LIGNE DIRECTRICE RELATIVE À LA CLASSIFICATION DES OBSERVATIONS (ÉCARTS) LIEES AUX INSPECTIONS DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF) DES MÉDICAMENTS À USAGE DE LA MÉDECINE HUMAINE, EN FONCTION DU RISQUE

SOMMAIRE

1. Objet 3
2. Domaine d'application 3
3. Définitions 3
4. Abréviations 8
5. Développement du sujet 9
5.1. Présentation 9
5.2. Directives 11
5.2.1 Attribution d'un risque à une observation 11
5.2.2 Attribution d'une note d'inspection dans la conclusion du rapport d'inspection 12
6. Références 12
7. Annexes 14
Annexe A - Exemples d'observations 14
Annexe B – Intégrité des données (data integrity) 34

1. Objet

Ce document vise à assurer une cohérence dans l'évaluation et l'interprétation des exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) par les inspecteurs nommés par l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP), lors des inspections des établissements pharmaceutiques de fabrication, qu'ils soient publics ou privés, nationaux ou multinationaux, dûment agréés par le ministère de l'Industrie pharmaceutique, ainsi que, le cas échéant, lors d'inspections d'établissements pharmaceutiques situés à l'étranger.

Il est utilisé dans les contextes suivants :

- La classification des observations (écarts) issues des inspections des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), en fonction de leur niveau de risque
- L'attribution d'une note de conformité globale dans la conclusion du rapport d'inspection, à la suite d'une inspection sur site ou d'un examen documentaire des preuves de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

La présente ligne directrice informe également les établissements pharmaceutiques de fabrication des situations que l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) considère comme inacceptables et susceptibles d'entrainer l'attribution d'une cote de non-conformité (NC) et/ou la mise en œuvre de mesures correctives, coercitives ou réglementaires, conformément à la réglementation nationale et internationale en vigueur.

2. Domaine d'application

Cette ligne directrice s'applique à l'ensemble des médicaments régis par la loi n°18-11 du 2 juillet 2018 relative à la santé.

3. Définitions

Agents biologiques
Microorganismes, y compris les microorganismes obtenus par ingénierie génétique, cultures de cellules et endoparasites, pathogènes ou non.

Article de conditionnement
Tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition. Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou extérieurs selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec le médicament.

Assurance de la qualité
Concept étendu qui recouvre tous les points qui, pris un par un ou pris ensemble, influencent la qualité d'un produit. Elle représente la totalité des dispositions prises dans le but de s'assurer que les produits de santé ont bien la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

Bonnes pratiques de fabrication
Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par la décision d'enregistrement, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

Conditionnement
Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit vrac en vue de devenir un produit fini.
Note : le remplissage stérile n'est normalement pas considéré comme une opération de conditionnement ; dans ce cas, le flacon rempli mais non encore totalement conditionné est considéré comme le produit vrac.

Conditionnement primaire
Le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament ou le médicament expérimental se trouve en contact direct.

Conditionnement extérieur
Tout conditionnement dans lequel se trouve placé le conditionnement primaire.

Contamination croisée
Contamination d'un produit par un autre.

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

Contrôle en cours de fabrication
Contrôle effectué au cours de la fabrication d'un médicament en vue de surveiller et si nécessaire d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications. Le contrôle de l'environnement ou du matériel peut également être considéré comme un élément du contrôle en cours de fabrication.

Dossier de conditionnement de lot
Un dossier de conditionnement du lot doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Il doit se baser sur les éléments correspondants des instructions de conditionnement.

Dossier de fabrication de lot
Un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur les éléments correspondants de la formule de fabrication et des instructions de fabrication approuvées.

Etalonnage
Ensemble des opérations qui établissent, sous certaines conditions précisées, la relation entre les valeurs indiquées par un appareil ou un système de mesure ou encore les valeurs données par une mesure matérielle et les valeurs correspondantes d'un étalon.

Fabrication
Toutes les opérations concernant l'achat des matières premières, des articles de conditionnement, la production, le contrôle de la qualité, la libération, le stockage, la distribution des médicaments ainsi que les contrôles correspondants.

Infecté
Contaminé par des agents biologiques étrangers et capable de propager l'infection.

Lot
Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.
Note : à certains stades de la fabrication, il peut être nécessaire de diviser un lot en un certain nombre de sous-lots qui sont ultérieurement rassemblés en vue de former un lot homogène. Lors d'une fabrication en continu, le lot doit correspondre à une fraction définie de la production, caractérisée par son homogénéité escomptée.
Pour le contrôle des produits finis, le lot est défini de la façon suivante : "pour le contrôle du produit fini, le lot d'une spécialité pharmaceutique est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même masse initiale et ayant été soumis à une seule série d'opérations de fabrication ou à une seule opération de stérilisation. Dans le cas d'un procédé de production continu, le lot est l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé".

Matière première
Toute substance utilisée dans la fabrication d'un médicament, à l'exclusion des articles de conditionnement.

Médicament
On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques.

Observation
Un écart ou une insuffisance aux BPF relevés par un inspecteur au cours de l'inspection d'un établissement pharmaceutique de fabrication, et confirmés par écrit dans le rapport d'inspection. Les inspecteurs attribuent à chaque observation une classification de risque, soit 1 « critique », 2 « majeure » et 3 « autre ».

Procédure opératoire standardisée (SOP)
Description des opérations à effectuer, des précautions à prendre ou des mesures à prendre dans un domaine, directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments.

Production
Toutes les opérations concernant la préparation d'un médicament, depuis la réception des matières premières et des articles de conditionnement, en passant par leur traitement et le conditionnement, jusqu'à l'obtention du produit fini.

Produit à faible risque
Les produits comme ceux qui appartiennent aux formes pharmaceutiques suivantes : (exemples : formes semi-solides « crèmes, gels, pommade, etc », formes liquides non stériles à usage topique, etc).

Produit à risque élevé
Tout produit qui peut présenter des risques pour la santé, à la suite d'une contamination croisée, même à de faibles niveaux représentés notamment par les produits allergisants, les produits dangereux et les produits hautement actifs (exemples : les pénicillines, ainsi que certains produits cytotoxiques ou biologiques).

Produit critique
Un produit critique est un produit pour lequel un des critères suivants peut s'appliquer (liste non exhaustive) :
Index thérapeutique étroit ;
Toxicité élevée ;
Produit stérile ;
Médicament biologique ;
Procédé de fabrication complexe (dans lequel des écarts mineurs dans le contrôle des paramètres pourrait résulter en un produit non uniforme ou non conforme aux spécifications, comme le mélange de poudres ou la granulation des produits à faible dose sous forme solide, les produits à action prolongée ou retardée ou les produits stériles).

Produit fini
Médicament qui a subi tous les stades de la fabrication, y compris le conditionnement.

Produit intermédiaire
Produit partiellement fabriquer qui doit encore subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit vrac.

Produit vrac
Produit qui a subi toutes les étapes de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.

Qualification
Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est parfois élargi pour comprendre celui de qualification.

Quarantaine
Situation des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac ou finis, isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces, dans l'attente d'une décision sur leur libération ou leur refus.

Récupération
Introduction, dans un autre lot et à un stade défini de la fabrication, de la totalité ou d'une partie d'un lot précédent de qualité requise.

Retour
Renvoi d'un médicament au fabricant ou au distributeur, que le médicament présente ou non un défaut de fabrication.

Retraitement
Reprise, à un certain stade de la production, de la totalité ou d'une partie d'un lot de produit de qualité non conforme en vue de lui conférer la qualité requise par une ou plusieurs opérations supplémentaires.

Risque
Combinaison de la probabilité de survenue d’un dommage et de la gravité de ce dommage.

Sas
Espace clos, muni de deux ou de plusieurs portes, placé entre deux ou plusieurs pièces (par exemple de différentes classes d'environnement), afin de maîtriser le flux d'air entre ces pièces lors des entrées et des sorties. Un sas peut être prévu et utilisé soit pour le personnel, soit pour les produits.

Stérilité
La stérilité est l'absence de tout organisme vivant. Les conditions de l'essai de stérilité sont décrites dans les pharmacopées.

Système
Est utilisé dans le sens d'un ensemble structuré d'opérations et de techniques interactives qui sont réunies pour former un tout organisé.

Système informatisé
Système comprenant la saisie de données, le traitement électronique et la sortie d'informations destinées à être utilisées à des fins soit de rapport, soit de contrôle automatique.

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

Zone contrôlée
Zone construite et utilisée de manière à limiter l'introduction de contaminations éventuelles (il peut être approprié d'utiliser une alimentation d'air de classe D), ainsi que les conséquences d'une fuite accidentelle d'organismes vivants. Le degré de contrôle exercé doit refléter la nature de l'organisme utilisé. Cette zone doit, au minimum, être maintenue en dépression par rapport à son environnement immédiat et permettre une élimination efficace des contaminants de l'air.

