

Sommaire

Introduction	1
Chapitre 1. Présentation de l'entreprise et Diagnostic de la situation	3
1.1 Présentation de l'entreprise	3
1.2. Problématique	4
1.3. Concepts théoriques.....	5
1.3.1. Démarche et concepts qualité	5
1.3.1.1. Définitions	5
1.3.1.2. Evolution de la qualité.....	5
1.3.1.3. Le système de management de la qualité	7
1.3.1.3.1. Principes du management de la qualité	7
1.3.1.3.2. International Organization for standardization	9
1.3.1.3.3. International Conference On Harmonization (ICH)	9
1.3.1.3.4. Les bonnes pratiques de fabrication	10
1.3.2. Analyse de risque qualité	10
1.3.2.1. Définition	10
1.3.2.2. ICH Q9 Quality risk management.....	11
1.3.2.3. Processus de management du risque	11
1.3.2.4. Outils de gestion du risque	14
1.3.2.4.1. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC)	14
1.3.2.4.2. Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP).....	15
1.3.2.4.3. Analyse risques-exploitabilité (HAZOP)	16
1.3.2.4.4. Analyse préliminaire des risques (APR)	17
1.3.2.4.5. Analyse par arbre de panne (AAP).....	17

1.3.3 Intégrité des données.....	18
1.3.3.1. Définitions	20
1.3.3.1.1. Data integrity	20
1.3.3.1.2. Gouvernance des données	20
1.3.3.2. Intégrité des données et BPF	22
1.3.3.3. ISO et intégrité des données	24
Chapitre 2 : Le déroulement du stage	26
2.1 Diagnostic et plan d'action.....	26
2.1.1. Diagnostic de conformité aux BPF	26
2.1.2 Diagnostic de la conformité du système de gestion des données	28
2.2. Mise en œuvre du plan d'action	30
2.2.1. Analyse du risque qualité	30
2.2.2 Mise en place du système d'intégrité des données	34
2.2.2.1. Identification des données qualité	34
2.2.2.2. Analyse de la criticité des données	35
2.2.2.3. Evaluation des risques liés aux données	36
Chapitre 3 : Analyse et résultats	39
3.1. Conformité aux bonnes pratiques de fabrication	39
3.1.1 Domaines d'application	39
3.1.2. Partie I : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain.....	40
3.1.2.1 Chapitre 2 : Le Personnel	43
3.1.2.2. Chapitre 3: Locaux	44
3.1.2.3. Chapitre 4 Documentation:	46
3.1.2.4 Chapitre 5: Production	47
3.1.2.5 Chapitre 6:Contrôle qualité	49
3.1.2.6 Chapitre 7: Activités externalisées	49

3.1.2.6 Chapitre 8: Réclamations et rappels des médicaments	50
3.1.2.7 Chapitre 9: Audit interne.....	51
3.1.3. Partie IV Annexes ou lignes directrices	51
1.3.4. Discussion	54
3.2 Analyse de risque qualité.....	55
3.2.1 Découpage fonctionnel	55
3.2.2 Analyse des sources de contamination.....	56
3.2.3. Actions à mettre en place	58
3.2.3.1. Milieu	58
3.2.3.1. Matériel	59
3.2.3.3. Matière	59
3.2.3.4. Main d'œuvre.....	60
3.2.3.5 Méthodes	60
3.2.4. Discussion:	61
3.3. Système d'intégrité des données	64
3.3.1. Diagnostic	64
3.3.2 Mise en place du système d'intégrité des données	67
3.3.2.1. Identification des données qualité	67
3.3.2.2. Analyse de la criticité des données	67
3.3.2.3. Evaluation des risques liés aux données	70
3.3.2.4: Mise en place des contrôles nécessaires pour maîtriser les risques	72
2.3.2.5 Evaluer l'efficacité des actions entreprises.....	75
2.3.3 Discussion	75
CONCLUSION.....	77
REFERENCES	78
ANNEXES.....	

LISTE DES FIGURES

Figure 1- Processus de gestion de risque selon l'ICH Q9.....	12
Figure 2- Etapes de réalisation d'une analyse AMDEC	15
Figure 3- Evolution du nombre des lettres d'avertissement émis par la FDA	19
Figure 4- Répartition des types de non conformités dans les industries indiennes	19
Figure 5- Cycle de vie des données.....	20
Figure 6- Processus de management des risque décrit par L'ISPE.....	22
Figure 7- Niveaux de maturité du système d'intégrité des données	29
Figure 8- Flux du produit au sein de l'industrie pharmaceutique	31
Figure 9- Grille de détermination de la criticité des risques.....	33
Figure 10- Niveaux de véracité quant à la réalisation des critères d'exigence des BPF.....	41
Figure 11- Niveau de conformité des sous chapitres des BPF	42
Figure 12- Résultats d'évaluation des chapitres des BPF	42
Figure 13- Résultats de diagnostic du chapitre "Personnel".....	43
Figure 14- Résultats de diagnostic du chapitre "Locaux"	45
Figure 15- Résultats de diagnostic du chapitre "Documentation"	46
Figure 16- Résultats de diagnostic du chapitre "Production"	48
Figure 17- Résultats de diagnostic du chapitre "Contrôle qualité".....	49
Figure 18- Résultats de diagnostic du chapitre "Activités externalisées"	50
Figure 19- Résultats de diagnostic du chapitre "Réclamations et rappels des médicaments"	50
Figure 20- Résultats de diagnostic du chapitre "Audit interne"	51
Figure 21- Niveaux de véracité quant à la réalisation des critères d'exigence des lignes directrices....	52
Figure 22- Niveau de conformité des sous chapitres des lignes directrices	52
Figure 23- - Résultats d'évaluation des lignes directrices	53
Figure 24- Découpage fonctionnel du processus Production	56
Figure 25- Répartition des niveaux de maturité du système d'intégrité des données	65

