sont cités implicitement tenant compte aux exigences des textes réglementaires :

Tableau XII: Modifications implicites dans les BPF

| Chapitre des BPF | Extrait des BPF | Modifications concernées |
|--|---|---|
| Chapitre 1 : Gestion de la qualité | Les étapes critiques de la fabrication et toutes modifications importantes sont validées. Les revues qualité comprennent une revue de tous les changements intervenus sur les procédés ou sur les éthodes d'analyses. | procédé Procédé Méthodes d'analyse |
| Chapitre 5 : procédé Production | Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise. Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication y compris au niveau du Matériel ou des produits, lorsque cette Modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus | Procédé Formule de fabrication Procédé |
| Chapitre 7 : fabrication et analyse en sous-traitance | Tous les accords pris en matière d'opération de fabrication, ou liés à la fabrication et d'analyse réalisée en sous-traitance, doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné. | Toutes |
| LD.11 : Systèmes informatisés | Toute modification importante doit être validée | Systèmes informatisés |
| LD.15 : Qualification et validation | Tous les changements importants apportés aux installations, équipements et processus susceptibles d'influencer la qualité du produit doivent être validés. Les changements peuvent porter sur: La matière première, un composant du produit, du matériel opérationnel, l'environnement (ou site) de fabrication, la méthode de production ou d'essai, tout autre changement susceptible d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du processus. La qualification d'installation doit être réalisée sur les installations, systèmes ou équipements ayant subi des modifications. | Installation Equipement Procédé Matière première Matériel Environnement Site de fabrication Procédé Installations Systèmes équipements |

VIII. La gestion des modifications selon l'ICH Q10.

ICH Q10 propose d'étendre les connaissances à travers les différents services de l'entreprise. Cette modification définit une approche globale à tout le cycle de vie du produit ainsi qu'une vision commune et une collaboration entre les entités. La gestion de la connaissance «*Knowledge Management*» décrit les systèmes facilitant la création et le maintien d'un état de contrôle de la performance des processus et la qualité des produits.

Dans ce contexte, le déploiement de la gestion des risques «*Quality Risk Management*» est requis. L'utilisation du QRM doit être systématique pour identifier et maîtriser les risques. Pour assurer l'innovation et l'amélioration continue, «4 PQS éléments» de l'ICH Q10 étendent la qualité au-delà des processus GMP.

Parmi les «4 PQS elements», on retrouve le système de maîtrise des changements qui est 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. Il y a généralement des différences d'exigences dans les processus de maîtrise des changements, avant la soumission réglementaire initiale mais aussi après, lorsque des modifications au dossier réglementaire sont requises en application des exigences régionales.*

En fonction de l'étape du cycle de vie du produit, le processus de maîtrise des changements doit inclure les éléments suivants, et ce de manière appropriée :

- La gestion du risque qualité. Elle doit être utilisée pour évaluer les changements proposés. Le niveau d'effort à fournir ainsi que les formalités de l'évaluation doivent être en rapport avec le niveau du risque

- Les changements proposés doivent être évalués en fonction de l'AMM, doivent prendre en considération l'espace de conception ; si déterminé ; ainsi que la compréhension du procédé et du produit. La nécessité ou non d'un dépôt de variations d'AMM ou d'une demande d'autorisation de modification technique auprès des autorités compétentes doit être

évaluée en application des exigences régionales. A noter que, selon l'ICH Q8 et d'un point de vue des exigences réglementaires, des opérations menées au sein d'un espace de conception existant ne sont pas considérées comme étant un changement. Cependant, d'un point de vue du système qualité pharmaceutique, l'ensemble des changements doit être évalué au sein du système de maîtrise des changements de l'entreprise

- Les changements proposés doivent être évalués par une équipe d'experts, regroupant les expertises et connaissances de tous les secteurs pertinents (par exemple, le développement pharmaceutique, la production, l'assurance qualité, les affaires médicales et réglementaires), afin de s'assurer qu'ils sont techniquement justifiés. Les critères d'évaluation prospective d'un changement proposé doivent être définis.

- Une évaluation du changement doit être faite dès sa mise en œuvre et ce, afin de s'assurer que les objectifs attendus soient atteints et qu'il n'existe pas d'impact délétère sur la qualité du produit [28]

Tableau XIII: Application du système de gestion des changements tout au long du cycle de vie du produit

| Développement pharmaceutique | Transfert de technologies | Fabrication commerciale | Arrêt du produit |
|---|--|--|--|
| Les changements sont une partie inhérente au développement des processus. Ils doivent être documentés ; les formalités du processus de maîtrise des changements doivent être consistantes avec le stade de développement pharmaceutique | Le système de maîtrise des changements doit fournir une gestion et une documentation des ajustements réalisés sur les processus durant les activités de transfert de technologies. | Un système établi de maîtrise des changements doit être mis en place pour la fabrication commerciale. Une supervision par le département qualité doit fournir l'assurance de l'utilisation appropriée des approches scientifiques et basées sur les risques. | Tout changement effectué après l'arrêt de commercialisation d'un produit doit être fait au travers d'un système approprié de maîtrise des changements. |

IX. Traitement des modifications selon la directive européenne relative aux caractéristiques des différentes catégories de modifications :

Une autorisation de mise sur le marché définit les conditions auxquelles la mise sur le marché d'un médicament est autorisée dans l'Union européenne.

Le règlement «Modifications» régit les procédures applicables en matière de modification de la décision octroyant l'autorisation de mise sur le marché et du dossier technique à travers des modifications d'ordre administratif, qualitatif et relatives à la sécurité, efficacité et pharmacovigilance

1. Modifications administratives :

- Changement du nom et/ou de l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
- Changement dans la dénomination (de fantaisie) du médicament
- Changement dans la dénomination de la substance active ou d'un excipient
- Changement du nom et/ou de l'adresse: du fabricant (y compris, le cas échéant, des sites de contrôle de la qualité) ou du titulaire du DPSA, ou du fournisseur de la substance active, de la matière première, du réactif ou de la substance intermédiaire utilisés dans la fabrication de la substance active (si précisé dans le dossier technique), lorsque le dossier approuvé ne comporte pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne, ou du fabricant d'un excipient nouveau (si précisé dans le dossier technique).
- Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant/de l'importateur du produit fini (y compris les sites de libération des lots et de contrôle de la qualité)
- Changement du code ATC ou du code ATC Vet
- Suppression de sites de fabrication pour une substance active, une substance intermédiaire ou un produit fini, d'un site de conditionnement, d'un fabricant responsable de la libération des lots, d'un site de contrôle des lots ou d'un fournisseur de matières premières, de réactifs ou d'excipients (si mentionné dans le dossier)
- Changement de date de l'audit destiné à vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) par le fabricant de la substance active

2. Modifications Qualitatives :

2.1. Substance active :

Fabrication

- **Changement du fabricant d'une matière première, d'un réactif ou d'une substance intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication d'une substance active, ou changement du fabricant de la substance active (y compris, le cas échéant, les sites de contrôle de qualité), lorsque le dossier approuvé ne comporte pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne :**
 - a. Le fabricant proposé fait partie du même groupe pharmaceutique que le fabricant actuel approuvé
 - b. Introduction d'un fabricant de la substance active sur la base d'un DPSA
 - c. Le fabricant proposé applique une voie de synthèse ou des conditions de fabrication substantiellement différentes, susceptibles de modifier des caractéristiques qualitatives importantes de la substance active, comme le profil d'impuretés qualitatif et/ou quantitatif exigeant une qualification ou des propriétés physico-chimiques ayant un impact sur la biodisponibilité
 - d. Nouveau fabricant de matières nécessitant une évaluation de la sécurité virale et/ou du risque d'EST
 - e. Le changement concerne une substance active biologique ou une matière première, un réactif ou un intermédiaire utilisés dans la fabrication d'un médicament biologique/immunologique
 - f. Changements dans les modalités des tests de contrôle de qualité de la substance active-remplacement ou ajout d'un site d'essai ou de contrôle des lots
 - g. Introduction d'un nouveau fabricant de la substance active sans DPSA et nécessitant une actualisation significative de la section du dossier relative à la substance active concernée
 - h. Ajout d'un site de stérilisation pour la substance active, qui utilise une méthode de la pharmacopée européenne
 - i. Introduction d'un nouveau site de micronisation