Zone d'atmosphère contrôlée
Zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes.
Note : les différentes classes d'environnement sont définies dans la ligne directrice pour la fabrication des médicaments stériles de guide des Bonnes Pratiques de Fabrication.

4. Abréviations

AC : Article de conditionnement
ANPP : Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques
BPD : Bonnes Pratiques de Distribution
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
C : Conforme
CTD : Common Technical Document
DE : Décision d'Enregistrement
DVTIV : Direction de la Veille Technique, Inspection et de la Vigilance
EPPI : Eau Pour Préparations Injectables
JORADP : Journal Officiel de la République Algérienne Démocratique et Populaire

ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
LCQ : Laboratoire de Contrôle Qualité
MCS : Modification à Caractère Substantiel
MIP : Ministère de l'Industrie Pharmaceutique
NC : Non Conforme
PIC/S: Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
SDI: Sous Direction de l'Inspection
SOP: Standard Operating Procedure
UID: Un Identifiant Unique
WHO: World Health Organization

5. Développement du sujet

5.1. Présentation

Lors d'une inspection d'un établissement pharmaceutique de fabrication, l'inspecteur identifie les écarts constatés (observations) par rapport aux exigences et/ou aux recommandations de la réglementation nationale et internationale en vigueur, notamment l'édition en vigueur du Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des médicaments en Algérie.
Lors des inspections, chaque observation (écart) relevée par l'inspecteur est classée selon un niveau de risque allant de 1 à 3.

Une observation critique (Risque 1) décrit une situation susceptible de présenter un risque immédiat ou latent pour la santé, ou impliquant une fraude, une fausse déclaration ou une falsification de produits, de processus ou de données liées aux opérations des BPF et des données règlementaires.
Une observation majeure (Risque 2) correspond à une situation pouvant entraîner la fabrication d'un médicament ne respectant pas systématiquement les données et les informations figurant dans les dossiers pharmaceutiques déposés sous format CTD auprès de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) en vue d'obtenir la décision d'enregistrement et/ou les données et les informations figurant dans les dossiers déposés auprès du Ministère de l'Industrie Pharmaceutique (MIP) en vue d'obtenir l'agrément d'ouverture. Certaines observations de Risque 2 peuvent être reclassées en Risque 1 si le problème identifié dépasse un seul domaine ou système ; ces cas sont signalés dans **l'annexe A** par une flèche ascendante **(↑)**.
Une observation autre (Risque 3) désigne une situation qui ne relève ni d'un risque critique ni d'un risque majeur, mais qui constitue un écart par rapport aux BPF ; toute observation de Risque 3 peut être reclassée en Risque 2 selon le contexte ou en cas de répétition.

Note : *Veuillez consulter l'Annexe A pour obtenir des exemples d'observations (écarts) classées par l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) comme critiques (Risque 1), majeures (Risque 2) ou autres (Risque 3). Il est important de noter que cette liste n'est pas exhaustive et que d'autres observations (écarts) peuvent être ajoutées, selon le contexte et l'évaluation des risques.*
Veuillez consulter l'Annexe B afin d'obtenir des orientations relatives aux référentiels internationaux adoptés par l'ANPP en lien avec le volet relatif à la gestion et à l'intégrité des données dans un environnement de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Toutes les observations (écarts) consignées dans le rapport d'inspection nécessitent des mesures correctives, quelle que soit la note de conformité globale attribuée à l'inspection. Cependant, des mesures préventives sont requises pour les écarts classés comme critiques (Risque 1) et majeures (Risque 2). Les observations (écarts) nécessitant des mesures correctives immédiates ou accélérées seront mentionnées dans le rapport d'inspection, le cas échéant.
L'inspecteur porte un jugement sur la base de ces observations (écarts), en tenant compte de la nature et de l'ampleur des écarts, et donne une recommandation de notation de conformité globale d'inspection dans la conclusion du rapport d'inspection.

Notes d'inspection possibles figurant dans la conclusion du rapport d'inspection :
• C (Conforme) – Au moment de l'inspection, l'établissement pharmaceutique de fabrication inspecté a démontré que ses activités sont conformes à la réglementation nationale et internationale en vigueur. Une note « C » ne signifie pas qu'aucune observation ou mesure corrective n'est requise ;
• NC (Non conforme) – Au moment de l'inspection, l'établissement pharmaceutique de fabrication inspecté n'a pas démontré que ses activités sont conformes à la réglementation nationale et internationale en vigueur.
Une note NC « Non-Conforme » peut entraîner la mise en œuvre de mesures de conformité et de contrôle réglementaire, pouvant inclure notamment :

- L'exigence de mise en œuvre immédiate de mesures correctives appropriées ;
- L'imposition, par l'ANPP et/ou le MIP, de restrictions, de conditions ou d'obligations supplémentaires applicables à l'activité de l'établissement pharmaceutique de fabrication concerné ;
- La suspension temporaire n'excédant pas un (1) an (fermeture temporaire de l'établissement pharmaceutique) ou le retrait définitif de l'agrément d'ouverture de l'établissement pharmaceutique de fabrication par le MIP ;
- Le retrait du certificat des BPF par le MIP ;
- La suspension, temporaire ou définitive, de la décision de validation du laboratoire de contrôle qualité de l'établissement pharmaceutique de fabrication, prononcée par

l'ANPP. Une suspension immédiate peut être prononcée dans le rapport d'inspection lorsqu'elle est jugée nécessaire pour prévenir un risque grave pour la santé publique ;

- Le retrait temporaire n'excédant pas un (1) an ou le retrait définitif de la décision d'enregistrement d'un produit pharmaceutique par l'ANPP, après avis de la commission d'enregistrement.

Quelle que soit la note d'inspection attribuée (conforme ou non conforme) dans la conclusion du rapport d'inspection, l'Agence Nationale des produits pharmaceutiques (ANPP) et/ou le ministère de l'industrie pharmaceutique (MIP) se réserve(nt) le droit de mettre en œuvre des mesures ou d'imposer des conditions particulières à un établissement pharmaceutique de fabrication, lorsque cela est jugé nécessaire pour garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments mis sur le marché.

Note : *Les inspecteurs de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP), tiennent compte du niveau de risque lors de l'évaluation de la conformité d'un établissement pharmaceutique de fabrication aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Cette évaluation prend en considération la nature et la gravité des écarts observés, en fonction du type de produits manipulés et des activités exercées. Toutefois, la majorité des cas impliquant une fraude, une fausse déclaration ou une falsification de processus, de produits ou de données entraînent généralement l'attribution d'une note de non-conformité, indépendamment de la nature des activités ou de la catégorie de produits concernés.*

5.2. Directives

5.2.1 Attribution d'un risque à une observation

Bien qu'il soit impossible de prévoir toutes les situations pouvant présenter un risque, les inspecteurs de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP), tiennent généralement compte des éléments suivants lors de l'attribution des notes de risque :

- La nature de l'écart constaté et le nombre d'occurrences et si possible la capacité de détection du risque ;
- Le type de produit fabriqué ou manipulé ;
- La présence d'antécédents similaires lors d'inspections précédentes, indiquant que l'établissement pharmaceutique de fabrication n'a pas mis en œuvre de mesures correctives efficaces pour prévenir la récurrence des problèmes.

Note : *Une observation peut être considérée comme répétée si les conditions suivantes sont réunies :*
Elle est similaire à une observation formulée lors d'une inspection antérieure ;
Elle est liée à la même réglementation nationale ou internationale en vigueur que l'observation précédente ;
Il existe une attente raisonnable selon laquelle les mesures correctives mises en place à la suite de l'observation antérieure auraient dû prévenir la réapparition de la non-conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Lorsque les inspecteurs de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP), émettent une observation de risque 1 — ou lorsqu'ils reclassent une observation de risque 2 en risque 1 (observation de risque 2 avec flèche ascendante) — les inspecteurs le mentionnent sur le rapport d'inspection et exigent la mise en place immédiate de mesures correctives.

Note : *Le non-respect par un établissement pharmaceutique des principes d'un système de qualité pharmaceutique, incluant la gestion des risques liés à la qualité, sera pris en considération lors de l'évaluation du niveau de risque associé à une observation.*

5.2.2 Attribution d'une note d'inspection dans la conclusion du rapport d'inspection

La note globale d'inspection est établie en fonction du niveau de risque encouru, en tenant compte de la nature et de l'étendue des écarts ainsi que de la catégorie des produits évalués.

En règle générale, une note « C » (Conforme) est attribuée dans les cas suivants :
Lorsque des observations de risque 2, relatives à des problèmes isolés, sont relevées généralement en nombre inférieur ou égal à trois ;
Lorsque seules des observations de risque 3 sont notées.