Figure 26- Niveau du conformité du système d'intégrité des données	65
Figure 27- Répartition des non conformités par type	66
Figure 28- Répartition des causes selon les 5M	72

Liste des Tableaux

Tableau 1- Critères ALCOA des données	23
Tableau 2- Critères de choix des niveaux de véracité par rapport aux exigences BPF	27
Tableau 3- Niveaux de priorité des actions à mettre en place- Intégrité des données	29
Tableau 4- Echelle de cotation- Analyse de risque qualité	32
Tableau 5- Niveaux de priorité des actions à mettre en place- Analyse de risque qualité	33
Tableau 6- Niveaux de criticité des donnée	35
Tableau 7- Classe des risques -Intégrité des données.....	37
Tableau 8- Niveaux de priorité de risques- Intégrité des données.....	37
Tableau 9- Grille de cotation des risques- Intégrité des données	38
Tableau 10- Répartition des niveaux de véracité de la réalisation des exigences BPF	41
Tableau 11- Plan d'action relatif au chapitre "Personnel"	44
Tableau 12-Plan d'action relatif au chapitre "Locaux"	45
Tableau 13-Plan d'action relatif au chapitre "Documentation"	47
Tableau 14- Plan d'action relatif au chapitre "Production"	48
Tableau 15-Plan d'action relatif au chapitre " Réclamations et rappels des médicaments"	51
Tableau 16-Répartition des niveaux de véracité de la réalisation des lignes directrices	52
Tableau 17- Plan d'action relatif aux lignes directrices des BPF	54
Tableau 18- Répartition des sources de contamination croisée selon les 5M	57
Tableau 19- Mesures de prévention techniques et organisationnelles des BPF	62
Tableau 20- Niveaux de maturité du système d'intégrité des données	64
Tableau 21- Pourcentage de conformité du système d'intégrité des données.....	65
Tableau 22- Pourcentage des non conformités des dispositions relatives à l'intégrité des données.....	66
Tableau 23- Classification des données selon leur criticité et support.....	69
Tableau 24- Classification des non conformités selon les 5M- intégrité des données	71
Tableau 25- Répartition des non conformités selon les 5M- intégrité des données	72
Tableau 26- Mesures de prévention procédurales- Intégrité des données	73
Tableau 27-Mesures de prévention techniques - Intégrité des données	74

Liste des abréviations

cGMP: current Good Manufacturing Practices

FDA: Food and Drug organisation

ICH: International Conference on Harmonisation

BPF: Bonnes Pratiques de fabrication

MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

ISO: International Organization for Standardization

AQ: Assurance qualité

TQM: Total quality management

SMED: Single Minute Exchange of Die

SMQ: Système de Management de la qualité

AMDEC: Analyse des modes de défaillance et de leurs effets et leurs criticité

HAZOP: Hazard and Operability study

HACCP: Hazard Analysis Critical Control Point

CCP: Points critiques de contrôle

APR: Analyse préliminaire des risques

APP: Analyse par arbre de panne

GDP: Good distribution practices

SQP: Système qualité pharmaceutique

CTA: Centrale de traitement d'air

SI: Système informatisé

MP: Matière première

AC: Article de conditionnement

SF: Semi fini

PF : Produit fini

NC: Non conformité

Labo: Laboratoire

Prod: Production

MNT: Maintenance

SMSI: Systèmes de management de la sécurité des informations

INTRODUCTION

INTRODUCTION

En Tunisie, les médicaments génériques constituent un atout majeur de l'évolution du système de santé. Dans un contexte de rationalisation des dépenses et de la promotion de la santé, le marché des génériques a énormément évolué ces dernières années pour atteindre les 30.4 % de la totalité du marché en 2010 (1). Actuellement, on compte plus de 33 industries pharmaceutiques en Tunisie (2). Cette émergence d'industries était accompagnée d'un certain nombre d'inquiétudes notamment la saturation du marché des génériques et l'augmentation de la concurrence déloyale.

De ce fait, l'export semble être une solution pour les industries souhaitant développer leur activités. La contrainte majeure, dans ce cas, semble être la différence au niveau de la réglementation appliquée dans notre pays par rapport aux autres. Une certification cGMP est exigée.

La réglementation tunisienne relative au secteur pharmaceutique est ancienne datant des années 90, les industriels se doivent de mettre en place un système de veille réglementaire et de suivre les évolutions à l'échelle internationale pour rester compétitif.

Nombreux organismes dont la "Food and Drug organisation" FDA ou « l'International Conference on Harmonisation » (ICH) émettent chaque année des "guidelines" afin d'aider les industriels à progresser et à produire en permanence des produits conformes. Ces deux dernières années ont été marquée par l'émission de normes relatives à l'intégrité des données.

Les objectifs de ce travail consistaient à:

- Etablir le degré de conformité des dispositions en place dans notre industrie par rapport aux exigences des bonnes pratiques de fabrication européennes à travers un autodiagnostic .
- Mettre en place une démarche d'analyse de risque de contaminations croisées au niveau des processus clés

- Insister sur l'importance de mettre en place un système assurant l'intégrité de données à travers un diagnostic de l'état de lieux et une analyse de risque visant à dégager les vulnérabilités du système à combler.