- j. Changements dans les modalités des tests de contrôle de qualité d'une substance active biologique : remplacement ou ajout d'un site d'essai/de contrôle des lots recourant notamment à une méthode biologique, immunologique ou immunochimique
- k. Nouveau site de stockage de la banque de cellules primaires et/ou des banques de cellules de travail
 - **Changements dans le procédé de fabrication de la substance active :**
 - a. Changement mineur dans le procédé de fabrication de la substance active
 - b. Changement important dans le procédé de fabrication de la substance active, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament
 - c. Le changement concerne une substance biologique/ immunologique ou l'utilisation d'une substance différente dérivée chimiquement dans la fabrication d'une substance biologique/immunologique, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament, et n'est pas lié à un protocole
 - d. Le changement concerne un médicament à base de plantes et porte sur l'origine géographique, la voie de fabrication ou la production
 - e. Changement mineur de la partie confidentielle d'un dossier permanent de la substance active
 - **Changement de la taille du lot (y compris la classe de taille du lot) de la substance active ou de la substance intermédiaire utilisée dans le procédé de fabrication de la substance active :**
 - a. Jusqu'à 10 fois supérieure à la taille initiale approuvée du lot
 - b. Jusqu'à 10 fois inférieure
 - c. La modification nécessite l'évaluation de la comparabilité d'une substance active biologique/immunologique
 - d. Plus de 10 fois supérieure à la taille initiale approuvée du lot
 - e. L'échelle pour une substance active biologique/immunologique est augmentée/diminuée sans changement de procédé (par exemple duplication d'une ligne)

- **Changement dans les essais en cours de fabrication ou dans les limites appliquées durant la fabrication de la substance active :**

- a. Resserrement des limites appliquées en cours de fabrication
- b. Ajout d'un nouvel essai et de nouvelles limites en cours de fabrication
- c. Suppression d'un essai non significatif en cours de fabrication
- d. Extension des limites approuvées appliquées en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active
- e. Suppression d'un essai en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active
- f. Ajout ou remplacement d'un essai en cours de fabrication en raison d'un problème de sécurité ou de qualité

- **Changements dans la substance active d'un vaccin saisonnier, pré- pandémique ou pandémique contre la grippe humaine :**

- a. Remplacement de la ou des souches d'un vaccin saisonnier, pré-pandémique ou pandémique contre la grippe humaine

Contrôle de la substance active :

- **Changement des paramètres de spécification et/ou des limites d'une substance active, d'une matière première, d'une substance intermédiaire ou d'un réactif utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active :**

- a. Resserrement des limites de spécification pour les médicaments soumis à la procédure de libération des lots par l'autorité de contrôle officielle
- b. Resserrement des limites de spécification
- c. Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante
- d. Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (par exemple, suppression d'un paramètre obsolète)
- e. Suppression d'un paramètre de spécification susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active et/ou du produit fini

- f. Modification en dehors des limites des spécifications pour la substance active
 - g. Extension des limites des spécifications approuvées pour les matières premières/substances intermédiaires, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active et/ou du produit fini
 - h. Ajout ou remplacement (à l'exclusion des substances biologiques ou immunologiques) d'un paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante, en raison d'un problème de sécurité ou de qualité
 - i. Lorsqu'il n'existe pas de monographie pour la substance active dans la pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée nationale d'un État membre, remplacement de la spécification de la pharmacopée interne par une spécification d'une pharmacopée non officielle ou d'une pharmacopée d'un pays tiers
- **Changement dans la procédure d'essai pour la substance active ou une matière première/un réactif/un intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active :**
 - a. Changements mineurs dans une procédure d'essai approuvée
 - b. Suppression d'une procédure d'essai pour la substance active ou une matière première/un réactif/un intermédiaire, lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée
 - c. Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout) pour un réactif, n'ayant pas d'effet significatif sur la qualité globale de la substance active
 - d. Changement important (ou remplacement) concernant une méthode d'essai biologique, immunologique ou immunochimique ou concernant une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique
 - e. Autres changements concernant une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout) de la substance active ou d'une matière première/d'un intermédiaire

Système de fermeture du contenant :

- **Changement dans le conditionnement primaire de la substance active :**
 - a. Composition qualitative et/ou quantitative
 - b. Composition qualitative et/ou quantitative pour les substances actives biologiques ou immunologiques stériles et non congelées
 - c. Substances actives liquides (non stériles)
- **Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du conditionnement primaire de la substance active :**
 - a. Resserrement des limites des spécifications
 - b. Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante
 - c. Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante
 - d. Ajout ou remplacement d'un paramètre de spécification en raison d'un problème de sécurité ou de qualité.
- **Changement dans la procédure d'essai du conditionnement primaire de la substance active :**
 - a. Changements mineurs dans une procédure d'essai approuvée
 - b. Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)
 - c. Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée

2.2. Produit fini :

Description et composition :

| Changement ou ajout de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages, y compris remplacement ou ajout d'encres utilisées pour le marquage des médicaments | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|--|----------------------|---------------------|-------------------|
| Changement de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| Changement des lignes de sécabilité conçues pour une division en parts égales | | 1, 2, 3 | IB |

Conditions :

- Les spécifications relatives à la libération et à la péremption du produit fini restent inchangées (sauf en ce qui concerne l'apparence).
- L'encre doit être conforme aux dispositions applicables de la législation pharmaceutique.
- Les lignes de sécabilité ne sont pas conçues pour une division en parts égales.
- Les marquages du produit servant à différencier les dosages ne doivent pas être complètement supprimés.
- Documents :
 - Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris un schéma détaillé ou une description écrite de l'apparence actuelle et de la nouvelle apparence, et des informations «produit» révisées, si nécessaire.
 - Échantillons du produit fini, le cas échéant (voir avis aux demandeurs- Exigences relatives aux échantillons dans les États membres).
 - Résultats des essais appropriés, effectués conformément à la pharmacopée européenne, démontrant l'équivalence au niveau des caractéristiques/du dosage correct.

| Changement dans la forme ou les dimensions de la forme pharmaceutique | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|---|----------------------|---------------------|-------------------|
| Comprimés à libération immédiate, capsules, suppositoires ou ovules | 1, 2, 3, 4 | 1, 4 | IA |
| Formes pharmaceutiques gastro-résistantes, à libération modifiée ou prolongée et comprimés sécables destinés à être divisés en parts égales | | 1, 2, 3, 4, 5 | IB |
| Ajout d'une nouvelle trousse pour préparation Radio-pharmaceutique avec un volume de remplissage différent | | | II |

Conditions :

- Le cas échéant, le profil de dissolution du produit reformulé est comparable à l'ancien. S'agissant des médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles à effectuer, le temps de désagrégation du nouveau produit est comparable à l'ancien.
- Les spécifications relatives à la libération et à la péremption du produit restent inchangées (sauf en ce qui concerne les dimensions).
- La composition qualitative ou quantitative ainsi que la masse moyenne restent inchangées.
- La modification ne concerne pas des comprimés sécables destinés à être divisés en parts égales.
- Documents
- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris un schéma détaillé de la situation actuelle et de la situation proposée, et informations «produit» révisées, si nécessaire.

- Données comparatives sur la dissolution pour au moins un lot pilote dans les dimensions actuelles et les dimensions proposées (pas de différences significatives concernant la comparabilité ; voir les lignes directrices sur la biodisponibilité applicables aux médicaments à usage humain ou vétérinaire). Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
- Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément aux lignes directrices sur la biodisponibilité applicables aux médicaments à usage humain ou vétérinaire.
- Échantillons du produit fini, le cas échéant (voir avis aux demandeurs-Exigences relatives aux échantillons dans les États membres).
- Résultats des essais appropriés, effectués conformément à la pharmacopée européenne, démontrant l'équivalence au niveau des caractéristiques/du dosage correct.

| Changements dans la composition (excipients) du produit fini | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|--|----------------------------|---------------------|-------------------|
| Changements dans les composants du système d'aromatisation ou de coloration | | | |
| Ajout, suppression ou remplacement | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11 | 1, 2, 4, 5, 6 | IA |
| Augmentation ou réduction | 1, 2, 3, 4, 11 | 1, 2, 4 | IA |
| Médicaments vétérinaires biologiques administrés par voie orale dans lesquels l'agent colorant ou aromatisant est important pour l'absorption par les espèces animales cibles | | | II |
| Autres excipients | | | |
| Tout ajustement mineur de la composition quantitative du produit fini pour ce qui est des excipients | 1, 2, 4, 8, 9, 10 | 1, 2, 7 | IA |
| Changements qualitatifs ou quantitatifs concernant un ou plusieurs excipients, susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la sécurité, la qualité ou l'efficacité du médicament | | | II |
| . Changement concernant un médicament biologique/immunologique | | | II |

Conditions :

- Il n'y a pas de changement dans les caractéristiques fonctionnelles de la forme pharmaceutique (par exemple : temps de désagrégation, profil de dissolution).
- Tout ajustement mineur de la préparation en vue de maintenir le poids total doit être effectué à l'aide d'un excipient qui constitue déjà une part importante de la formulation du produit fini.
- La spécification du produit fini a été actualisée uniquement en ce qui concerne l'apparence/l'odeur/le goût ; le cas échéant, suppression d'un test d'identification.