En règle générale, une note « NC » (Non Conforme) est attribuée dans les cas suivants :
Lorsqu'au moins une observation de risque 1 est constatée lors de l'inspection ;
Lorsqu'au moins trois observations de risque 2 sont relevées, indiquant une maîtrise insuffisante des processus et opérations par l'établissement pharmaceutique de fabrication ;
Lorsqu'il existe des observations de risque 2 identifiant des problèmes systémiques majeurs.

Les seuils numériques mentionnés ci-dessus peuvent être adaptés ou ajustés par l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques, en fonction du contexte de l'inspection, de l'évaluation globale des risques et de l'appréciation, par les inspecteurs, du niveau de conformité de l'établissement pharmaceutique de fabrication aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

6. Références

1. Loi n° 18-11 du 2 juillet 2018 relative à la santé. JORADP. 2018 ; n°46.
2. Ordonnance n° 20-02 du 30 août 2020 modifiant et complétant la loi n° 18-11 du 2 juillet 2018 relative à la santé. JORADP. 2020 ; n°51.
3. Décret exécutif n° 19-190 du 3 juillet 2019 fixant les missions, l'organisation et le fonctionnement de l'Agence nationale des produits pharmaceutiques. JORADP. 2019 ; n°41.
4. Décret exécutif n° 20-391 du 19 décembre 2020 modifiant et complétant le décret exécutif n° 19-190 du 3 juillet 2019. JORADP. 2020 ; n°78.
5. Décret exécutif n° 21-525 du 26 décembre 2021 complétant le décret exécutif n° 19-190 du 3 juillet 2019. JORADP. 2021 ; n°101.
6. Décret exécutif n° 22-247 du 30 juin 2022 relatif aux règles de Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine. JORADP. 2022 ; n°46.

7. Décret exécutif n° 25-187 du 13 juillet 2025 fixant les attributions du ministre de l'industrie pharmaceutique. JORADP. 2025 ; n°50.
8. Décret exécutif n° 21-82 du 11 Rajab 1442 correspondant au 23 février 2021 relatif aux établissements pharmaceutiques et les conditions de leur agrément. JORADP. 2021 ; n°14.
9. Décret exécutif n° 20-325 du 6 Rabie Ethani 1442 correspondant au 22 novembre 2020 relatif aux modalités d'enregistrement des produits pharmaceutiques. JORADP. 2020 ; n°69.
10. Arrêté du 11 Dhou El Kaâda 1442 correspondant au 22 juin 2021, fixant les missions, les responsabilités et les qualifications du pharmacien directeur technique. 19/20 modifié et complété.
11. Arrêté du 28 Dhou El Kaâda 1443 correspondant au 28 juin 2022 fixant l'organisation interne de l'agence nationale des produits pharmaceutiques.
12. Décision n°244 du 7 octobre 2021, modifié et complété portant désignation de la liste des inspecteurs de l'ANPP.
13. Décision n°01 du 11 Avril 2025 modifié et complété définissant les droits, devoirs et missions des inspecteurs de l'ANPP
14. Ministère de l'Industrie Pharmaceutique (MIP). Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication. Alger : MIP.
15. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). PI 040-1: Guidance on classification of GMP deficiencies. Genève: PIC/S; 2019 Jan.
16. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). PI 041-1: Good practices for data management and integrity in regulated GMP/GDP environments. Genève: PIC/S; 2021 Jul.
17. World Health Organization (WHO). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. TRS 996 – Annex 4, Appendix 1: WHO guidance on good manufacturing practices: Model inspection report. Geneva: WHO; 2013.
18. World Health Organization (WHO). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. TRS 996 – Annex 4, Appendix 2: GMP inspection – Example of a risk category assessment. Geneva: WHO; 2013.
19. World Health Organization (WHO). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. TRS 1010 – Annex 9: WHO good practices for desk assessment of compliance with GMP, GLP and GCP for regulatory decisions. Geneva : WHO ; 2018.
20. World Health Organization (WHO). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. TRS 981 - Annex 2: WHO guidelines on quality risk management: WHO; 2013.
21. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Quality Risk Management Q9 (R1), final version, 18 jan 2023.
22. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Q10 – Pharmaceutical Quality System (Q10), final version, 18 jan 2023.

7. Annexes

Annexe A - Exemples d'observations

Voici des exemples d'observations (écarts) que l'inspecteur de l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP), peut noter au cours d'une inspection. Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive et les inspecteurs peuvent noter d'autres observations (écarts).

Locaux et utilités :

Observations de risque 1 (critiques)

- Aucun système de filtration de l'air n'était mis en place afin de minimiser les risques de contamination et de contamination croisée, tant particulaire que microbiologique, lors des opérations de fabrication ou de conditionnement (notamment le conditionnement primaire).
- Un dysfonctionnement généralisé des systèmes de ventilation a été observé, accompagné d'éléments probants indiquant une contamination croisée étendue entre les zones de production.
- La séparation des zones de fabrication et des zones de contrôle de la qualité s'est révélée inadéquate pour les produits présentant un niveau de risque élevé, compromettant ainsi la maîtrise des contaminations croisées potentielles.
- L'agencement des locaux de production ne respectait pas une progression logique, séquentielle et linéaire des opérations de fabrication, en contradiction avec les principes d'organisation visant à prévenir les risques de contamination et d'erreurs.

Observations de risque 2 (majeures)

- Les activités de maintenance préventive et les vérifications programmées (par exemple : remplacement des filtres à air, surveillance des différentiels de pression) n'ont pas été réalisées conformément aux procédures établies. **(↑)**
- Les systèmes de chauffage, ventilation et climatisation (HVAC) et/ou le système de traitement, production, stockage et de distribution d'eau purifiée de l'établissement pharmaceutique de fabrication n'étaient pas qualifiés, ne permettant pas de démontrer leur aptitude à l'usage pharmaceutique prévu. **(↑)**
- Des finitions des surfaces intérieures poreuses et non scellées ont été observées sur les murs, les plafonds, et le sol des zones de fabrication, présentant des signes de contamination (moisissure, résidus de poudres issus de productions antérieures, etc.). **(↑)**
- L'espace dédié aux opérations de fabrication était insuffisant, augmentant le risque d'erreurs de manipulation ou de confusion de produits (mix-ups). **(↑)**
- Les zones de quarantaine, physiques ou informatisées, n'étaient pas adéquatement contrôlées, clairement identifiées, visiblement délimitées, et leur utilisation ne respectait pas les procédures en vigueur. **(↑)**

- Un dysfonctionnement du système de ventilation a été constaté, susceptible de générer des contaminations croisées localisées ou occasionnelles.
- Les surfaces des sols, murs et plafonds ne présentaient pas un niveau de finition permettant un nettoyage et une désinfection efficaces, en contradiction avec les exigences de conception des locaux dans le guide des BPF (lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules ; elles doivent permettre un nettoyage aisé et efficace et, si nécessaire, la désinfection)
- Un accès non autorisé aux zones de quarantaine, tant physiques qu'électroniques, a été observé, compromettant l'intégrité du système de contrôle.
- Aucune zone dédiée, distincte et séparée, n'avait été attribuée à l'échantillonnage des matières premières, en contradiction avec les principes de maîtrise des contaminations.
- Les mesures organisationnelles et/ou techniques appropriées n'avaient pas été mises en œuvre pour prévenir les risques de contamination ou de contamination croisée lors de l'échantillonnage des matières premières.
- Les utilités annexes qui peuvent avoir un impact sur la qualité des produits (telles que la vapeur, l'air comprimé, l'azote ou les systèmes de dépoussiérage) n'étaient pas qualifiées pour leur usage dans un environnement de production pharmaceutique.
- Les facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité et la pression différentielle n'étaient ni contrôlées ni surveillées, alors que leur maîtrise était requise, notamment pour assurer la conformité des produits manipulés.
- La présence de dommages structuraux (notamment fissures, trous, aspérités, écaillage ou altération des revêtements) a été constatée au niveau des murs et/ou plafonds, à proximité immédiate ou au-dessus :

✓ Des zones de fabrication dans lesquelles les produits étaient exposés ;
✓ Des équipements en contact direct avec les produits.

- L'agencement de tuyauteries, de conduits ou d'appareils situés directement au-dessus des produits ou des équipements de fabrication créait des surfaces inaccessibles au nettoyage, contraires aux exigences de conception hygiénique.
- Éclairage non approprié dans les locaux de production et/ou de stockage.

Observations de risque 3 (autres)

- Des accès directs non contrôlés vers l'extérieur ont été utilisés par le personnel depuis les zones de fabrication et de conditionnement, compromettant la maîtrise de l'environnement contrôlé (température, humidité relative, différentiels de pression, contamination particulaire, contamination microbiologique).
- Les canalisations d'évacuation n'étaient pas munies de grilles de protection et/ou de dispositifs de siphonage « siphons anti retour », exposant les zones à des risques de remontées d'air contaminé ou d'infestation.
- Les sorties de liquides et de gaz n'étaient pas identifiées de manière visible et conforme, empêchant une gestion correcte des circuits et augmentant le risque d'erreurs d'utilisation.