**CHAPITRE 1. PRESENTATION
DE L'ENTREPRISE ET
DIAGNOSTIC DE LA SITUATION**

CHAPITRE 1. PRESENTATION DE L'ENTREPRISE ET DIAGNOSTIC DE LA SITUATION

1.1 Présentation de l'entreprise

Ce travail a été réalisé au sein d'une industrie pharmaceutique, fondé en 1987, opérant dans la production et la distribution des produits pharmaceutiques et parapharmaceutiques à usage Humain.

Situé au niveau de la zone de Chargaia, ses locaux s'étendent sur deux sites:

- Site pharma I appelé aussi site de production. Il comporte essentiellement la partie fabrication, le laboratoire de contrôle qualité et les magasins de matières
- Site pharma II ou site de distribution constitué des magasins de produits finis destinés à la vente

Nombreuses formes pharmaceutiques sont produites, réparties sur plus de 100 AMM, à savoir:

- Les formes sèches tel que les comprimés, les gélules...
- Les formes semi solides comme les gels, les crèmes, les pommades...
- Les formes liquides tel que les sirops, les solutions externes....

Presque 180 personnes y travaillent; ils sont répartis sur plusieurs départements: production, contrôle qualité, assurance qualité AQ, Maintenance, développement

Comme toute industrie pharmaceutique, son activité est directement liée à la santé publique. Des dispositions sont en place pour garantir que les produits finis répondent aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Un système qualité, piloté par le département AQ, est en place pour veiller à la bonne application des BPF et des exigences réglementaires et normatives applicables.

Un département de contrôle qualité, indépendant de la production, assure le contrôle du produit tout au long de son cycle de vie.

1.2. Problématique

Les industries tunisiennes sont soumises à l'obligation de mettre en place les dispositions figurant au niveau du décret N°90-1400 fixant les règles de bonnes pratiques de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine, le contrôle de leur qualité, leur conditionnement, leur étiquetage, leurs dénomination ainsi que la publicité y afférente. Ce décret présente certaines exigences à honorer par les industriels. A ce titre, un certificat renouvelable de conformité aux BPF est délivré par le Ministère de la santé publique suite à un audit.

Datant de 1990, ce décret décrit de manière brève et non exhaustive les bonnes pratiques de fabrication en comparaison avec les BPF européennes ou les cGMP américaines. Aucun texte de loi en Tunisie n'oblige les industriels à se conformer à ces dernières. Toute fois, notre industrie a fait le choix d'appliquer les normes internationales émises par la FDA, l'ICH ou autres organismes et de ne pas se limiter à ce texte de loi.

Dans un souci d'expansion, et afin de développer les activités d'export, la conformité aux BPF européennes doit être prouvée. C'est dans ce cadre que nous avons procédé par ce travail à un autodiagnostic afin de mesurer le degré de conformité par rapport aux BPF européennes et de dégager les actions à mettre en place pour les honorer. Une certification sera planifiée par la suite.

D'autre part, plusieurs alertes ont été lancées par les organismes internationaux tels que la FDA et la MHRA concernant les risques liés à l'intégrité des données et l'existence de nombreuses vulnérabilités au niveau du système qualité des industriels liés à ce sujet.

Au cours des dernières années, multiples "guidelines" étaient émis dans le but d'aider les industries pharmaceutiques à assurer et garantir l'intégrité des données.

Dans le même souci, et pour suivre les nouveautés, nous avons procédé à un audit interne préliminaire des dispositions que nous avons en place afin de voir dans quelle mesure nous répondons aux exigences énoncés dans ces textes. Une fois les risques et les failles du système en place dégagés, un plan d'action pour remédier à ces écarts

était proposé. L'intégrité des données étant une partie importante des BPF, ceci va renforcer notre position vis à vis la conformité réglementaire et la conformité aux GMP.

Les actions émises au niveau de deux parties seront suivies et évaluées suite à leur réalisation. Un deuxième audit sera effectué par la suite.

1.3. Concepts théoriques

1.3.1. Démarche et concepts qualité

1.3.1.1. Définitions

La qualité constitue l'un des trois caractéristiques principales des médicaments à côté de la sécurité et l'efficacité.

Différentes définitions existent pour la qualité; selon Deming, elle vise la satisfaction des besoins présents et à venir des consommateurs alors que pour Philip B. Crosby, elle représente la conformité aux exigences.

Selon la norme ISO 9000 vs 2015, la qualité est déterminée par la capacité à satisfaire les clients et par l'impact prévu et imprévu sur les parties intéressées pertinentes.

La qualité des produits et services inclut non seulement leur fonction et performance prévues mais aussi la valeur et le bénéfice perçus par le client (3).

1.3.1.2. Evolution de la qualité

La qualité est une notion très ancienne qui a évolué à travers les âges pour être aujourd'hui un mode de management des entreprises incontournable et performant (4).

Jusqu'au début de l'ère industrielle, l'approche ne reposait que sur la vérification de la qualité du produit final.

C'est avec le développement de la production en masse que le concept de la qualité devient plus éminent et ce suite aux constations faites sur la difficulté d'exercer le contrôle de la qualité.

C'est pourquoi, en parallèle de l'organisation scientifique du travail de Frederick Taylor, des techniques « scientifico-statistiques » de contrôle ont été élaborées au début du XIX^{ème} siècle (5). Walter A. Shewart propose l'idée d'un contrôle organisé

des produits et des services. Il pose ainsi les bases de la maîtrise statistique des procédés.