- Les études de stabilité ont débuté dans des conditions ICH/VICH (avec indication des numéros de lots) et les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production; le demandeur dispose-au moment de la mise en œuvre pour les types IA et au moment de la notification pour les types IB-de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois et le profil de stabilité est similaire à la situation actuelle enregistrée. La garantie est donnée que ces études seront finalisées 2.8.2013 Journal officiel de l'Union européenne C 223/37 FR et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée. De plus, des essais de photostabilité doivent être effectués, si nécessaire.
- Tout nouveau composant proposé doit être conforme aux exigences des directives applicables [par exemple, les directives 94/36/CE du Parlement européen et du Conseil et 2008/128/CE de la Commission (2) pour les colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires et la directive 88/388/CEE du Conseil (3) pour les arômes].
- Les nouveaux composants ne doivent pas contenir de matières d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale ou de conformité à l'actuelle «Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire».
- Le cas échéant, le changement n'a pas d'incidence sur la différenciation entre les dosages et n'a pas d'impact négatif sur l'acceptabilité du goût pour les formulations pédiatriques.
- Le profil de dissolution du nouveau médicament, établi sur la base d'au moins deux lots à l'échelle pilote, est comparable à l'ancien (pas de différences significatives en termes de comparabilité ; voir les lignes directrices sur la biodisponibilité applicables aux médicaments à usage humain ou vétérinaire). Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles à effectuer, le temps de désagrégation du nouveau produit est comparable à l'ancien.
- Le changement n'est pas la conséquence de problèmes de stabilité et/ou n'entraîne pas de risques potentiels pour la sécurité, notamment en termes de différenciation entre dosages.

- Le produit concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique.
- S'agissant des médicaments vétérinaires administrés par voie orale, le changement n'a aucune incidence sur l'absorption par l'espèce animale cible.

Documents :

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris méthode d'identification de tout colorant nouveau, le cas échéant, et informations «produit» révisées, si nécessaire.
- Une déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH/VICH (avec indication des numéros de lots concernés) et, le cas échéant, que le demandeur disposait, au moment de la mise en œuvre, des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème. La garantie doit en outre être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.
- Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH/VICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois; la garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.
- Échantillon du nouveau produit, le cas échéant (voir avis aux demandeurs- Exigences relatives aux échantillons dans les États membres).
- Soit un certificat de conformité à la pharmacopée européenne pour tout nouveau composant d'origine animale présentant un risque d'EST soit, le cas échéant, des documents prouvant que la source spécifique de la matière à risque du point de vue de

L'EST a été évaluée précédemment par l'autorité compétente et satisfait aux dispositions de l'actuelle «Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire». Les informations suivantes doivent être incluses pour toute matière de ce type : nom du fabricant, espèce et tissu dont la matière est dérivée, pays d'origine des animaux sources et utilisation de la matière. Pour la procédure centralisée, ces informations doivent être incluses dans un tableau A EST (et B, le cas échéant) mis à jour.

- Données démontrant que le nouvel excipient n'interfère pas avec les méthodes d'essai des spécifications du produit fini, le cas échéant.
- La justification du changement/du choix des excipients etc. doit être apportée au moyen de données scientifiques relatives au développement galénique (y compris, selon le cas, les aspects liés à la stabilité et la préservation antimicrobienne). C 223/38 Journal officiel de l'Union européenne 2.8.2013 FR
- Pour les formes de dosage solides, données comparatives sur le profil de dissolution pour au moins deux lots à l'échelle pilote du produit fini dans la nouvelle et l'ancienne composition. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
- Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément à l'actuelle «Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence».
- Pour les médicaments vétérinaires destinés à des espèces animales productrices de denrées alimentaires, la preuve que l'excipient est classé conformément à l'article 14, paragraphe 2, point c), du règlement (CE) no 470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) no 2377/90 du Conseil et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, ou, si ce n'est pas le cas, une preuve que l'excipient n'est pas pharmacologiquement actif à la dose à laquelle il est administré à l'animal cible.

| Changement apporté à la masse de l'enrobage des formes de dosage à usage oral ou à la masse des capsules vides | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|---|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Formes pharmaceutiques solides à usage oral | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| Formes pharmaceutiques gastro-résistantes, à libération modifiée ou prolongée pour lesquelles l'enrobage est un facteur déterminant du mécanisme de libération | | | II |

Conditions :

- Le profil de dissolution du nouveau médicament, déterminé sur la base d'au moins deux lots à l'échelle pilote, est comparable à l'ancien. Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles à effectuer, le temps de désagrégation du nouveau produit est comparable à l'ancien.
- L'enrobage n'est pas un facteur critique pour le mécanisme de libération.
- Les spécifications du produit fini ont été actualisées uniquement en ce qui concerne la masse et les dimensions, le cas échéant.
- Les études de stabilité réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté avec au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et le demandeur dispose, au moment de la mise en œuvre, de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois ; la garantie est donnée que ces études seront finalisées. Les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.

Documents :

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
- Une déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH/VICH (avec indication des numéros de lots concernés) et, le cas échéant, que le demandeur disposait, au moment de la mise en œuvre, des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème. La garantie doit en outre être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée. De plus, des essais de photostabilité doivent être effectués, si nécessaire

| Changement dans la concentration d'un médicament unidose à administrer en totalité par voie parentérale, lorsque la quantité de substance active par dose unitaire (c'est-à-dire le dosage) reste inchangée | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|--|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| | | | II |

| Suppression du récipient à solvant/diluant dans l'emballage | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|--|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| | | 1, 2 | IB |

Documents :

- Justification de la suppression, y compris informations sur les méthodes alternatives pour obtenir le solvant/ diluant tel que requis pour une utilisation sûre et efficace du médicament.
- Informations «produit» révisées

Fabrication :

| Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|---|----------------------|---------------------------|-------------------|
| Site de conditionnement secondaire | 1, 2 | 1,3, 8 | IA |
| Site de conditionnement primaire | 1, 2, 3, 4, 5 | 1, 2, 3, 4, 8, 9 | IA |
| Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, excepté la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement secondaire, pour les médicaments biologiques/immunologiques ou pour les formes pharmaceutiques fabriquées selon des procédés de fabrication complexes | | | II |
| Site nécessitant une inspection initiale ou spécifique à un produit | | | II |
| Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, excepté la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement primaire et secondaire, pour les médicaments non stériles | | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 | IB |
| Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, excepté la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement secondaire pour les médicaments stériles (y compris ceux qui sont fabriqués dans des conditions d'asepsie), à l'exclusion des médicaments biologiques/immunologiques | | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 | IB |

Conditions :

- Une inspection satisfaisante a été effectuée au cours des trois dernières années par un service d'inspection de l'un des États membres de l'Union européenne/EEE ou d'un pays ayant signé avec l'Union européenne un accord de reconnaissance mutuelle (ARM) sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF).
- Le site est dûment autorisé (à fabriquer la forme pharmaceutique ou le produit concerné).
- Le produit en question n'est pas un produit stérile.
- Le cas échéant, par exemple pour les suspensions et les émulsions, il existe un système de validation ou bien la validation de la production sur le nouveau site a été effectuée avec succès conformément au protocole en vigueur sur au moins trois lots à l'échelle de production.
- Le produit concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique.

Documents :

- Preuve que le site proposé est dûment autorisé pour la forme pharmaceutique ou le produit concernés, c'est-à-dire : Pour un site de fabrication situé dans l'Union européenne/EEE : copie de l'autorisation de fabrication actuelle. Une référence à la base de données EudraGMP suffira. C 223/40 Journal officiel de l'Union européenne 2.8.2013 FR Pour un site de fabrication situé en dehors de l'Union européenne/EEE, lorsque le pays concerné a signé avec l'Union européenne un accord de reconnaissance mutuelle (ARM) sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) : un certificat de BPF établi au cours des 3 dernières années par l'autorité compétente concernée. Pour un site de fabrication situé en dehors de l'Union européenne/EEE, lorsque le pays concerné n'a pas signé un tel accord de reconnaissance mutuelle : un certificat de BPF établi au cours des 3 dernières années par un service d'inspection de l'un des États membres de l'Union européenne/EEE. Une référence à la base de données EudraGMP suffira.
- Le cas échéant, les numéros de lots, la taille de lot correspondante et la date de fabrication des lots (≥ 3) utilisés dans l'étude de validation seront indiqués et les données de validation

ou le protocole de validation (schéma) seront présentés.