- Les installations fixes de canalisations dans les zones de production n'étaient pas identifiées de façon appropriée, compromettant la traçabilité et la maîtrise des utilités critiques.
- Des détériorations ont été observées sur des surfaces ne se trouvant pas directement au-dessus ni à proximité immédiate des produits exposés, ces surfaces peuvent constituer des réservoirs potentiels de contaminants et engendrer des risques indirects de contamination (par exemple, zones adjacentes ou périphériques).
- Des activités non liées à la fabrication pharmaceutique (exemples : maintenance non planifiée et non contrôlée, activité administrative dans la zone de fabrication, etc) ont été réalisées dans des zones dédiées à la production, en contradiction avec les principes de séparation des fonctions et de maîtrise des risques de contamination croisée.
- Les installations destinées au personnel — telles que les vestiaires, les sanitaires, les zones de repos ou de changement — étaient inadaptées (exemples pour les vestiaires : absence de ségrégation physique entre la zone de tenue de ville et la zone de tenue du travail, circulation non maîtrisée pour le flux du personnel propre et sale), ne répondant pas aux exigences de la prévention de la contamination croisée et aux des exigences des bonnes pratiques en matière d'hygiène et de santé.

Equipements :

Observations de risque 1 (critiques)

- Les équipements utilisés dans la fabrication de produits critiques n'étaient pas qualifiés. Des éléments probants indiquaient un dysfonctionnement et/ou l'absence de surveillance appropriée de leur fonctionnement, compromettant ainsi la maîtrise du procédé.

Observations de risque 2 (majeures)

- Certains équipements ne fonctionnaient pas conformément à leurs spécifications établies, compromettant ainsi la fiabilité des opérations de production. **(↑)**
- Les équipements utilisés lors des étapes critiques de fabrication, de conditionnement/étiquetage et de contrôle, y compris les systèmes informatisés, n'étaient pas qualifiés pour leur usage prévu. **(↑)**
- Les équipements stockés n'étaient pas correctement protégés, ce qui les exposait à des risques de contamination par des poussières, des agents microbiologiques ou des substances chimiques, compromettant ainsi leur propreté et leur aptitude à être utilisés en production pharmaceutique conforme aux bonnes pratiques (exemples : ustensiles ou pièces d'équipement exposés à l'air libre, absence d'identification et de protection après nettoyage, … etc). **(↑)**

- Des équipements inappropriés, présentant des surfaces poreuses, non nettoyables ou fabriqués à partir de matériaux susceptibles de générer des particules, ont été utilisés lors de la production. **(↑)**
- Il a été démontré que des substances étrangères issues de l'équipement (par exemple : graisse, huile, rouille ou particules) ont contaminé les produits. **(↑)**
- Lorsque des équipements tels que des autoclaves ou des étuves contenaient plusieurs produits, des précautions insuffisantes ont généré un risque de contamination croisée ou de confusion (mix-up). **(↑)**
- L'emplacement de certains équipements ne permettait pas d'éviter les contaminations croisées ou les erreurs d'identification lors d'opérations réalisées dans des zones communes (exemples : Des pièces d'équipements propres et d'autres salles sont stockées dans la même zone commune, sans ségrégation physique ni signalisation.). **(↑)**
- Le système de production et de distribution d'eau purifiée n'était pas exploité ni entretenu de manière à garantir une qualité d'eau conforme aux spécifications pharmaceutiques applicables. **(↑)**
- Des fuites de joints ont été observées sur des équipements, pouvant compromettre la qualité du produit. **(↑)**
- Des cuves, trémies ou équipements similaires n'étaient pas munis de couvercles, augmentant ainsi les risques d'exposition des produits à l'environnement.
- Les réservoirs (exemple : cuves) et les récipients utilisés pour la fabrication de formes pharmaceutiques liquides et semi-solides (crèmes, pommades, gels, etc) n'étaient pas équipés de colliers sanitaires (sanitary clamps).
- Aucun programme d'étalonnage n'était mis en place pour les équipements automatiques, mécaniques, électroniques ou de mesure, et aucun registre d'étalonnage n'était conservé.
- Aucun programme de maintenance préventive n'était établi pour les équipements majeurs et/ou les enregistrements d'entretien n'étaient pas disponibles.
- L'établissement ne disposait pas de registre d'utilisation des équipements, ce qui compromettait la traçabilité des opérations.
- Aucun dispositif de détection de métaux n'était utilisé dans des contextes où un risque de contamination métallique était identifié.

Observations de risque 3 (autres)

- La distance entre les équipements et les murs était insuffisante, ne permettant pas un nettoyage et une désinfection efficaces.
- Les points de contact entre la base des équipements fixes et le sol n'étaient pas correctement scellés, compromettant la maîtrise de l'hygiène dans les zones de production.
- Des dispositifs ou moyens temporaires ont été utilisés pour effectuer des réparations sur les équipements, en l'absence de solutions conformes ou pérennes.

- Les équipements défectueux ou hors d'usage n'étaient ni retirés des zones de production ni clairement étiquetés comme tels, exposant à des risques d'utilisation non intentionnelle.
- Certains équipements dits « mineurs » (exemples : pompe péristaltique mobile, agitateur magnétique, balance secondaire, etc), utilisés dans la fabrication de produits non critiques, n'avaient pas été qualifiés pour leur usage prévu.

Personnel :

Observations de risque 1 (critiques)

- La personne en charge de la direction technique dans l'établissement pharmaceutique de fabrication ne répond pas aux exigences réglementaires notamment un diplôme universitaire en pharmacie.
- Aucun pharmacien directeur technique et/ou de pharmacien assistant, ne sont en poste au sein de l'établissement pharmaceutique de fabrication.
- La personne en charge du contrôle de la qualité ou de la production pour la fabrication de produits critiques ou à haut risque ne possédait ni un diplôme universitaire dans une discipline scientifique pertinente, ni une expérience pratique suffisante en lien avec les responsabilités exercées.

Observations de risque 2 (majeures)

- Toute infraction aux dispositions de l'Arrêté du 11 Dhou El Kaâda 1442 correspondant au 22 juin 2021, fixant les missions, les responsabilités et les qualifications du pharmacien directeur technique et des pharmaciens assistants de l'établissement pharmaceutique de fabrication. **(↑)**
- La personne responsable du contrôle de la qualité ou de la production dans un établissement pharmaceutique de fabrication ne détenait pas de diplôme universitaire dans une discipline scientifique pertinente au regard des activités exercées.
- La personne en charge du contrôle de la qualité ou de la production dans un établissement pharmaceutique de fabrication ne justifiait pas d'une expérience pratique suffisante dans son domaine de responsabilité.
- Des taches et/ou des missions en matière de direction technique ont été déléguées à du personnel (pharmaciens assistants) ne disposant pas des qualifications requises.
- Des responsabilités en matière de production ou de contrôle de la qualité ont été déléguées à du personnel ne disposant pas des qualifications requises.
- Le nombre de personnel affecté aux opérations de production et de contrôle de la qualité était insuffisant, augmentant significativement le risque d'erreur dans l'achèvement des activités.
- Le personnel impliqué dans les activités de production et/ou de contrôle de la qualité n'avait pas bénéficié d'une formation initiale et continue adéquate, ce qui a conduit à des écarts par rapport aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication algériennes.

Observations de risque (autres)

- Les dossiers de formation du personnel étaient incomplets, insuffisamment documentés ou non conformes aux exigences réglementaires, ne permettant pas de démontrer que les formations requises avaient été suivies et comprises.
- Le programme de formation écrit était inadéquat, notamment en ce qui concerne la définition des contenus (identification des sujets de formation, pertinence des contenus par poste ou fonction, alignement avec les procédures internes, etc), des fréquences, des responsabilités, ou l'adaptation aux fonctions exercées.

Hygiène, nettoyage et désinfection :

Observations de risque 1 (critiques)

- La présence généralisée de résidus et/ou de matières étrangères sur les surfaces des équipements ou dans les locaux indiquait une insuffisance manifeste des opérations de nettoyage et de désinfection.
- Des signes évidents d'infestation massive ont été observés, révélant une défaillance grave du système de lutte contre les nuisibles et une absence de maîtrise de l'environnement contrôlé de production.