Au lendemain de la guerre mondiale, Deming fût invité au Japon. Il démontra que l'obtention de la qualité repose sur la maîtrise des processus basés sur un cycle dynamique et itératif, à savoir le cycle PDCA. Il propose aussi les quatorze règles d'action qui sont les principes de base du management de la qualité. Ces travaux ont été complétés par Joseph M. Juran, avec les nombreux outils qu'il a développés, notamment l'utilisation de la loi de Pareto. Juran insiste sur la dimension humaine de la gestion de la qualité et souligne le rôle primordial de la direction dans le déploiement de la qualité, ainsi qu'un besoin accru de communication et de formation à la qualité pour l'ensemble des acteurs de l'entreprise (5).

Le concept de la qualité était ensuite élargi avec la notion de Total quality management (TQM), énoncé par Armand Vallin Feigenbaum.

Selon l'Association France Qualité et Performance, « le TQM consiste à mobiliser l'ensemble des collaborateurs d'une unité (ou de l'entreprise) dans des actions d'amélioration de la performance dans ses composantes de satisfaction des clients, satisfaction des collaborateurs, diminution des coûts, des délais et des risques. Le TQM fait de la qualité la responsabilité de tous les acteurs de l'unité (ou de l'entreprise). Il pousse à la maîtrise de la qualité en passant de la réduction des non-conformités à leur prévention » (6)

Objet d'un réel engouement avant les années 2000, cette démarche a perdu son attrait au profit des normes de management de la qualité et des méthodes d'amélioration continue, comme le Toyota Production System ou le Six Sigma (5). Nombreuses méthodes ont ainsi été développées par les Japonais. Citons l'exemple de la planification d'expériences de TAGUCHI ; la mise en place du concept du juste à temps, le lancement des cercles qualités, avec K.ISHIKAWA, le SMED, le PokaYoké , le TPM (Total Productive Maintenance) et la QFD(Déploiement de la Fonction Qualité) .

En 1987, La série des normes internationales ISO9000 ont été créées. Elles ont été révisées une première fois en 1994, puis en décembre 2000 et en 2008. La dernière édition date de 2015.

Les approches qualité ont ainsi évoluées sur des siècles pour passer du contrôle qualité à postériori vers le management de qualité, c'est à dire pour passer d'une approche curative (traitement des problèmes) vers une approche préventive (anticipation des problèmes).

1.3.1.3. Le système de management de la qualité

Après l'aperçu présenté sur l'évolution de la notion de qualité, nous allons aborder les sept principes de management de la qualité énoncés au niveau de L'ISO 9001:2015.

Une brève présentation de principales normes applicables aux industries pharmaceutiques sera aussi faite.

1.3.1.3.1. Principes du management de la qualité

Les « Principes de management de la qualité » sont un ensemble de valeurs, de règles, de normes et de convictions fondamentales, considérées comme justes et susceptibles de servir de base au management de la qualité (7). Ils sont en nombre de Sept.

➤ **Orientation client**

Ce principe va de pair avec la définition de la qualité consistant à satisfaire les exigences des clients.

Il convient donc que les organismes procèdent à l'écoute du marché afin de détecter puis satisfaire les besoins présents et futurs de ces clients et s'efforcer d'aller au-delà de leurs attentes.

➤ **Leadership**

La direction doit montrer son implication à tous les niveaux de l'entreprise. Elle doit montrer son engagement envers l'amélioration continue et créer un environnement favorable à l'atteinte des objectifs qualité.

➤ **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.

La reconnaissance, l'habilitation et l'amélioration des compétences facilitent l'implication du personnel dans l'atteinte des objectifs qualité de l'organisme (7).

➤ **Approche processus**

Afin d'améliorer ses performances, les activités au sein d'un organisme doivent être gérées comme des processus interagissant ensemble pour former un système cohérent.

➤ **Amélioration**

Tout organisme se doit de mettre en place un processus d'amélioration continue afin de conserver et faire évoluer ses niveaux de performance. Ceci s'inscrit dans la logique de la roue de Deming PDCA.

➤ **Prise de décision fondée sur des preuves**

Les décisions prises doivent être fondées sur l'analyse et l'évaluation des données. Il convient donc d'être factuel et d'utiliser des données chiffrées afin de garantir une plus grande objectivité et confiance dans la prise de décision

➤ **Management des relations avec les parties intéressées**

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 (7).

1.3.1.3.2. International Organization for standardization

L'organisation internationale de normalisation a été créée dans le but d'assurer la l'unification internationale des normes industrielles.

En 1987, La série des normes internationales ISO9000 ont été créées. Ils ont depuis subi plusieurs révisions.

Ces normes sont génériques et ne sont pas spécifiques aux industries pharmaceutiques. Au début, ils étaient surtout appliqués par les fournisseurs des matières premières. Actuellement, nombreuses industries se sont lancées dans le processus de certification. L'ISO 9001 et L'ISO 19011 sont les deux normes les plus répandues en industrie pharmaceutique.

L'ISO9001 présente les exigences relatives au SMQ. Son objectif principal est de bâtir un système permettant aux organisations de fournir des produits conformes aux exigences des clients et aux exigences légales applicables et d'accroître la satisfaction de leurs clients (8).

1.3.1.3.3. International Conference On Harmonization (ICH)

L'ICH a été créée en Avril 1990 dans le but d'harmoniser les exigences techniques à soumettre par les industries pharmaceutiques (9). Auparavant, les exigences réglementaires et techniques étaient différentes d'un pays à un autre, ce qui rendait l'accès aux nouveaux marchés difficile pour les industriels. Ce besoin de rationaliser et d'harmoniser la réglementation, a conduit à l'apparition de l'ICH qui réunit des représentants de trois régions à savoir le Japon, l'Europe et les Etats Unis.