- Le formulaire de demande de modification doit indiquer clairement le fabricant «actuel» et le fabricant «proposé» du produit fini, tels que mentionnés à la section 2.5 du formulaire de demande.
- Copie des spécifications approuvées relatives à la libération et à la péremption, le cas échéant.
- Données d'analyse des lots sur un lot à l'échelle de production et deux lots à l'échelle pilote simulant le procédé de production (ou deux lots de production) et données comparatives sur les trois derniers lots du site précédent. Les données sur les deux lots de production suivants doivent être disponibles sur demande ou déclarées (accompagnées de la proposition d'action corrective) si les résultats sont en dehors des spécifications.
- Pour les formulations semi-solides et liquides dans lesquelles la substance active est présente sous une forme non dissoute : données de validation appropriées incluant une imagerie microscopique de la distribution granulométrique et de la morphologie des particules, ou toute autre technique d'imagerie appropriée.
- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
- Si le site de fabrication et le site de conditionnement primaire sont différents, les conditions de transport et de stockage en vrac doivent être précisées et validées.

| Changement d'importateur, des modalités de libération des lots et des essais de contrôle de qualité du produit fini | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|---|----------------------|---------------------|-------------------|
| Remplacement ou ajout d'un site où ont lieu les essais/les contrôles des lots | 2, 3, 4, 5 | 1, 2, 5 | IA |
| Remplacement ou ajout d'un site où ont lieu les essais/les contrôles des lots pour un médicament biologique/immunologique, les méthodes d'essai appliquées dans ce site étant des méthodes biologiques/immunologiques | | | II |
| Remplacement ou ajout d'un fabricant responsable de l'importation et/ou de la libération des lots | | | |
| 1) Sans essais/contrôles des lots | 1, 2,5 | 1, 2, 3, 4, 5 | IA |
| 2) Avec essais/contrôles des lots | 1, 2, 3, 4, 5 | 1, 2, 3, 4, 5 | IA |
| 3) Avec essais/contrôles des lots pour un médicament biologique/immunologique, les méthodes d'essai appliquées dans ce site étant des méthodes biologiques, | | | II |

Conditions :

- Le fabricant responsable de la libération des lots doit être établi dans l'Union européenne/EEE. Il doit rester dans l'Union européenne/EEE au moins un site de libération des lots capable de certifier les essais des produits aux fins de la libération des lots au sein de l'Union européenne/EEE.

- Le site est dûment autorisé.
- Le produit n'est pas un médicament biologique/immunologique.
- Le transfert des méthodes de l'ancien au nouveau site ou au nouveau laboratoire d'essais a été effectué avec succès.
- Il reste au moins un site d'essais/de contrôles des lots dans l'Union européenne/EEE ou dans un pays qui a signé avec l'Union européenne un accord de reconnaissance mutuelle (ARM) sur les BPF de portée adéquate, qui soit en mesure de réaliser des essais des produits aux fins de la libération des lots au sein de l'Union européenne/EEE.

Documents :

- Pour un site situé dans l'Union européenne/EEE : joindre une copie de la ou des autorisations de fabrication ou, s'il n'existe pas d'autorisation de fabrication, un certificat de conformité aux BPF établi au cours des 3 dernières années par l'autorité compétente concernée. C 223/42 Journal officiel de l'Union européenne 2.8.2013 FR Pour un site de fabrication situé en dehors de l'EEE, lorsque le pays concerné a signé avec l'Union européenne un accord de reconnaissance mutuel (ARM) sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) : un certificat de BPF établi au cours des 3 dernières années par l'autorité compétente concernée. Lorsqu'il n'existe pas d'accord de ce type, un certificat de BPF établi au cours des 3 dernières années par une autorité compétente de l'Union européenne/EEE.
- Le formulaire de demande de modification doit clairement préciser le fabricant «actuel» et le fabricant «proposé» du produit fini, l'importateur, les sites d'essai/de contrôle des lots et de libération des lots tels que mentionnés à la section 2.5 du formulaire de demande d'autorisation de mise sur le marché.
- Uniquement pour la procédure centralisée : coordonnées de la nouvelle personne de contact dans l'Union européenne/EEE pour les défauts du produit et les rappels, le cas échéant.

- Une déclaration par la personne qualifiée responsable de la certification des lots précisant que le ou les fabricants de la substance active mentionnés dans l'AMM agissent en conformité avec les lignes directrices détaillées sur les bonnes pratiques de fabrication des matières premières. Une seule déclaration peut suffire dans certaines conditions
- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris les informations «produit» révisées, le cas échéant.

| Changement dans le procédé de fabrication du produit fini, y compris d'un intermédiaire utilisé dans la fabrication du produit fini | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|---|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Changement mineur dans le procédé de fabrication | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 | IA |
| Changements importants dans un procédé de fabrication, susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament | | | II |
| Le produit est un médicament biologique ou immunologique et le changement nécessite une évaluation de la comparabilité | | | II |
| Introduction d'une méthode non standard de stérilisation terminale | | | II |
| Introduction ou augmentation du surdosage utilisé pour la substance active | | | II |
| Changement mineur dans le procédé de fabrication d'une suspension aqueuse buvable | | 1, 2, 4, 6, 7,8 | IB |

Conditions :

- Aucune modification du profil d'impuretés qualitatif et quantitatif et des propriétés physico-chimiques.
- Soit le changement concerne une solution buvable/une forme de dosage solide par voie orale à libération immédiate et le médicament concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique ou un médicament à base de plantes; soit le changement concerne un ou plusieurs paramètres du procédé dont il a été considéré, dans le cadre d'une évaluation précédente, qu'il(s) n'avai(en)t pas de répercussions sur la qualité du produit fini (indépendamment du type du produit ou de la forme de dosage).
- Le principe de fabrication, incluant les différentes étapes de fabrication, reste le même (par exemple le traitement des substances intermédiaires) et il n'y a aucun changement dans un solvant de fabrication utilisé dans le procédé.
- Le procédé actuellement enregistré doit être vérifié par des contrôles en cours de fabrication et aucun changement de ces contrôles (extension ou suppression de limites) n'est requis. 2.8.2013 Journal officiel de l'Union européenne C 223/43 FR
- Les spécifications du produit fini ou des substances intermédiaires restent inchangées.
- Le nouveau procédé doit aboutir à un produit identique pour ce qui est de tous les aspects liés à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité.
- Les études de stabilité appropriées, réalisées conformément aux lignes directrices applicables, ont débuté sur au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et le demandeur dispose de données de stabilité portant sur au moins trois mois. La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.

Documents :

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris une comparaison directe du procédé actuel et du nouveau procédé.
- Pour les produits semi-solides et liquides dans lesquels la substance active est présente sous une forme non dissoute : validation appropriée de la modification incluant une imagerie microscopique des particules destinée à rechercher les modifications visibles de morphologie ; données comparatives de la distribution granulométrique obtenues par une méthode appropriée.
- Pour les formes de dosage solides : données concernant le profil de dissolution d'un lot de production représentatif et données comparatives sur les trois derniers lots fabriqués selon le procédé précédent ; les données concernant les deux prochains lots de production complets doivent être disponibles sur demande ou déclarées (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors des spécifications. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
- Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément aux lignes directrices sur la biodisponibilité applicables aux médicaments à usage humain ou vétérinaire.
- Pour les modifications d'un ou plusieurs paramètres du procédé dont il a été considéré qu'elles n'avaient pas de répercussions sur la qualité du produit fini : déclaration à cet effet, résultant de l'évaluation des risques approuvée précédemment.
- Copie des spécifications approuvées relatives à la libération et à la péremption.
- Les données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins un lot fabriqué selon le procédé actuel approuvé et selon le procédé proposé. Les données concernant les deux prochains lots de production complets doivent être communiquées sur demande et déclarées par le titulaire de l'AMM (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors des spécifications.

- Déclaration que les études de stabilité appropriées ont débuté dans des conditions ICH/VICH selon le cas (avec indication des numéros de lots concernés) et que les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués pour au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production, que le demandeur dispose, au moment de la notification, de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois et que le profil de stabilité est similaire à la situation actuelle enregistrée. La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.

| Changement dans les essais en cours de fabrication ou dans les limites appliquées durant la fabrication du produit fini | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|---|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Resserrement des limites appliquées en cours de fabrication | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| Ajout d'un ou plusieurs nouveaux essais et de nouvelles limites | 1, 2, 5, 6 | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | IA |
| Suppression d'un essai non significatif en cours de fabrication | 1, 2, 7 | 1, 2, 6 | IA |
| Suppression d'un essai en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini | | | II |
| Extension des limites de contrôle en cours de fabrication approuvées, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini | | | II |
| Ajout ou remplacement d'un essai en cours de fabrication en raison d'un problème de sécurité ou de qualité | | | IB |

Conditions :

- Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II).
- Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication (par exemple : nouvelle impureté non qualifiée, changement dans les limites de la teneur totale en impuretés).
- Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
- La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.
- La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
- La nouvelle méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée).
- L'essai en cours de fabrication ne porte pas sur le contrôle d'un paramètre critique
- Documents :
 - Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
 - Tableau comparatif des limites et des essais en cours de fabrication actuels et proposés.
 - Précisions sur toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant.
 - Données d'analyse des lots sur deux lots de production du produit fini (3 lots de production pour les médicaments biologiques, sauf justification contraire) pour tous les paramètres de spécification.
 - Le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini sur au moins un lot pilote fabriqué sur la base des essais en cours de fabrication actuels et

nouveaux. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.

- Justification ou évaluation des risques montrant que l'essai en cours de fabrication n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
- Justification des nouvelles limites et des nouveaux essais en cours de fabrication.