Observations de risque 2 (majeures)

- Les procédures de nettoyage des équipements de production, y compris les méthodes analytiques associées, n'étaient pas validées conformément aux exigences réglementaires. **(↑)**
- Les locaux étaient maintenus dans un état de propreté acceptable, mais aucun programme écrit de nettoyage et de désinfection n'était disponible.
- Aucune procédure opératoire standardisée (SOP) n'était en place pour la surveillance microbienne et/ou environnementale des zones de fabrication.
- Aucun seuil d'action n'avait été définie pour les éléments de la surveillance de l'environnement (température, humidité relative, différentiels de pression, contamination particulaire, contamination microbiologique) des zones de production de produits non stériles sensibles (formes pharmaceutiques liquides, formes pharmaceutiques semi-solides « crèmes, pommades, gels, etc », etc), exposant à un risque non maîtrisé de contamination.
- Les enregistrements relatifs aux opérations de nettoyage et de désinfection n'étaient pas conservés, empêchant toute traçabilité ou vérification.
- Les procédures de nettoyage des équipements de production étaient insuffisantes ou inappropriées, ne permettant pas de garantir l'élimination des contaminants.
- Le programme d'hygiène et/ou les exigences sanitaires écrites étaient incomplètes, imprécis ou non conformes aux bonnes pratiques en matière d'hygiène et de santé.
- Le programme d'hygiène et/ou les exigences sanitaires écrites n'étaient pas correctement mises en œuvre ou respectés, compromettant le maintien d'un environnement maîtrisé.

Observations de risque 3 (autres)

- La procédure opératoire standardisée (SOP) de nettoyage et de désinfection écrite était incomplète et ne couvrait pas l'ensemble des opérations nécessaires au maintien de la propreté et de l'hygiène des installations.
- Le programme de nettoyage et de désinfection écrit n'a pas été intégralement mis en œuvre, compromettant ainsi l'efficacité des mesures de contrôle de la contamination.

Contrôle qualité des matières premières :

Observations de risque 1 (critiques)

- Des preuves établissaient que les résultats analytiques avaient été falsifiés, compromettant ainsi l'intégrité des données.
- Le fournisseur ou le fabricant de la matière première n'a pas fourni de certificat d'analyse justificatif, et l'établissement pharmaceutique de fabrication n'a pas réalisé les essais de contrôle requis en interne.

Observations de risque 2 (majeures)

- La méthode d'échantillonnage était inexistante, inadéquate ou non justifiée scientifiquement.
- Des analyses réduites ont été appliquées à des matières premières provenant de fournisseurs qui n'avaient pas été dûment qualifiés, en violation des exigences des BPF relatives à la sélection, à la qualification et à l'approbation des fournisseurs.
- L'eau utilisée en formulation du produit fini ne répondait pas aux critères de qualité requis.
- Le contrôle de la qualité des matières premières était insuffisant.
- Les essais de contrôle relatifs aux solvants récupérés étaient inadéquats (pour les établissements pharmaceutiques de fabrication des matières premières en Algérie).
- Les spécifications fournies par le fabricant des matières premières étaient incomplètes.
- Le laboratoire de contrôle qualité (LCQ) n'a pas validé ni approuvé les spécifications.
- Les méthodes analytiques utilisées pour le contrôle n'étaient pas validées et/ou leur adéquation dans les conditions réelles d'utilisation n'a pas été vérifiée.
- Des matières premières ont été libérés en vue de leur utilisation après leur date de recontrôle (retest date), sans effectuer les essais nécessaires pour juger leur qualité.
- Des matières premières ont été libérés en vue de leur utilisation après leur date de péremption.
- Plusieurs lots de la même matière première, réceptionnés simultanément, n'ont pas été traités séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et la libération (l'acceptation).
- Aucune procédure opératoire standardisée (SOP) écrite relative aux conditions de transport et de stockage des matières premières n'était en place.
- Les registres de transport et de stockage des matières premières n'ont pas été conservés.

- Les entités impliquées dans la chaîne d'approvisionnement des matières premières (le fabricant et/ou le fournisseur et/ou le distributeur) ont été sélectionnées, qualifiées, approuvés et maintenus sans preuves documentaires appropriés.

Observations de risque (autres)

- Des lots de matières premières identifiés pour des essais complémentaires (confirmatory testing) de confirmation de la qualité (généralement parce que les essais initiaux sont incomplets, douteux, ou nécessitent une vérification) ont été utilisés en production sans approbation préalable et libération par le laboratoire de contrôle qualité (LCQ).
- La validation des méthodes analytiques était incomplète.

Fabrication :

Observations de risque 1 (critiques)

- Il n'existait pas de dossier maître de production (dossiers maître de production et de contrôle).
- Le dossier maître de production (dossiers maître de production et de contrôle) ou le dossier de production de lot (dossiers de production et de contrôle de lot) présentait des écarts majeurs par rapport à la formule qualitative et quantitative du produit fini, au procédé de fabrication et de contrôle du produit fini décrits dans le dossier pharmaceutique déposé sous format CTD à l'ANPP dans le cadre de l'octroi de la DE, ou comportait des erreurs significatives de calcul (exemples : mauvaises conversions d'unités ; erreurs de pesée ou de transcription ; calculs incorrects de rendements, quantités à utiliser, ou ajustements ;…etc).
- Il a été établi que les ordres de fabrication et/ou de conditionnement avaient été falsifiés ou altérés (exemples : faux documents de production, signatures falsifiées, modification de dates, reproduction d'un ancien ordre de fabrication, fausse déclaration de nettoyage, etc).
- Les opérations de fabrication, conditionnement/étiquetage et contrôle qualité ont été réalisées sur un site ne disposant pas de l'agrément d'ouverture d'un établissement pharmaceutique de fabrication délivré par le ministère de l'industrie pharmaceutique.

Observations de risque 2 (majeures)

- Les études ou protocoles et rapports de validation d'un procédé de fabrication étaient absents, incomplets ou n'avaient pas fait l'objet d'une évaluation ou approbation appropriée. **(↑)**
- La validation des procédures de changement de produit (changeover) entre les lots (deux lots du même produit sur la même ligne) ou les campagnes (deux produits différents sur la même ligne) était insuffisante, ce qui remet en question la maîtrise du risque de contamination croisée ou de mélange de produits. **(↑)**

- Des modifications majeures non approuvées et/ou non documentées ont été effectuées en dérogation aux documents maîtres de production (exemples : le dossier maître de production (dossiers maître de production et de contrôle) et/ou le dossier de production de lot (dossiers de production et de contrôle de lot)). **(↑)**
- Le contrôle des étiquettes appliquées sur les produits finis était insuffisant, ce qui pouvait entraîner des erreurs d'étiquetage, des risques de confusion, ou un non-respect des exigences réglementaires. **(↑)**
- Le personnel de production a utilisé des produits en vrac, des produits intermédiaires, des matières premières et/ou des articles de conditionnement sans autorisation et libération préalable du département de contrôle qualité (LCQ). **(↑)**
- Aucune preuve adéquate n'était disponible pour démontrer que l'établissement pharmaceutique de fabrication étranger, notamment pour les produits en vrac et les produits intermédiaires respectait les Bonnes Pratiques de Fabrication, ou la preuve fournie était insuffisante ou invalide. **(↑)**
- Le dossier maître de production (dossiers maître de production et de contrôle) n'a pas été préparé ni validé par du personnel qualifié.
- Les écarts par rapport aux instructions de fabrication n'ont pas été documentés ni approuvés par le laboratoire de contrôle qualité (LCQ).
- Les écarts de rendement ou les différences après production n'ont pas été investigués.
- Le nettoyage et la préparation de la ligne (vide de ligne) entre productions successives n'étaient ni documentés ni couverts par une procédure opératoire standardisée (SOP).
- Les instruments de mesure n'étaient pas soumis à des contrôles réguliers, ou aucun registre n'en attestait.
- L'identification des matières en cours de fabrication (produits intermédiaires, produits en vrac) et des locaux n'était pas assurée, augmentant le risque de confusion (exemples : cuve de mélange sans étiquette claire, deux produits semi-finis différents dans la même zone non séparée, salle de production sans signalisation de statut, étiquettes manuscrites illisibles ou incorrectes, matériaux partiellement transformés sans identification de l'étape, etc).
- L'étiquetage et le stockage des matières et produits rejetés et refusés étaient inadéquats, exposant à des erreurs de confusion.
- À la réception, les produits en vrac, les produits intermédiaires, les matières premières et les articles de conditionnement n'étaient pas maintenus en quarantaine jusqu'à leur libération officielle pour utilisation.
- L'étiquetage des produits en vrac, des produits intermédiaires, des matières premières et des articles de conditionnement était insuffisant ou incorrect.
- La pesée des matières premières n'était pas effectuée par du personnel qualifié ou selon une procédure opératoire standardisée (SOP) écrite.
- Le dossier maître de production (dossiers maître de production et de contrôle) était incomplet ou comportait des erreurs dans les opérations de fabrication.