Quatre thématiques sont abordées par l'ICH

- Exigences de qualité ou "Quality Guidelines"
- Exigences de sécurité ou "Safety Guidelines"
- Exigences d'efficacité ou "Efficacy Guidelines"
- Exigences multidisciplinaires ou multidisciplinary guidelines

Les deux principales normes traitant de la qualité sont l'ICH Q10 et ICH Q9.

L'ICH Q10 présente les exigences à satisfaire pour mettre en place un système de qualité pharmaceutique tout au long du cycle de vie du produit. Elle est basée sur les principes de l'ISO 9001.

L'ICH Q9 décrit la mise en place d'un système de management de risque et son intégration dans les processus opérationnels.

1.3.1.3.4. Les bonnes pratiques de fabrication

Les bonnes pratiques de fabrication ont été développées en 1978 par la "Food and drug administration" suite à des nombreux accidents qui ont touché la santé publique. Leur but est d'assurer la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques. Elles fournissent les directives minimales à mettre en place pour garantir qu'un médicament répond aux exigences de sécurité, qualité et efficacité (10).

Nombreux pays ont émis leur propres BPF. C'est le cas de la Tunisie sous forme d'un décret de loi N°90-1400 fixant les règles de bonnes pratiques de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine, le contrôle de leur qualité, leur conditionnement, leur étiquetage, leurs dénomination ainsi que la publicité y afférente.

1.3.2. Analyse de risque qualité

1.3.2.1. Définition

L'ISO31000 vs 2009 définit le risque comme l'effet de l'incertitude sur l'atteinte des objectifs. Il est souvent exprimé en termes de combinaison des conséquences d'un événement (incluant des changements de circonstances) et de sa vraisemblance. (11). Cette définition a été aussi reprise par L'ICH Q9 qui définit le risque "comme étant la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un préjudice et de la gravité de ce préjudice".

On distingue à partir de ces définitions, deux notions liées au risque à savoir:

- Sa vraisemblance qui correspond à la probabilité ou la possibilité que quelque chose se produise
- Ses conséquences ou sa gravité potentielle

Les principes du management des risques sont largement appliqués dans différents domaines d'activités. Bien qu'il y ait des exemples d'une gestion des risques liés à la qualité dans l'industrie pharmaceutique aujourd'hui, ceux-ci sont peu nombreux et ne rendent pas dûment compte de tous les avantages que la gestion des risques a à offrir (12). Avec l'introduction de l'ICH Q9 au niveau du texte des BPF, le management du risque fait désormais partie intégrante du système qualité pharmaceutique.

1.3.2.2. ICH Q9 Quality risk management

L'ICH Q9 a été établie en Novembre 2005 par la conférence internationale pour l'harmonisation comme un guide non obligatoire fournissant les outils et les principes du management du risque. Elle a été formellement adoptée, en 2008, par les BPF au niveau de l'annexe 20 (13). Actuellement, elle est intégrée au niveau de la partie III.

Ce document a pour objectif de formaliser une approche systématique du management du risque Qualité (14) en présentant les méthodes et les outils qui peuvent s'appliquer. Il est applicable tout au long du cycle de vie du produit depuis le développement jusqu'à la distribution.

L'ICH Q9 se base sur deux principes fondamentaux:

- L'évaluation des risques liés à la qualité devrait être basée sur des données scientifiques et être reliée, en bout de ligne, à la protection du patient;
- L'intensité des efforts, le caractère officiel et la documentation du processus de gestion des risques liés à la qualité devraient être fonction du niveau de risque

1.3.2.3. Processus de management du risque

Selon l'ISO 31000, le processus de management des risques peut être décrit comme suit:

- Etablissement du contexte
- Appréciation du risque
- Traitement du risque
- Revue du risque

Avec un processus de communication qui se fait en parallèle avec toutes les autres activités.

Dans le même contexte, d'autres schémas ont été définis. C'est le cas, de l'ICH Q9 qui a présenté son modèle de management des risques. Il est décrit au niveau de la figure 1.

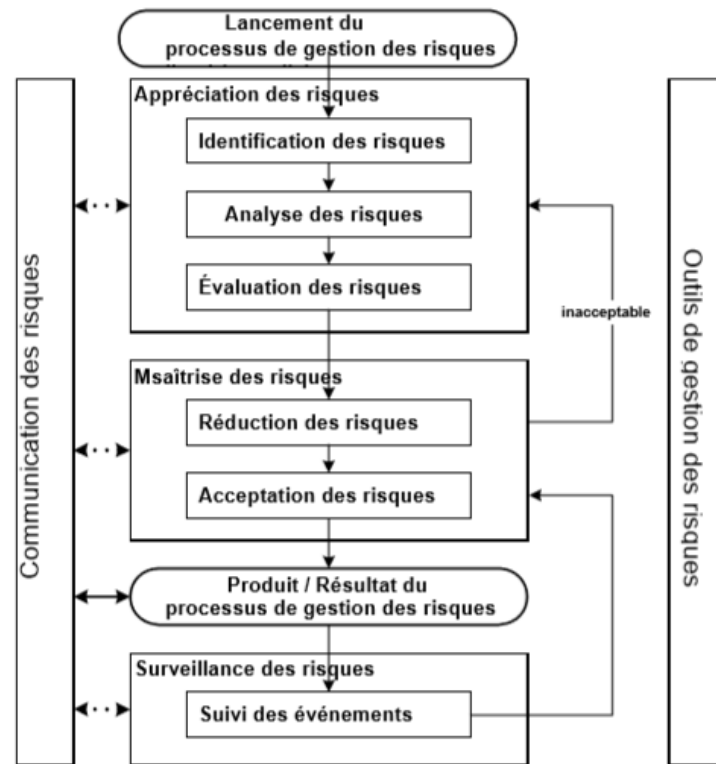


Figure 1- Processus de gestion de risque selon l'ICH Q9

➤ Lancement du processus de gestion des risques liés à la qualité

La gestion des risques liés à la qualité devrait comprendre des processus systématiques visant à coordonner, faciliter et améliorer la prise de décisions fondées sur la science dans le cadre de la gestion des risques. Selon l'ICH Q9, ceci requiert les étapes suivantes (12):