Contrôle des excipients :

| Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites d'un excipient | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|--|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Resserrement des limites de spécification | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante | 1, 2, 5, 6, 7 | 1, 2, 3, 4, 6, 8 | IA |
| Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (par exemple, suppression d'un paramètre obsolète) | 1, 2, 8 | 1, 2, 7 | IA |
| Changement en dehors des limites de spécifications Approuvées | | | II |
| Suppression d'un paramètre de spécification, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini | | | II |
| Ajout ou remplacement (à l'exclusion des produits biologiques ou immunologiques) d'un paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante, en raison d'un problème de sécurité ou de qualité | | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 | IB |
| Lorsqu'il n'existe pas de monographie dans la pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée nationale d'un État membre pour l'excipient, remplacement de la spécification de la pharmacopée interne par une spécification d'une pharmacopée non officielle ou d'une pharmacopée d'un pays tiers | | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 | IB |

Conditions :

- Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II).
- Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication (par exemple : nouvelle impureté non qualifiée, changement dans les limites de la teneur totale en impuretés).
- Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
- La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.
- La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
- La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée).
- La modification ne concerne pas une impureté génotoxique.
- Le paramètre de spécification ne concerne pas le contrôle d'un paramètre critique

Documents :

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
- Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.
- Précisions sur toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant.
- Données d'analyse des lots sur deux lots de production (3 lots de production pour les excipients biologiques) de l'excipient pour tous les paramètres de spécification.
- Le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini pour au moins un lot pilote contenant l'excipient satisfaisant aux spécifications actuelles et

proposées. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.

- Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément aux lignes directrices sur la biodisponibilité applicables (médicaments à usage humain ou vétérinaire), le cas échéant.
- Justification ou évaluation des risques montrant que le paramètre n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
- Justification du nouveau paramètre de spécification et des limites

| Changement dans la procédure d'essai pour un excipient | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|--|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Changements mineurs dans une procédure d'essai approuvée | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée | 5 | 1 | IA |
| Changement important ou remplacement d'une méthode d'essai biologique, immunologique ou immunochimique ou d'une méthode utilisant un réactif biologique | | | II |
| Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout) | | 1, 2 | IB |

Conditions :

- Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la procédure d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.
- Les limites de la teneur totale en impuretés n'ont pas été modifiées ; aucune nouvelle impureté non qualifiée n'est détectée.
- La méthode d'analyse doit rester la même (par exemple changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).
- La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique (n'inclut pas les méthodes

microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée).

- Une procédure d'essai alternative est déjà autorisée pour le paramètre de spécification et cette procédure n'a pas été ajoutée par le biais d'une notification IA/IA(IN).

Documents :

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris une description de la méthodologie analytique, un résumé des données de validation, des spécifications révisées pour les impuretés (s'il y a lieu).
- Résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative montrant que l'essai actuel et l'essai proposé sont équivalents. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'essai.

| Changement de la source d'un excipient ou d'un réactif présentant un risque d'EST | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|--|----------------------|---------------------|-------------------|
| Remplacement d'une matière présentant un risque d'EST par une matière végétale ou de synthèse | 1 | 1 | |
| 1) Pour les excipients ou les réactifs non utilisés dans la fabrication d'une substance active biologique/immunologique ou dans un médicament biologique/immunologique | | 1, 2 | IA |
| 2) Pour les excipients ou les réactifs utilisés dans la fabrication d'une substance active biologique/immunologique ou dans un médicament biologique/immunologique | | | IB |
| Changement ou introduction d'une matière présentant un risque d'EST ou remplacement d'une telle matière par une autre matière présentant un risque d'EST, non couverte par un certificat de conformité EST | | | II |

Conditions :

- Les spécifications relatives à l'excipient, à la libération du produit fini et à la péremption restent inchangées.
- Documents :
- Déclaration du fabricant ou du titulaire de l'AMM de la matière attestant que celle-ci est purement d'origine végétale ou synthétique.
- Étude de l'équivalence des matières, de l'impact sur la production de la matière finale et de l'impact sur le comportement du produit fini

| Changement dans la synthèse ou l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la pharmacopée (si le dossier en contient une description) ou d'un nouvel excipient | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|--|----------------------|---------------------|-------------------|
| Changement mineur dans la synthèse ou l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la pharmacopée ou d'un nouvel excipient | 1, 2 | 1, 2, 3, 4 | IA |
| Il y a une incidence sur les spécifications ou bien un changement dans les propriétés physicochimiques de l'excipient, susceptible de nuire à la qualité du produit fini | | | II |
| L'excipient est une substance biologique ou immunologique | | | II |

Conditions :

- La voie de synthèse et les spécifications sont identiques et il n'y a pas de changement dans le profil d'impuretés qualitatif et quantitatif (à l'exclusion des solvants résiduels, à condition qu'ils soient contrôlés conformément aux limites ICH/VICH), ni dans les propriétés physico-chimiques.
- Les adjuvants sont exclus

Documents :

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
- Les données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins deux lots (échelle pilote minimale) de l'excipient fabriqué selon l'ancien et le nouveau procédé.
- Le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini pour au moins deux lots (échelle pilote minimale). Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
- Copie des spécifications approuvées et nouvelles (le cas échéant) de l'excipient.

Contrôle du produit fini :

| Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du produit fini | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|---|----------------------|---------------------|-------------------|
| Resserrement des limites de spécification | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| Resserrement des limites de spécification pour les médicaments soumis à la procédure de libération des lots par l'autorité de contrôle officielle | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante | 1, 2, 5, 6, 7 | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | IA |
| Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (par exemple suppression d'un paramètre obsolète tel que l'odeur, le goût ou l'essai d'identification d'une matière colorante ou aromatisante) | 1, 2, 9 | 1, 2, 6 | IA |
| Changement en dehors des limites de spécifications approuvées | | | II |
| Suppression d'un paramètre de spécification, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini | | | II |
| Ajout ou remplacement (à l'exclusion des produits biologiques ou immunologiques) d'un paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante, en raison d'un problème de sécurité ou de qualité | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | | IB |

Conditions :

- Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II), à moins que la documentation à l'appui n'ait déjà été évaluée et approuvée dans le cadre d'une autre procédure.
- Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication (par exemple : nouvelle impureté non qualifiée, changement dans les limites de la teneur totale en impuretés).
- Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
- La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs. C 223/50 Journal officiel de l'Union européenne 2.8.2013 FR
- La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
- La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique.
- La modification ne concerne pas une impureté (y compris génotoxique) ou une dissolution.

Documents :

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
- Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.
- Précisions sur toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant.
- Données d'analyse des lots sur deux lots de production du produit fini (3 lots de production pour les médicaments biologiques, sauf justification contraire) pour tous les paramètres de

spécification.

- Le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini pour au moins un lot pilote satisfaisant aux spécifications actuelles et proposées. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
- Justification ou évaluation des risques montrant que le paramètre n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
- Justification du nouveau paramètre de spécification et des limites.

| Changement dans la procédure d'essai du produit fini | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|--|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Changements mineurs dans une procédure d'essai approuvée | 1, 2, 3, 4, | 1, 2 | IA |
| Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une méthode alternative est déjà autorisée | 4 | 1 | IA |
| Changement important (ou remplacement) concernant une méthode d'essai biologique/immunologique/immunochimique ou une méthode utilisant un réactif biologique ou remplacement d'une préparation de référence biologique non couverte par un protocole approuvé | | | II |
| Autres changements concernant une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout) | | 1, 2 | IB |
| Actualisation de la procédure d'essai en vue de se conformer à la monographie générale actualisée de la pharmacopée européenne. | 2, 3, 4, 5 | 1 | IA |
| Pour attester la conformité avec la pharmacopée européenne et supprimer la référence à la méthode d'essai interne obsolète ainsi que le numéro de cette méthode | 2, 3, 4, 5 | 1 | IA |

Conditions :

- Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la procédure d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.
- Les limites de la teneur totale en impuretés n'ont pas été modifiées ; aucune nouvelle impureté non qualifiée n'est détectée.
- La méthode d'analyse doit rester la même (par exemple, changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).
- La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique/immunologique/immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée).
- La procédure d'essai enregistrée fait déjà référence à la monographie générale de la pharmacopée européenne ; les changements sont mineurs par leur nature et nécessitent une actualisation du dossier technique

Documents :

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris une description de la méthodologie analytique, un résumé des données de validation, des spécifications révisées pour les impuretés (le cas échéant).
- Résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative montrant que l'essai actuel et l'essai proposé sont équivalents ; cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'essai.