- Les modifications de la taille de lot n'ont pas été préparées ou validées par un personnel compétent.
- Le dossier de production de lot (dossiers de production, de conditionnement et de contrôle de lot) était incomplet ou inexact.
- Des rassemblements documentés de sous-lots ont été réalisées sans approbation du laboratoire de contrôle qualité (LCQ) et/ou en l'absence d'une procédure opératoire standardisée encadrant cette opération.
- Aucune procédure opératoire standardisée écrite ne couvrait les opérations de conditionnement.
- Les événements non conformes survenus lors du conditionnement n'ont pas été étudiés par du personnel compétent.
- Le contrôle des articles de conditionnement imprimés (stockage, contrôle qualité et libération, distribution, impression, destruction et retour « si applicable ») était insuffisant.
- La gestion des articles de conditionnement périmés ou obsolètes (ancien design ou article de conditionnement validé remplacé ; retrait des AC suite à des modifications administratives ou qualitatives ; AC déclarés défectueux ou non conformes lors des contrôles qualité ; AC liés à un fournisseur retiré, à un lot rappelé ou incompatibles avec le produit fini, etc) était inadéquate.
- Aucun programme d'auto-inspection (audit interne) n'était en place, ou celui-ci était insuffisant.
- Le programme d'auto-inspection (audit interne) ne couvrait pas toutes les exigences applicables des bonnes pratiques de fabrication algériennes.
- Les enregistrements et la traçabilité du programme d'auto-inspection (audit interne) étaient incomplets ou absents.
- Aucun contrat écrit ne liait le donneur d'ordre et le sous-traitant concernant les activités externalisées couvertes par le guide des bonnes pratiques de fabrication algérien.
- L'intégrité de la chaîne d'approvisionnement était compromise (manque de connaissance, achats auprès des fabricants, fournisseurs, distributeurs non agréés, etc.).
- Aucune procédure opératoire standardisée (SOP) de rappel n'était établie. **(↑)**
- Les pratiques de distribution ne permettaient pas un rappel efficace. **(↑)**
- Les enregistrements et les données de distribution étaient inexistants ou mal conservés.
- Les pratiques de quarantaine et de destruction étaient insuffisantes, permettant potentiellement le retour à la vente d'unités rappelées ou refusés. **(↑)**
- Le système de gestion des écarts (deviation system) était absent ou inadéquat.

Observations de risque 3 (autres)

- Les procédures opératoires standardisées pour la manipulation des matériaux et des produits étaient incomplètes.

- L'accès aux zones de production n'était pas restreint au personnel autorisé.
- Les contrôles des intrants (exemples : les matières premières, les articles de conditionnement, etc) étaient insuffisants.
- Les procédures opératoires standardisée écrites relatives aux opérations de conditionnement étaient incomplètes.
- La procédure opératoire standardisée de rappel était incomplète.
- Aucun accord clair n'existait entre les parties intéressées concernant les modalités de rappel d'un médicament.
- La revue qualité des produits annuelle était incomplète ou contenait des informations inexactes.

Laboratoire de contrôle qualité (LCQ) :

Observations de risque 1 (critiques)

- Le site de l'établissement pharmaceutique de fabrication ne disposait pas d'un responsable du laboratoire de contrôle qualité (LCQ).
- Le laboratoire de contrôle qualité (LCQ) ne constituait pas une unité distincte dans l'organigramme de l'établissement pharmaceutique de fabrication et ne disposait pas d'un réel pouvoir de décision
- Les décisions de laboratoire de contrôle de la qualité (LCQ) ont été annulées ou ignorées par le département de production ou par la direction générale.
- Des échantillons à analyser, des résultats d'essais ou des données brutes ont été falsifiés ou déformés.
- Des enregistrements, résultats ou données brutes supprimés ou détruits ont été utilisés pour justifier la libération des matières premières et/ou des articles de conditionnement et/ou des produits finis.
- Des analyses de contrôle qualité ont été réalisées sur un site ne disposant pas de l'agrément d'ouverture d'un établissement pharmaceutique de fabrication, délivré par le ministère de l'Industrie Pharmaceutique (MIP).
- Des analyses de contrôle qualité ont été effectuées dans le laboratoire de contrôle qualité (LCQ) d'un établissement de fabrication agréé par le MIP, mais ce laboratoire n'avait jamais fait l'objet d'une validation initiale par les services concernés de l'ANPP.
- Des analyses de contrôle qualité des produits intermédiaires, des produits en vrac et des produits finis (certains cas de figures) ont été réalisées sur un site étranger ne disposant pas d'agrément et/ou de certificat BPF délivré par l'autorité réglementaire de pays d'origine et/ou par une autorité réglementaire listée par l'OMS.

Observations de risque 2 (majeures)

- Le personnel du laboratoire de contrôle qualité (LCQ) n'avait pas un accès adéquat aux zones de production pour effectuer les échantillonnages et/ou les investigations. **(↑)**

- Les produits finis ont été mis sur le marché sans l'approbation préalable du laboratoire de contrôle qualité (LCQ). **(↑)**
- Les produits finis ont été libérés par le laboratoire de contrôle qualité (LCQ) sans vérification adéquate de la documentation de fabrication et de conditionnement, ou sans s'assurer que le produit fini respectait toutes les exigences applicables. **(↑)**
- Les documents principaux de production – notamment le dossier maître de production et les dossiers de production et de contrôle de lot – n'étaient pas conformes aux informations approuvées dans le module 3 (Qualité) du dossier pharmaceutique soumis à l'ANPP sous format CTD dans le cadre de l'enregistrement et l'octroi de la DE. **(↑)**
- Le retraitement et/ou la reprise ont été réalisés sans l'approbation préalable du laboratoire de contrôle qualité (LCQ). **(↑)**
- Les systèmes et contrôles nécessaires à la qualification, à l'exploitation, à l'étalonnage, à la maintenance des équipements, aux standards, aux solutions et/ou à la gestion des enregistrements n'étaient pas en place pour garantir des résultats et des conclusions fiables. **(↑)**
- Les méthodes d'analyse n'étaient pas validées ou approuvées par le laboratoire de contrôle qualité (LCQ) avant leur utilisation. **(↑)**
- Les enregistrements, entrées ou données brutes originaux servant à la libération n'étaient pas conservés. **(↑)**
- Les modifications des données brutes n'étaient pas documentées. **(↑)**
- L'intégration manuelle des données a été utilisée sans être encadrée par une procédure opératoire standardisée (SOP) écrite ou sans revue appropriée. **(↑)**
- Les procédures de manipulation des échantillons de laboratoire n'étaient pas scientifiquement justifiées. **(↑)**
- Les installations, le personnel et/ou les équipements d'analyse étaient inadéquats.
- Aucune procédure opératoire standardisée (SOP) écrite approuvée n'existait pour l'échantillonnage, l'inspection ou le contrôle des matériaux.
- Des matières premières et/ou des articles de conditionnement ont été utilisés sans l'approbation préalable du laboratoire de contrôle qualité (LCQ).
- Aucun système adéquat de gestion des réclamations n'était en place.
- Des produits finis retournés ont été remis en vente sans évaluation ni approbation du laboratoire de contrôle qualité (LCQ).
- Les procédures liées aux opérations susceptibles d'influencer la qualité du produit (ex. : transport, stockage) n'étaient pas approuvées par le laboratoire de contrôle qualité (LCQ) ou n'étaient pas mises en œuvre.
- Il n'existait pas de preuves suffisantes que les conditions de stockage et de transport étaient appropriées.
- Le système de gestion des changements (change control) était absent ou inadéquat.

- Les essais de stérilité n'étaient pas réalisés dans un environnement de grade A avec un arrière-plan de grade B, ni dans un isolateur approprié.
- L'utilisation d'injections d'échantillons d'essai ou de standards n'était pas régie par une procédure opératoire standardisée (SOP) écrite.
- Les activités n'étaient pas attribuables à la personne les ayant réalisées.
- Les documents requis n'étaient pas conservés dans un format lisible et accessible durant la période requise.
- Le transfert de méthode analytique n'a pas été réalisé ou était inadéquat.
- Il n'y avait pas de procédure opératoire standardisée (SOP) écrite décrivant les conditions dans lesquelles les données analytiques pouvaient être retraitées.
- Les enregistrements n'étaient pas organisés ni nommés de manière à permettre une traçabilité adéquate.
- La direction générale n'a pas mis en place des mesures efficaces pour prévenir ou dissuader les mauvaises pratiques de gestion des données.
- Aucune garantie n'était apportée quant à l'exhaustivité, la cohérence et l'exactitude des données tout au long de leur cycle de vie.
- Il n'existait aucune exigence formelle de revue des données électroniques, ou la revue était inadéquate.
- Aucun contrat n'était établi entre l'établissement pharmaceutique sous-traitant et l'établissement donneur d'ordre pour encadrer les activités externalisées de contrôle qualité.
- Les résultats d'essais suggérant un impact négatif sur la qualité du produit fini n'ont pas été suffisamment documentés, signalés ou investigués. **(↑)**
- La pratique de réalisation d'injections d'échantillons d'essai et de standard (notamment lors des analyses par des méthodes chromatographiques) n'a pas été identifiée, documentée ou prise en compte dans les procédures de contrôle qualité. **(↑)**
- Les activités n'ont pas été documentées et tracées en temps réel (c'est-à-dire au moment de leur exécution). **(↑)**
- Les données électroniques n'étaient pas conservées sous forme de données brutes lorsque cela était requis. **(↑)**
- Des divergences ont été constatées entre les données électroniques enregistrées et les données imprimées. **(↑)**
- Les données complètes liées aux résultats hors spécifications n'ont pas été conservées. **(↑)**
- Les résultats hors spécifications, les écarts et les non-conformités limites n'ont pas été signalés, investigués ou documentés conformément à une procédure opératoire standardisée (SOP) écrite. **(↑)**
- Les pics atypiques ou inconnus observés dans les chromatogrammes lors de l'analyse qualitative et quantitative des impuretés d'origine organique (substances apparentées,

produits de dégradation, solvants résiduels) n'ont pas été investigués lorsque nécessaire. **(↑)**

- Des milieux de culture n'ayant pas permis la croissance microbienne ont été utilisés. **(↑)**
- Le système de gestion des écarts (deviation system) était absent ou inadéquat.