- définir le problème et/ou le risque,
- collecter des informations et/ou des données sur le potentiel dommage,
- identifier un leader et les ressources nécessaires,
- préciser une chronologie, des jalons, et un niveau approprié de prise de décisions

➤ **Appréciation des risques**

Cette partie regroupe trois étapes :

- L'identification du risque: elle consiste à identifier les dangers potentiels
- L'analyse des risques: représente l'estimation du risque associé aux dangers décelés. Il s'agit d'un processus, quantitatif ou qualitatif, établissant un lien entre la fréquence de l'occurrence et la sévérité des dangers.

Il existe plusieurs manières de classer les méthodes d'analyse. A. Desroches et al. ont établi le classement suivant (15):

- Méthodes Inductives : elles sont initiées à partir des causes d'une situation à risque pour en déterminer les conséquences. Parmi ces méthodes on cite l'AMDEC, HAZOP, HACCP...
 - Méthodes déductives : elles sont initiées à partir des conséquences d'une situation à risque pour en déterminer leurs causes. C'est le cas de l'arbre de défaillance
- L'évaluation du risque: compare le risque identifié et analysé aux critères de risque donnés. C'est un facteur déterminant pour la prise de décision

➤ **Maîtrise du risque**

La maîtrise (ou contrôle) des risques comprend la prise de décisions visant la réduction et/ou l'acceptation des risques. L'intensité des efforts déployés à cette étape doit être proportionnelle à l'importance du risque (12).

La réduction vise soit à éliminer soit à ramener le risque à un niveau défini comme acceptable pour l'entreprise. Des actions peuvent être mises en place pour réduire la gravité des ses conséquences, ou sa probabilité d'occurrence ou augmenter sa détectabilité. Par contre l'acceptation constitue la décision formelle d'accepter le risque sans plus des mesures supplémentaires.

➤ **La communication du risque**

La communication intervient sur toutes les étapes de management des risques afin d'assurer un bon partage de l'information. Les résultats du processus doivent aussi être communiqués.

➤ **Surveillance des risques**

La gestion des risques devrait être une composante permanente du processus de gestion de la qualité. Il faudrait mettre en œuvre un mécanisme de surveillance ou de suivi des événements (12).

1.3.2.4. Outils de gestion du risque

Sans recommander l'usage d'un outil particulier, L'ICH Q9 a cité dans son texte plusieurs outils. En effet, aucune méthode ne peut être applicable à toutes les situations, le choix doit tenir compte de l'objectif de l'analyse de risque et du contexte.

1.3.2.4.1. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC)

L'AMDEC a été créée aux États-Unis en 1966 par la société Mc Donnell Douglas en 1966. Elle consistait à dresser la liste des composants d'un produit et à cumuler des informations sur les modes de défaillances, leurs fréquences et leurs conséquences (16). Son utilisation a été par la suite largement répandue. Deux aspects, qualitatif et quantitatif interviennent dans l'AMDEC.

L'aspect qualitatif consiste à recenser les défaillances potentielles et à identifier leurs causes et leurs conséquences.

L'aspect quantitatif consiste à estimer les risques identifiés pour une fin de priorisation. L'estimation se base généralement sur trois critères à savoir la gravité des conséquences, la probabilité d'occurrence et la probabilité de détection de la défaillance.

L'AMDEC est une méthode qui est pratiquée sous forme d'un groupe de travail. Ses étapes peuvent être résumées comme suit (voir figure 2).

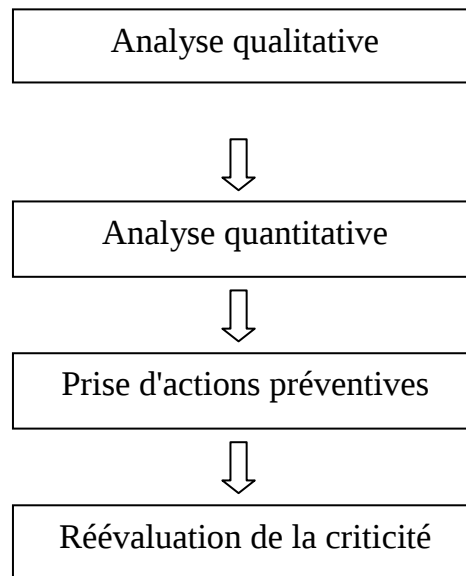


Figure 2- Etapes de réalisation d'une analyse AMDEC

1.3.2.4.2. Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)

La méthode HACCP a été adoptée au niveau des industries agroalimentaires pour maîtriser le risque de contamination depuis 1997 (17). Son objectif est de prévenir le danger le plus tôt possible dans la chaîne alimentaire.