Système de fermeture du contenant :

| Changement dans le conditionnement primaire du produit fini | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|--|----------------------|---------------------|-------------------|
| Composition qualitative et quantitative | | | |
| 1) Formes pharmaceutiques solides | 1, 2, 3 | 1, 2, 3, 4, 6 | IA |
| 2) Formes pharmaceutiques semi-solides et liquides non stériles | | 1, 2, 3, 5, 6 | IB |
| 3) Médicaments stériles et médicaments biologiques ou immunologiques | | | II |
| Changement de type de contenant ou ajout d'un nouveau contenant | | | |
| 1) Formes pharmaceutiques solides, semi-solides ou liquides non stériles | | 1, 2, 3, 5, 6, 7 | IB |
| 2) Médicaments stériles et médicaments biologiques ou immunologiques | | | II |
| 3) Suppression d'un contenant de conditionnement primaire n'entraînant pas la suppression totale d'un dosage ou d'une forme pharmaceutique | 4 | 1, 4 | IA |

Conditions :

- Le changement concerne uniquement le même type de conditionnement/de contenant (par exemple, passage d'un blister à un autre blister).
- Le matériau de conditionnement proposé doit être au moins équivalent au matériau approuvé pour ce qui est de ses propriétés pertinentes.
- Les études de stabilité appropriées ont débuté dans des conditions ICH/VICH et les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués dans au moins deux lots à l'échelle pilote

ou à l'échelle de production et le demandeur dispose, au moment de la mise en œuvre, de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois. Toutefois, si le conditionnement proposé est plus résistant que le conditionnement existant (par exemple, un blister plus épais), il n'est pas nécessaire que les données de stabilité sur trois mois soient déjà disponibles. Ces études devront être finalisées et les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.

- La ou les présentations restantes du médicament doivent être adaptées aux instructions de dosage et à la durée de traitement mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit.

Documents

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris les informations «produit» révisées, le cas échéant.
- Données appropriées sur le nouveau conditionnement (par exemple, données comparatives sur la perméabilité à O₂, CO₂, à l'humidité).
- Il convient, le cas échéant, de fournir une preuve qu'il n'existe pas d'interaction entre le contenu et le matériau de conditionnement (par exemple pas de migration des composants du matériau proposé dans le contenu et pas de perte de composants du produit dans le conditionnement), y compris la confirmation que le matériau satisfait aux exigences de la pharmacopée ou de la législation de l'Union sur les matières plastiques et les objets en contact avec des denrées alimentaires.
- Une déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH/VICH (avec indication des numéros de lots concernés) et, le cas échéant, que le demandeur disposait, au moment de la mise en œuvre, des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité et que les données disponibles n'indiquaient pas de

problème. La garantie doit en outre être donnée que les études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.

- Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH/VICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois; la garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée. 2.8.2013 Journal officiel de l'Union européenne C 223/53 FR
- Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées concernant le conditionnement primaire, le cas échéant.
- Échantillons du nouveau contenant/système de fermeture, le cas échéant (voir avis aux demandeurs- Exigences relatives aux échantillons dans les États membres/à l'EMA).
- Déclaration selon laquelle la ou les tailles d'emballage restantes sont compatibles avec la posologie et la durée de traitement et adaptées aux instructions de dosage telles qu'approuvées dans le résumé des caractéristiques du produit.

| Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du conditionnement primaire du produit fini | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|---|----------------------|---------------------|-------------------|
| Resserrement des limites de spécification | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante | 1, 2, 5 | 1, 2, 3, 4, 6 | IA |
| Suppression d'un paramètre de spécification non significatif | 1, 2 | 1, 2, 5 | IA |
| Ajout ou remplacement d'un paramètre de spécification en raison d'un problème de sécurité ou de qualité | | 1, 2, 3, 4, 6 | IB |

Conditions :

- Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II).
- Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication.
- Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
- La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.
- La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.

Documents :

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
- Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.

- Précisions sur toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant.
- Données d'analyse des lots sur deux lots du conditionnement primaire pour tous les paramètres de spécification.
- Justification ou évaluation des risques montrant que le paramètre n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
- Justification du nouveau paramètre de spécification et des limites

| Changement dans la procédure d'essai pour le conditionnement primaire du produit fini | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|---|----------------------|---------------------|-------------------|
| Changements mineurs dans une procédure d'essai approuvée | 1, 2, 3 | 1, 2 | IA |
| Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout) | 1, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée | 5 | 1 | IA |

Conditions :

- Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la procédure d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.
- La méthode d'analyse doit rester la même (par exemple, changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).
- La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
- La substance active ou le produit fini n'est pas biologique/immunologique.
- Une procédure d'essai alternative est déjà autorisée pour le paramètre de spécification et cette procédure n'a pas été ajoutée par le biais d'une notification IA/IA(IN).

Documents :

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris une description de la méthodologie analytique et un résumé des données de validation.
- Résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative montrant que l'essai actuel et l'essai proposé sont équivalents. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'essai

| Changement dans la forme ou les dimensions du contenant ou de la fermeture (conditionnement primaire) | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|--|----------------------|---------------------|-------------------|
| Médicaments non stériles | 1, 2, 3 | 1, 2, 4 | IA |
| Le changement de la forme ou des dimensions concerne un élément fondamental du matériau de conditionnement, ce qui peut avoir des répercussions significatives sur le mode de dispensation, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini | | | II |
| Médicaments stériles | | 1, 2, 3, 4 | IB |

Conditions :

- Pas de changement dans la composition qualitative ou quantitative du contenant.
- Le changement ne concerne pas un élément fondamental du matériau de conditionnement affectant le mode de dispensation, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini.
- En cas de modification de l'espace libre (head space) ou du rapport surface/volume, des études de stabilité réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté et les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués sur au moins deux lots à l'échelle

pilote (trois lots pour les médicaments biologiques ou immunologiques) ou à l'échelle de production; en outre, le demandeur dispose de données de stabilité portant sur au moins trois mois (six mois pour les médicaments biologiques ou immunologiques). La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.

| Changement de la taille de l'emballage du produit fini | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|---|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Changement du nombre d'unités (comprimés, ampoules, etc.) dans un emballage | | | |
| 1) Modification dans les limites des tailles d'emballage actuellement approuvées | 1, 2 | 1, 3 | IA |
| 2) Modification en dehors des limites des tailles d'emballage actuellement approuvées | | 1, 2, 3 | IB |
| Suppression d'une ou de plusieurs tailles d'emballage | 3 | 1, 2 | IA |
| Changement du poids/volume de remplissage de médicaments stériles multidoses (ou unidoses, utilisation partielle) à usage parentéral, y compris les Médicaments biologiques/immunologiques | | | II |
| Changement du poids/volume de remplissage de médicaments multidoses à usage non parentéral | | 1, 2, 3 | |

Documents

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas), y compris description, schéma détaillé et composition du contenant ou du matériau de fermeture, ainsi que les informations «produit» révisées, si besoin est. 2.8.2013 Journal officiel de l'Union européenne C 223/55 FR
- Échantillons du nouveau contenant/système de fermeture, le cas échéant (voir avis aux demandeurs-Exigences relatives aux échantillons dans les États membres).

Conditions :

- La nouvelle taille d'emballage doit correspondre à la posologie et à la durée de traitement telles qu'approuvées dans le résumé des caractéristiques du produit.
- Le matériau de conditionnement primaire reste le même.
- La ou les présentations restantes du médicament doivent être adaptées aux instructions de dosage et à la durée de traitement mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit.
- Documents :
 - Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les produits vétérinaires, selon le cas), y compris les informations «produit» révisées, si besoin est.
 - Justification de la taille d'emballage nouvelle/restante, indiquant que la taille nouvelle/restante est compatible avec la posologie et la durée de traitement, telles qu'approuvées dans le résumé des caractéristiques du produit.
 - Déclaration selon laquelle des études de stabilité seront menées conformément aux lignes directrices applicables pour les produits dont les paramètres de stabilité risquent d'être affectés. Données à déclarer (accompagnées de la proposition d'action corrective) uniquement si elles sont en dehors des spécifications.

| Changement de fournisseur d'éléments ou de dispositifs de conditionnement (lorsqu'il est mentionné dans le dossier) | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|---|----------------------|---------------------|-------------------|
| Suppression d'un fournisseur | 1 | 1 | IA |
| Remplacement ou ajout d'un fournisseur | 1, 2, 3, 4 | 1, 2, 3 | IA |
| Tout changement concernant des fournisseurs de chambres d'inhalation pour les aérosols-doseurs | | | II |

Conditions :

- Aucun élément ou dispositif de conditionnement n'est supprimé.
- La composition qualitative et quantitative des éléments/dispositifs de conditionnement et les spécifications de conception restent les mêmes.
- Les spécifications et la méthode du contrôle de qualité sont au moins équivalentes.
- La méthode et les conditions de stérilisation (le cas échéant) restent identiques
- Documents :
- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
- Preuve du marquage «CE» pour les dispositifs destinés aux médicaments à usage humain.
- Le cas échéant, tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.