Observations de risque 3 (autres)

- Les enquêtes sur les non-conformités n'ont pas été menées à bien dans les délais impartis.
- Il n'existait aucune procédure opératoire standardisée (SOP) écrite pour l'archivage ou la récupération des données électroniques.

Contrôle qualité des articles de conditionnement :

Observations de risque 2 (majeures)

- Les articles de conditionnement n'ont pas été contrôlés ou les paramètres contrôlés étaient insuffisants. **(↑)**
- Le système de conditionnement (contenant et dispositif de fermeture) était différent de celui évalué et approuvé dans le dossier pharmaceutique (module 03 qualité « partie 3.2.P.7 » et/ ou « 3.2.S.6 ») déposé sous format CTD auprès de l'ANPP en vue de l'obtention de la décision d'enregistrement (DE). **(↑)**
- Les entités impliquées dans la chaîne d'approvisionnement des articles de conditionnement (le fabricant et/ou le fournisseur et/ou le distributeur) ont été sélectionnées, qualifiées, approuvées et maintenues sans preuves documentaires appropriées.
- Des analyses réduites ont été appliquées à des articles de conditionnement provenant de fournisseurs et/ou des distributeurs et/ou des fabricants qui n'avaient pas été dûment qualifiés, en violation des exigences des BPF relatives à la sélection, à la qualification et à l'approbation des fournisseurs.
- Les spécifications établies étaient inadéquates.
- La méthode d'échantillonnage était inexistante, inadéquate ou non justifiée scientifiquement.
- Les spécifications n'avaient pas été approuvées par le laboratoire de contrôle qualité (LCQ).
- Le laboratoire de contrôle qualité (LCQ) n'a pas effectué d'examen ou d'essai pour confirmer l'identification des articles de conditionnement après leur réception sur le site.

Observations de risque 3 (autres)

- Les procédures de transport ou de stockage étaient inadéquates.

- Les conditions environnementales et/ou les précautions appliquées lors de l'échantillonnage des articles de conditionnement étaient inappropriées pour prévenir leur contamination.

Contrôle qualité du produit fini :

Observations de risque 1 (critiques)

- L'établissement pharmaceutique de fabrication n'a pas effectué le contrôle des paramètres critiques de qualité sur le produit fini pour vérifier sa conformité aux spécifications applicables avant sa libération pour la vente.
- Il existait des preuves que les résultats des essais avaient été falsifiés et/ou que le certificat d'analyse avait été falsifié.
- Des produits finis avec des résultats des paramètres critiques de qualité non conformes ont été libérés en vue de leur vente.

Observations de risque 2 (majeures)

- Les essais réalisés étaient incomplets ou n'ont pas été effectués conformément aux spécifications approuvées. **(↑)**
- La validation et/ou la documentation des méthodes d'analyse étaient inadéquates ou manquantes. **(↑)**
- Les spécifications écrites étaient incomplètes ou inadéquates.
- Le responsable du laboratoire de contrôle qualité « LCQ » (ou son suppléant désigné) n'a pas approuvé les spécifications du produit fini.
- Il n'existait aucune procédure opératoire standardisée (SOP) écrite ni de registre concernant les conditions de transport et de stockage.
- Les registres de transport et de stockage des produits finis n'ont pas été conservés.
- L'utilisation des principes d'identifiant unique (UID) ne répondait pas aux options acceptables (si applicable).

Observations de risque 3 (sautres)

- Le transfert d'une méthode analytique validée était inadéquat.
- Le rapport de validation de la méthode analytique ne précisait pas la version (révision) de la méthode utilisée au moment de la validation.

Enregistrements :

Observations de risque 1 (critiques)

- Des preuves ont démontré que des enregistrements avaient été falsifiés, déformés ou détruits de manière inappropriée.

Observations de risque 2 (majeures)

- Les enregistrements, résultats ou données brutes utilisés pour justifier la libération du produit fini ont été supprimés ou détruits. **(↑)**

- Les résultats des paramètres critiques de qualité suggérant que la qualité du produit fini avait été affectée négativement n'ont pas été documentés, signalés ou étudiés. **(↑)**
- Les activités n'ont pas été documentées au moment où elles ont été réalisées. **(↑)**
- Les dossiers électroniques n'ont pas été conservés sous forme de données brutes, le cas échéant. **(↑)**
- Des divergences ont été constatées entre les données enregistrées électroniquement et les enregistrements imprimés. **(↑)**
- Il n'y avait pas de documents de production principaux ou ces documents étaient incomplets.
- Les fournisseurs n'ont pas fourni la documentation en temps opportun.
- Les registres de vente étaient incomplets ou manquants.
- Les dossiers de réclamations reçues concernant la qualité d'un médicament étaient incomplets ou manquants.
- Les activités n'étaient pas attribuables à la personne qui les exécutait.
- Les dossiers devant être conservés n'ont pas été maintenus dans un format lisible et facilement accessible pendant une période adéquate.
- Les dossiers n'étaient pas nommés ni organisés de manière à permettre une traçabilité adéquate.
- La direction générale n'a pas réussi à prévenir ou à décourager les mauvaises pratiques de gestion des données.
- Il n'y avait aucune exigence de révision des données électroniques et/ou cette révision était inadéquate.
- Toutes les informations de l'étiquette originale et/ou du certificat d'analyse du fournisseur et/ou du fabricant n'ont pas été mises à disposition pour maintenir la traçabilité d'un principe actif pharmaceutique.
- Les dossiers de validation et/ou de requalification périodique étaient manquants ou incomplets.

Observations de risque 3 (autres)

- Les plans et les spécifications des sites des établissements pharmaceutiques de fabrication étaient incomplets.
- Les documents ne comprenaient pas les organigrammes de l'établissement pharmaceutique de fabrication.
- Les dossiers concernant le programme de nettoyage et désinfection étaient incomplets.
- Il n'existait aucune procédure opératoire standardisée écrite sur la manière d'archiver et de récupérer les données électroniques.

Échantillons :

Observations de risque 2 (majeures)

- Aucun échantillon n'a été conservé pour les produits finis dans l'échantillothèque.
- Les échantillons conservés n'ont pas été soumis lorsque la conservation alternative des échantillons avait été accordée [une méthode alternative de rétention a été approuvée, mais les échantillons physiques associés à cette méthode n'ont pas été fournis comme requis (à l'autorité ou au site désigné), ou il y a eu une lacune dans la mise en œuvre pratique de la méthode alternative].
- Aucun échantillon de matière première (principes actifs pharmaceutiques et/ou excipients) et/ou des articles de conditionnement n'était disponible et conservé dans l'échantillothèque.

Observations de risque 3 (autres)

- Les échantillons de produits finis et/ou des matières premières (principes actifs pharmaceutiques et/ou excipients) étaient en quantité insuffisante.
- L'établissement pharmaceutique de fabrication n'a pas conservé un échantillon de chaque lot de produit fini, des matière premières (principes actifs pharmaceutiques et/ou excipients) et des articles de conditionnement dans les facteurs environnementaux appropriées (température, humidité relative, etc).

Stabilité :

Observations de risque 1 (critiques)

- Aucune donnée n'était disponible permettant de justifier la durée de validité des produits finis.
- Des éléments probants ont révélé que les données de stabilité avaient été falsifiées ou altérées, et/ou que le certificat d'analyse avait fait l'objet de falsification.

Observations de risque 2 (majeures)

- Aucune action corrective n'a été engagée lorsque les données indiquaient que les produits finis ne seraient pas conformes à leurs spécifications avant leur date de péremption. **(↑)**
- Le nombre de lots analysés était insuffisant pour déterminer la durée de validité.
- Les données disponibles étaient insuffisantes pour établir une durée de validité fiable.
- Le programme permanent de suivi de la stabilité était absent ou ne répondait pas aux exigences réglementaires.
- Aucune étude de stabilité n'a été réalisée pour évaluer l'impact des modifications qualitatives sur la stabilité de produit fini (exemples : changement de site de fabrication, changement de la formulation, changement des articles de conditionnement, etc).