Le système HACCP se fonde sur 7 principes suivants (18):

1. Conduire une analyse des risques, c'est à dire recenser tous les dangers qui peuvent affecter le produit aux différents stades de sa vie
2. Déterminer les points critiques de contrôle (CCP): cette étape consiste à déterminer les étapes importantes pour la qualité ou la sécurité appelées points critiques.
3. Etablir les niveaux cibles et les limites critiques pour s'assurer que chaque CCP est maîtrisé

4. Etablir le système de suivi de la maîtrise des CCP: une méthode et une fréquence de contrôle doivent être définies. Ces procédures doivent permettre de détecter toute dérive pouvant porter atteinte au produit.
5. Etablir les actions correctives à prendre quand le suivi indique qu'un CCP n'est plus sous contrôle
6. Etablir les procédures pour vérifier que le système HACCP est efficace en donnant la preuve de la maîtrise effective des CCP: une vérification de l'étude HACCP doit être réalisée afin de s'assurer que tous les dangers ont été identifiés et maîtrisés.
7. Etablir la documentation appropriée des principes et de leur application

1.3.2.4.3. Analyse risques-exploitabilité (HAZOP)

La CEI 61 définit le HAZOP comme une technique structurée et systématique appliquée à l'examen d'un système défini en vue de (19):

- l'identification des dangers potentiels dans le système.
- l'identification des problèmes potentiels d'exploitabilité posés par le système et, en particulier, l'identification des causes des perturbations du fonctionnement et des déviations dans la production susceptibles d'entraîner la fabrication de produits non conformes.

Son principe est de décomposer un système donnée en sous ensembles appelés "nœuds", puis à l'aide de mots-clés de faire varier les paramètres autour de ses points de consigne (20).

Les étapes de la méthode HAZOP peuvent être résumées comme suit:

1. Choisir un équipement intervenant au niveau du procédé
2. Choisir un paramètre de fonctionnement qui peut avoir un impact sur le fonctionnement de l'équipement tel que la température, le débit, la pression....
3. Retenir un mot-clé et générer une dérive. Parmi les mots de passe on peut citer "plus", "moins", "en plus de", "plus tôt"
4. Identifier les causes et les conséquences potentielles de cette dérive

5. Identifier les moyens de détection en place ou à appliquer
6. Proposer, le cas échéant, des recommandations et des améliorations
7. Retenir un nouveau mot-clé pour le même paramètre et reprendre l'analyse

L'analyse se termine lorsque tous les mots clés ont été pris en compte pour tous les paramètres de l'équipement.

1.3.2.4.4. Analyse préliminaire des risques (APR)

L'analyse préliminaire des risques a été développée au début des années 1960 dans les domaines aéronautiques et militaires. Actuellement, elle est utilisée dans des nombreuses autres industries (21).

APR intervient surtout au niveau des phases préliminaires de conception. Elle consiste à identifier les dangers liés au système, les situations dangereuses associées, leurs causes et leurs conséquences.

Son déroulement peut être décrit comme suit:

- 1- Pour un système donné, énumérer les dangers et les situations dangereuses associées
- 2- Décrire les causes et les conséquences de chaque situation
- 3- Identifier les barrières de sécurité existantes
- 4- Evaluation du risque
- 5- Si le risque est non acceptable, proposer des actions d'amélioration

1.3.2.4.5. Analyse par arbre de panne (AAP)

AAP est une méthode déductive qui permet de déterminer, à partir de l'événement indésirable, l'ensemble des causes qui ont pu l'engendrer.

Suite à la définition de l'événement redouté qui fera objet de l'analyse, un arbre est dressé en déterminant l'ensemble de scénario qui peuvent conduire à l'événement choisi. Ces scénarii sont liés par la suite avec des connecteurs logiques (OU, ET, ...).

En utilisant des règles mathématiques et statistiques, et en établissant les probabilités des événements au niveau de l'arbre, il devient possible d'évaluer la probabilité de l'événement redouté.

Cette méthode peut être aussi utilisée pour l'investigation des causes racines des défaillances ou des déviations.

1.3.3 Intégrité des données

La "data integrity" se trouve au cœur des préoccupations des autorités réglementaires à l'échelle internationale. Ce concept, largement décrit au niveau des bonnes pratiques de fabrication en vigueur, a fait l'objet de nombreuses nouvelles publications ces dernières années. En effet, la FDA a publié en Avril 2016, un projet de lignes directrices "Data integrity and compliance with CGMP" suivi en Juillet 2016 par celui de la MHRA intitulé "MHRA GxP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry". De même la convention d'inspection pharmaceutique PICS a publié en Aout 2016 son guide "Good practices for data management and integrity in regulated GMP/GDP environment".

Durant ces dernières années, la FDA a observé un nombre croissant de violations impliquant l'intégrité des données qui constitue un composant important de la responsabilité du fabricant à assurer la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments (22), cette évolution est présentée au niveau de la figure 3. Environ 80% des lettres d'avertissement envoyées par la FDA aux industriels durant les années 2015 et 2016 contiennent des composantes relatives à l'intégrité des données (23).