Stabilité :

| Changement de la durée de conservation ou des conditions de stockage du produit fini | Conditions à remplir | Documents à fournir | Type de procédure |
|---|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Réduction de la durée de conservation du produit fini | 1 | 1, 2, 3 | IA |
| Extension de la durée de conservation du produit fini | | | |
| 1) Tel que conditionné pour la vente (sur la base de données en temps réel) | | 1, 2, 3 | IB |
| 2) Après la première ouverture (sur la base de données en temps réel) | | 1, 2, 3 | IB |
| 3) Après dilution ou reconstitution (sur la base de données en temps réel) | | 1, 2, 3 | IB |
| 4) Extension de la durée de conservation fondée sur l'extrapolation de données sur la stabilité qui ne sont pas en conformité avec les lignes directrices ICH/VICH | | | II |
| 5) Extension de la durée de conservation d'un médicament biologique ou immunologique conformément à un protocole de stabilité approuvé | | 1, 2, 3 | IB |
| Changement des conditions de stockage des médicaments biologiques, lorsque les études de stabilité n'ont pas été effectuées en conformité avec un protocole de stabilité approuvé | | | II |
| Changement des conditions de stockage du produit fini ou du produit dilué/reconstitué | | 1, 2, 3 | IB |

Conditions :

- Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.

- Le changement ne concerne pas un élargissement des critères d'acceptation pour les paramètres testés, une suppression de paramètres indicatifs de stabilité ou une réduction de la fréquence des essais

Documents :

- Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas). Doivent y figurer les résultats des études de stabilité appropriées en temps réel (portant sur toute la durée de conservation) réalisées conformément aux lignes directrices applicables en matière de stabilité sur au moins deux lots à l'échelle pilote du produit fini dans le matériau de conditionnement autorisé et/ou après la première ouverture ou reconstitution, selon les besoins; le cas échéant, il faudra inclure les résultats d'essais microbiologiques appropriés.

- Informations «produit» révisées.

- Copie de la spécification approuvée relative à la péremption du produit fini et, le cas échéant, des spécifications concernant le produit après dilution/reconstitution ou première ouverture.

- Justification du ou des changements proposés

3. Changements concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance :

Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice visant à mettre en œuvre les conclusions d'une procédure de saisine de l'Union

- a. Le médicament entre dans le champ couvert par la procédure
- b. Le médicament n'entre pas dans le champ couvert par la procédure, mais la (les) modification(s) met(tent) en œuvre les conclusions de la procédure et le titulaire de l'AMM n'est pas tenu de soumettre de nouvelles informations complémentaires

- c. Le médicament n'entre pas dans le champ couvert par la procédure, mais la (les) modification(s) met(tent) en œuvre les conclusions de la procédure et le titulaire de l'AMM soumet de nouvelles informations complémentaires
- d. Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice d'un médicament générique/hybride/biosimilaire à la suite d'une évaluation du ou des mêmes changements pour le produit de référence :
- e. Mise en œuvre d'un ou de plusieurs changements pour lesquels le titulaire de l'AMM n'est pas tenu de soumettre des informations complémentaires
- f. Mise en œuvre d'un ou de plusieurs changements nécessitant d'être étayés par de nouvelles informations complémentaires de la part du titulaire de l'AMM (par exemple : comparabilité)
- g. Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice d'un médicament à usage humain visant à mettre en œuvre les conclusions d'une procédure concernant le rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) ou l'étude de sécurité post-autorisation (PASS) ou les conclusions de l'évaluation réalisée par l'autorité compétente au titre de l'article 45 ou 46 du règlement (CE) no 1901/2006 :
- h. Reproduction du libellé approuvé par l'autorité compétente
- i. Mise en œuvre d'un ou de plusieurs changements nécessitant d'être étayés par de nouvelles informations complémentaires de la part du titulaire de l'AMM
- j. Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice en raison de nouvelles données en matière de qualité, d'essais précliniques et cliniques ou de pharmacovigilance

Changement du statut légal d'un médicament autorisé selon la procédure centralisée :

- a. Pour les médicaments génériques/hybrides/biosimilaires, à la suite d'un changement de statut légal approuvé du médicament de référence
- b. Tous les autres changements de statut légal

Changement(s) de la ou des indications thérapeutiques :

- a. Ajout d'une nouvelle indication thérapeutique ou modification d'une indication approuvée
- b. Suppression d'une indication thérapeutique
- c. Suppression :
- d. d'une forme pharmaceutique
- e. d'un dosage

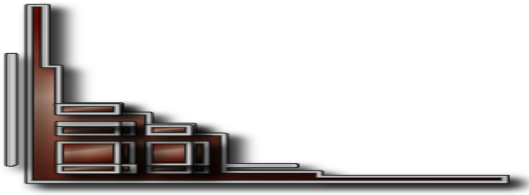
Introduction d'un résumé du système de pharmacovigilance relatif aux médicaments à usage humain ou changements apportés à ce résumé :

- a. Introduction d'un résumé du système de pharmacovigilance, changements concernant la personne qualifiée en matière de pharmacovigilance (y compris ses coordonnées) et/ou changement du lieu de conservation du dossier permanent du système de pharmacovigilance
- b. Changement de la fréquence et/ou de la date de soumission de rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) pour les médicaments à usage humain
- c. Introduction d'obligations et de conditions liées à une autorisation de mise sur le marché (y compris le plan de gestion des risques) ou changement(s) apporté(s) à ces obligations et conditions :
- d. Reproduction du libellé approuvé par l'autorité compétente
- e. Mise en œuvre d'un ou de plusieurs changements nécessitant d'être étayés par de nouvelles informations complémentaires de la part du titulaire de l'AMM, lorsqu'une évaluation significative par l'autorité compétente est nécessaire

Inclusion ou suppression d'un symbole noir et de textes explicatifs pour les médicaments figurant sur la liste des médicaments qui font l'objet d'une surveillance supplémentaire^[21]



Conclusion



Les modifications dans une industrie pharmaceutique sont inévitables, toute fois ; la gestion des changements au sein d'une industrie pharmaceutique est un outil indispensable. D'une part il fait partie de la démarche de management de la qualité qui sert à l'évaluation de la modification, des impacts qu'elle peut avoir et à la mise en place d'un plan d'action garantissant la qualité du produit fini. D'autre part le change control s'inscrit dans un processus réglementaire qui garantit que l'entreprise reste en permanence conforme aux exigences règlementaires.

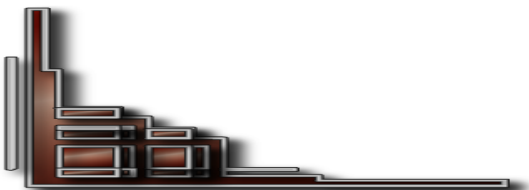
Le Change Control est une exigence réglementaire mise ci-avant par toutes les agences réglementaires internationales comme seul et unique moyen pour garantir la maîtrise des procédés et la qualité du produit.

Si les principaux éléments pour la gestion des changements sont définis dans les bonnes pratiques de fabrication, comme tout outil de la gestion de la qualité, le procédé et le plan d'action doivent être adaptés à l'entreprise afin qu'ils soient efficaces et performants.

Les clés d'une maîtrise du changement réussie sont l'implication du personnel à chaque étape du procédé et une bonne circulation des informations relatives à la modification.



Résumé



Résumé :

Titre : Gestion des modifications dans une industrie pharmaceutique

Auteur : Zakaria AL MOUBAKER

Mots clés : Modifications, Médicaments, BPF, AMM, Qualité

Les modifications /variations dans une industrie pharmaceutique s'avèrent inévitables pour faire face aux nouvelles exigences réglementaires et aux progrès techniques et scientifiques.

Ces modifications peuvent avoir un impact direct ou indirect sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit.

Dans ce travail, nous allons décrire les exigences qualité et réglementaires s'appliquant aux industries pharmaceutiques, avant de nous focaliser sur les modification/variations et leur rapport avec ces exigences.

Chaque industrie pharmaceutique doit mettre en place un système de gestion des modifications industrielles (administratives, qualitatives, relatives à la sécurité, efficacité et pharmacovigilance) pour faire face à toute modification pouvant survenir durant la vie d'un médicament

Abstract:

Title: Change control in a pharmaceutical industry

Author: Zakaria AL MOUBAKER

Keywords: Modifications, Drug, GMP, Marketing authorization, quality

Modifications/ variations in a pharmaceutical industry seem inevitable to be able to face new regulatory requirements and technical and scientific development.

These modifications could have a direct impact on the quality, security and efficiency of the product.

In this study, we are going to describe quality and regulatory requirements that apply to pharmaceutical industries before we focus on the modifications/ variations and their relationship with these requirements

Every pharmaceutical industry should put in place an industrial modifications (administrative, qualitative, relative to security, efficiency and pharmacovigilance) management system managed by qualified individuals to face all modifications which may occur during the lifetime of a drug

ملخص:

العنوان : تدبير التعديلات في مختبرات صناعة الادوية

الكاتب: زكرياء المبكر

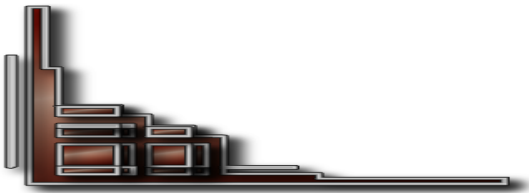
الكلمات الأساسية: التعديلات, الدواء, الممارسات الجيدة في التصنيع, رخصة التسويق, الجودة

التعديلات و التغييرات في مختبرات صناعة الأدوية لا مال منها لمواكبة المتطلبات القانونية و التقدم العلمي و التقني. يمكن لهذه التعديلات ان تؤثر بشكل مباشر أو غير مباشر على جودة, سلامة و فعالية المنتج.