- L'établissement pharmaceutique de fabrication n'a pas procédé à une validation adéquate des méthodes analytiques utilisées dans le cadre du programme de stabilité (exemple : méthodes analytiques indicatrices de stabilité utilisées pour l'analyse qualitative et quantitative des impuretés).
- Le programme de stabilité ne considérait pas les scénarios défavorables, tels que le retraitement ou le retravail des lots (exemples : un lot qui a été retraité « parce qu'il ne respectait pas une spécification », un lot qui a été reconditionné ou retesté, un produit semi-fini resté trop longtemps en attente avant d'être conditionné, des matières premières proches de leur date de péremption, etc).
- Les conditions d'entreposage des échantillons destinés aux études de stabilité étaient inadaptées.

Observations de risque 3 (autres)

- Les essais de stabilité n'ont pas été réalisés conformément aux échéances définies dans le programme et le protocole écrit.
- La revue des données de stabilité n'a pas été effectuée dans les délais requis.

Produits stériles :

Observations de risque 1 (critiques)

- Les cycles de stérilisation critiques n'ont pas été validés ou la validation était inadéquate.
- Les systèmes de traitement, production, stockage et de distribution d'eau pour préparations injectables (EPPI) n'ont pas été qualifiés et des problèmes tels que des numérations microbiennes ou endotoxiniques hors spécifications ont été constatés.
- Les systèmes de chauffage, ventilation et climatisation (HVAC) de l'établissement pharmaceutique de fabrication n'étaient pas qualifiés, ne permettant pas de démontrer leur aptitude à l'usage pharmaceutique prévu.
- Un dysfonctionnement généralisé des systèmes de chauffage, ventilation et climatisation (HVAC) de l'établissement pharmaceutique de fabrication a été observé.
- Aucun test de répartition aseptique (media fill test) n'a été effectué pour démontrer la validité des procédés de fabrication aseptique (exemple : opérations de remplissage aseptique, etc).
- Aucun contrôle environnemental n'a été effectué lors du remplissage des produits remplis de manière aseptique et/ou les micro-organismes viables n'ont pas été surveillés pendant le remplissage.
- Les opérations de remplissage aseptique se sont poursuivies après l'obtention de résultats de test de répartition aseptique (media fill test) insatisfaisants.
- Les lots du produit fini ayant échoué à un premier test de stérilité ont été libérés et mis en vente sur la base d'un deuxième test de stérilité sans enquête appropriée.
- Les conditions environnementales pour une opération aseptique étaient inadéquates.

- Aucun test d'étanchéité (leak test) n'a été réalisé pour démontrer l'intégrité des ampoules en verre et en plastique, en non-conformité avec les BPF, qui stipulent que les récipients fermés par fusion, doivent être soumis à 100 % à des essais d'intégrité.

Observations de risque 2 (majeures)

- La classification des zones à atmosphère contrôlée pour les opérations de préparation des accessoires et/ou de préparation du produit et/ou de remplissage était inadéquate. **(↑)**
- Les zones à atmosphère contrôlée de classes A et B étaient sous pression négative par rapport aux zones à atmosphère contrôlée de classe C et D. **(↑)**
- Un nombre insuffisant d'échantillons ont été prélevés pour la surveillance environnementale et/ou des méthodes d'échantillonnage inadéquates ont été utilisées. **(↑)**
- Les contrôles environnementaux ou la surveillance des microorganismes viables étaient insuffisants pendant le remplissage aseptique des produits. **(↑)**
- Les locaux et les équipements n'ont pas été conçus ni entretenus de manière à minimiser la contamination et/ou la génération de particules. **(↑)**
- Le personnel a utilisé de mauvaises pratiques aseptiques sur une ligne de remplissage aseptique. **(↑)**
- Aucune considération n'a été accordée au contrôle de la biocharge « bioburden » (contamination microbienne) avant la stérilisation. **(↑)**
- Le programme de contrôle de l'eau pour préparations injectables (EPPI) était inadéquat. **(↑)**
- L'inspection et le contrôle individuels visant à détecter tout corps étranger ou tout autre défaut dans les préparations parentérales étaient insuffisants. **(↑)**
- Les gaz utilisés pour la purge des solutions ou comme tampon pour les produits n'étaient pas stérilisés par filtration. **(↑)**
- Les désinfectants et détergents utilisés dans les zones à atmosphère contrôlée de classe A et B n'étaient pas stérilisés par filtration avant utilisation. **(↑)**
- Les tests d'intégrité des filtres de stérilisation ou d'aération étaient inadéquats. **(↑)**
- La vapeur utilisée pour la stérilisation par la chaleur humide n'était pas contrôlée pour garantir sa qualité adéquate et convenable. **(↑)**
- Le nombre maximal de personnel présent dans les zones à atmosphère contrôlée était insuffisamment contrôlé. **(↑)**
- Le procédé de stérilisation n'était pas conforme aux informations approuvées dans le module 03 Qualité « partie 3.2.P.3 » du dossier pharmaceutique soumis à l'ANPP sous format CTD dans le cadre de l'octroi d'une nouvelle décision d'enregistrement ou de la modification de cette dernière ; et/ou aux informations figurant dans les dossiers déposés auprès du MIP en vue d'octroi de l'agrément d'ouverture (initiale ou suite à une MCS). **(↑)**

- L'entretien des systèmes de traitement, production, stockage et de distribution d'eau purifiée et eau pour préparations injectables était inadéquat.
- La requalification/revalidation des systèmes de traitement, production, stockage et de distribution d'eau purifiée et d'eau pour préparations injectables après maintenance, mise à niveau et/ou tendances hors spécifications était inadéquate.
- Le personnel sans formation appropriée, sans qualifications ni participation réussie à une étude de simulation de procédé (test de répartition aseptique) a effectué un traitement aseptique.
- Les pratiques d'habillage dans les zones à atmosphère contrôlée de classe(s) A et/ou B et/ou C et/ou D étaient inadéquates.
- Le programme de nettoyage et de désinfection était inadéquat.
- Les pratiques et précautions utilisées pour minimiser la contamination ou prévenir les confusions (mix-ups) étaient inadéquates.
- L'intervalle de temps entre le lavage, le séchage et la stérilisation des accessoires, des récipients et du matériel, ainsi qu'entre la stérilisation et l'utilisation n'a pas été validé.
- L'intervalle de temps entre le début de la préparation de la solution et sa stérilisation ou sa filtration sur un filtre antimicrobien n'a pas été validé.
- Le programme de test de répartition aseptique était inadéquat.
- La capacité des milieux à cultiver un large spectre de micro-organismes n'a pas été démontrée.
- Les résultats de test de répartition aseptique ont été mal interprétés.
- Les échantillons destinés aux tests de stérilité étaient en nombre insuffisant ou n'étaient pas représentatifs de l'ensemble de la production.
- Chaque charge de stérilisateur (cycle de stérilisation) n'a pas été considérée comme un lot distinct pour les tests de stérilité.
- L'eau d'alimentation du système de traitement et de production d'eau pour préparations injectables ; et du générateur de vapeur propre (clean-steam generator) n'était pas de l'eau purifiée.
- Aucun essai d'endotoxines n'avait été réalisé sur l'eau pour préparations injectables utilisée pour le rinçage final des accessoires (bouchons en caoutchouc, capuchons en aluminium, piston de seringue, etc) et des récipients (flacons, ampoules, seringue préremplie, etc) utilisés pour les préparations parentérales, lorsque ces accessoires et ces récipients n'étaient pas ultérieurement soumis à une dépyrogénation
- L'environnement et/ou les contrôles de sertissage de la capsule (crimping) après le remplissage aseptique des récipients répartis de façon aseptique étaient inappropriés.
- Éclairage non approprié dans les locaux de production, notamment au niveau des zones d'inspection visuelle.

Annexe B – Intégrité des données (data integrity)

La présente ligne directrice s'appuie, en matière d'intégrité des données (Data Integrity), sur des référentiels internationaux, notamment le document du *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S) intitulé « Bonnes pratiques PIC/S pour la gestion et l'intégrité des données dans les environnements réglementés par les BPF et les BPD ». Ce document fournit des orientations spécifiques relatives à l'intégrité des données et peut être consulté pour des recommandations complémentaires concernant la gestion des données critiques dans les environnements soumis aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

EVOLUTION DU DOCUMENT

Indice de révision	Fait générateur de l'édition	Structure initiatrice	Date
01	Première édition de la ligne directrice relative à la classification des observations (écarts) liées aux inspections des bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage de la médecine humaine, en fonction du risque	Direction de la Veille Technique, de l'Inspection et de la Vigilance/ Sous-direction de l'inspection	11/01/2026

Le Directeur Général