من خلال هذا العمل سيتم شرح متطلبات الجودة و المتطلبات القانونية المطبقة على مختبرات صناعة الأدوية, قبل ان نتطرق الى التغييرات و التعديلات و علاقتها بهاته المتطلبات. لهذا, على كل مختبر انشاء منظومة فعالة لتدبير التغييرات و التعديلات الصناعية (الادارية, المتعلقة بالجودة, و كذلك المتعلقة بالسلامة, الفعالية و اليقظة الدوائية) التي قد تحدث خلال حياة الدواء



Références



- [1]. Historique du secteur [En ligne]. AMIP | Historique du secteur. [Consulté le 25Jan2017]. Disponible sur : <http://www.amip.ma/fr/historique-du-secteur/>
- [2]. Articles 75 & 76 de la loi 17-04 portant code du médicament et de pharmacie
- [3]. NF EN ISO 9000. Définition de la qualité
- [4]. La Qualité [En ligne]. Axess-qualité. [Consulté le 25Jan2017]. Disponible sur : <http://www.axess-qualite.fr/qualite.html>
- [5]. Dictionnaire de français Larousse [En ligne]. Définitions : client, cliente. [Consulté le 25Jan2017]. Disponible sur : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/client/16519?q=client#16385>
- [6]. Système de management de la qualité [En ligne]. Wikipédia. [Consulté le 25Jan2017]. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Syst%C3%A8me_de_management_de_la_qualit%C3%A9
- [7]. Organisation internationale de normalisation [En ligne]. Wikipédia. [Consulté le 25Jan2017]. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Organisation_internationale_de_normalisation
- [8]. Référentiels de management : l'ISO 9001, le management de la Qualité [En ligne]. Qualité performance. [Consulté le 25Jan 2017]. Disponible sur : <http://www.qualiteperformance.org/comprendre-la-qualite/referentiels-de-management-l-iso-9001-le-management-de-la-qualite>
- [9]. Principes de management de la qualité. ISO [En ligne]. [Consulté le 25Jan2017] ; Disponible sur : <http://www.iso.org/iso/fr/pub100080.pdf>
- [10]. Dr Abdelhakim ZALIM. Modalités d'enregistrement des médicaments au Maroc. 9Déc2009. Direction du médicament et de la pharmacie
- [11]. ICH [En ligne]. ICH. [Consulté le 25Jan2017]. Disponible sur : <http://www.ich.org/about/>
- [12]. Quality Guidelines [En ligne]. ICH. [Consulté le 25Jan2017]. Disponible sur : <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>
- [13]. Yves Rocher. Les nouveaux concepts de gestion de la qualité pharmaceutique ICH Q8, Q9, Q10. 2Mar2011

- [14]. Christian VIVARES, ascal ALBINI.A3P. QbD Et Design Space : Qui, Quand, Comment, Et surtout Pourquoi. [En ligne].[Consulté le 26Jan2017]. Disponible sur : <http://www.a3p.org/index.php/fr/basedocumentaire/articles/4111---qbd---et---design---space---qui,---quand,---comment,---et---surtout---pourquoi.html>
- [15]. ICH [En ligne]. Pharmaceutical Development Q8.[Consulté le 26Jan2017]. Disponible sur : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf
- [16]. Risque [En ligne]. Qualite online. [Consulté le 26Jan2017]. Disponible sur : <http://www.qualiteonline.com/definition-298-risque.html>
- [17]. ICH [En ligne]. Gestion des risques qualité Q9. [Consulté le 26Jan2017]. Disponible sur : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf
- [18]. ICH [En ligne]. Pharmaceutical quality system Q10. [Consulté le 26Jan2017]. Disponible sur : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf
- [19]. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments | Arkopharma [En ligne]. arkopharma. [Consulté le 26Jan2017]. Disponible sur : <http://www.arkopharma.be/qui-sommes-nous/norme-iso-22000/les-bonnes-pratiques-de-fabrication-des-medicaments/?lang=fr>
- [20]. Diagramme de causes et effets [En ligne]. Wikipedia. [Consulté le 26Jan2017]. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Diagramme_de_causes_et_effets
- [21]. Journal officiel de l'union européenne [En ligne]. Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures. [Consulté le 26Jan2017]. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c_2013_2008/c_2013_2008_pdf/c_2013_2804_fr.pdf

- [22]. Journal officiel de l'union européenne [En ligne]. RÈGLEMENT (CE) N o 1234/2008 DE LA COMMISSION du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires. [Consulté le 26Jan2017]. Disponible sur : <http://eurlex.europa.eu/legalcontent/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32008R1234&qid=1486483965911&from=en>
- [23]. OMS. [En ligne]. AMM des médicaments à usage humain notamment d'origine multi source, série réglementation pharmaceutique N°13 page 172. [Consulté le 27Jan2017]. Disponible sur : <http://www.who.int/medicines/publications/SerieReglementationpharmaceutique13.pdf>
- [24]. FDA. [En ligne]. Guidance compliance regulatory information. [Consulté le 27Jan2017]. Disponible sur : <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm077097.pdf>
- [25]. Bonnes pratiques de fabrication. [En ligne]. Qualification et validation. [Consulté le 27Jan2017]. Disponible sur : <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16545f/s16545f.pdf>
- [26]. 4 exigences du SMQ. [En ligne].PQB. [Consulté le 27Jan2017]. Disponible sur : <http://www.pqb.fr/platform.php?i=&if=33&ch=553>
- [27]. Bonnes pratiques de fabrication. [En ligne]. Ligne directrice N°15. [Consulté le 27Jan2017]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/BPF-annexe-20150311.pdf>
- [28]. ICH [En ligne]. Pharmaceutical quality system Q10. [Consulté le 26Jan2017]. Disponible sur : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf
- [29]. Samuel DOTOU. [En ligne]. Fonction qualité dans l'entreprise. Février 2015. [Consulté le 27Jan2017]. Disponible sur : http://www.academia.edu/11742114/Fonction_Qualit%C3%A9_dans_lentreprise

- [30]. D N. Le brainstorming [En ligne]. Commentprogresser. [Consulté le 27Jan2017]. Disponible sur : <http://www.commentprogresser.com/outilbrainstorming.html>
- [31]. Qualiblog [En ligne]. La méthode QQQCCP. [Consulté le 27Jan2017]. Disponible sur : <http://www.qualiblog.fr/outils-et-methodes/methode-qqqccp-outil-analyse-simple-et-performant/>
- [32]. Fernand S. Les 5 M, c'est quoi ? [En ligne]. Le blog de la qualité. [Consulté le 27Jan2017]. Disponible sur : <http://non-qualite.over-blog.com/article-les-5-m-c-est-quoi-81106843.html>
- [33]. Diagnostiquer les origines d'un problème [En ligne]. Diagnostiquer les origines d'un problème. [Consulté le 28Jan2017]. Disponible sur : <http://www.journaldunet.com/management/efficacite-personnelle/conseil/la-boite-a-outils-du-chef-de-projet/diagnostiquer-les-origines-d-un-probleme.shtml>
- [34]. Les outils qualité [En ligne]. axess-qualite. [Consulté le 28Jan2017]. Disponible sur : http://www.axess-qualite.fr/outils-qualite_m.html
- [35]. Cameroun Lconseil. 5P, Méthode 5 Pourquoi [En ligne]. logistiqueconseil. [Consulté le 28Jan2017]. Disponible sur : <http://www.logistiqueconseil.org/Articles/Methodes-optimisation/5-pourquoi.htm>
- [36]. Sarah GACEM. Gestion des modifications dans une industrie pharmaceutique. Mémoire. Faculté de médecine, département de pharmacie. 2012. p19
- [37]. Les outils qualité [En ligne]. axess-qualite. [Consulté le 28Jan2017]. Disponible sur : http://www.axess-qualite.fr/outils-qualite_m.html
- [38]. NICOL M. Outils - Outils en Management QHSE - Mthodes HAZOP et What if - Previnfo.net - Management des Risques | Sécurité, Environnement, Qualité [En ligne]. previnfo. [Consulté le 28Jan2017] Disponible sur : <http://www.previnfo.net/sections.php?op=viewarticle&artid=38>



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 méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -



قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاول 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 وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي 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.

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 58

سنة : 2017

تدبير التعديلات في مختبرات صناعة الأدوية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: زكرياء المبكر

المزاداد في : 29 أكتوبر 1991 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التعديلات – الدواء – الممارسات الجيدة في التصنيع –
رخصة التسويق – الجودة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: المصطفى الدراوي

أستاذ في الكيمياء التحليلية

مشرف

السيد: يحيى بنسودة

أستاذ في الصيدلة الغالينية

أعضاء

السيدة: مينة آيت القاضي

أستاذة في علم السموم

السيد: عبد القادر لعنيريس

أستاذ في الصيدلة الغالينية