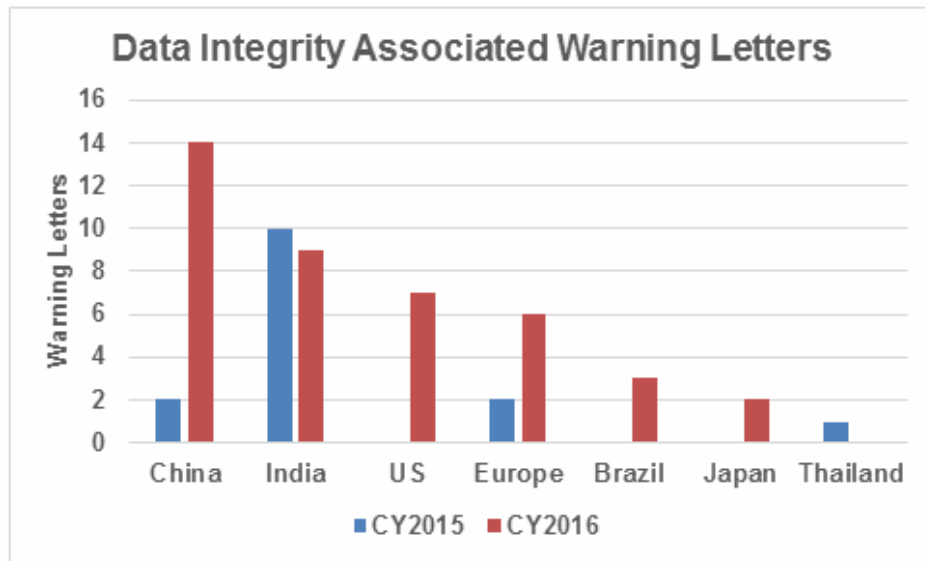


Figure 3- Evolution du nombre des lettres d'avertissement émis par la FDA

De même, selon un rapport publié par l'agence européenne de médecine en Février 2017, 20% des non conformités au niveau des industries indiennes pendant la période allant de 2013 à 2016, sont liées à l'intégrité des données, comme le montre la figure 4 (24).

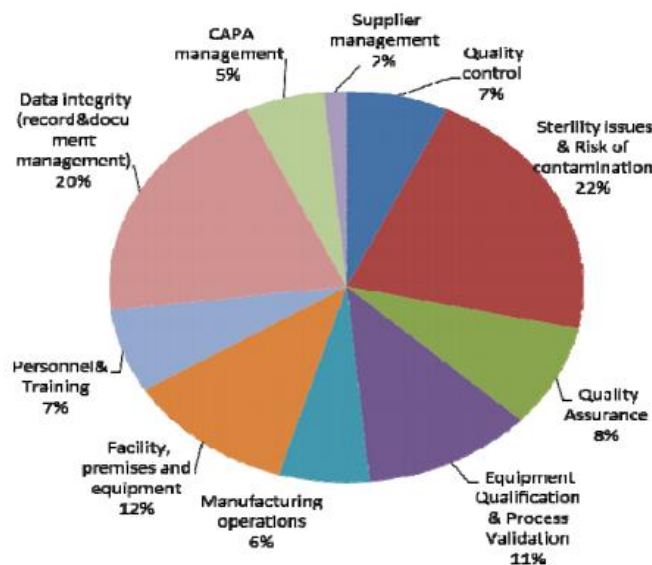


Figure 4- Répartition des types de non conformités dans les industries indiennes

En quoi consiste donc l'intégrité des données? Et comment mettre en place un système de gouvernance des données ?



1.3.3.1. Définitions

1.3.3.1.1. Data integrity

La MHRA a défini l'intégrité des données comme "la mesure dans laquelle toutes les données sont complètes, cohérentes et exactes tout au long du cycle de vie des données" (25).

Le cycle de vie des données s'étend de leur création jusqu'à leur retrait et destruction, en passant par les processus de leur transformation, revue, stockage et utilisation pour la prise de décision comme indiqué dans la figure 5. Cette dernière notion révèle la criticité de ce concept. En effet, toute vulnérabilité au niveau du système qualité liée aux données critiques peut conduire à une décision erronée et mettre en péril la qualité des produits et/ou la sécurité des patients.

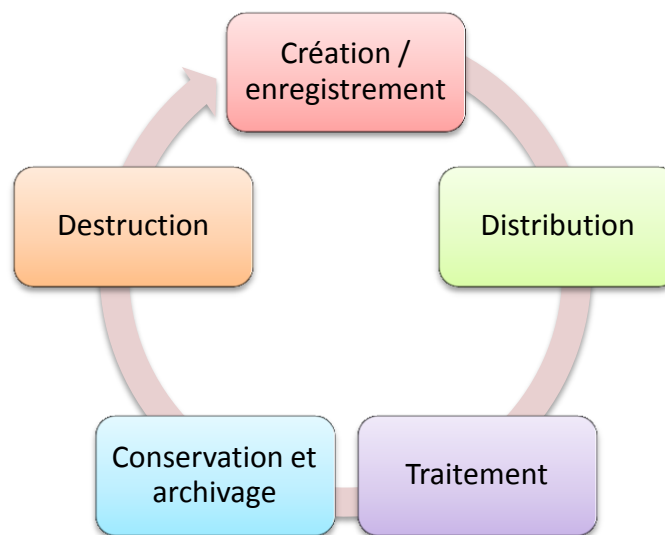


Figure 5- Cycle de vie des données

1.3.3.1.2. Gouvernance des données

Afin d'assurer l'intégrité des données tout au long de leur cycle de vie, un ensemble de mesures doivent être mises en place, ces mesures constituent la "Data governance". Cette dernière, englobe principalement des dispositions techniques et organisationnelles. La mise en place des procédures, la formation du personnel, la double vérification et l'auto-inspection... constituent les principales dispositions

organisationnelles. De l'autre côté, les mesures techniques incluent l'automatisation des procédés et les contrôles des systèmes informatisés...

La gouvernance des données, doit faire partie intégrée du système d'assurance qualité de l'organisation et être basée sur une approche d'analyse de risque. Les contrôles appliqués tout au long du cycle de vie des données seront donc proportionnels au risque résiduel détecté à chaque étape, y compris le risque de modification ou de suppression intentionnelle ou non intentionnelle des données.

L'approche de management par le risque doit donc prendre en considération deux paramètres (26):

- La criticité des données: c'est à dire son impact sur la prise de décision, la qualité du produit ou la sécurité des patients.
- Le risque sur les données: c'est à dire une évaluation des vulnérabilités et failles du système qui pourront conduire à une altération volontaire ou non volontaire des données ainsi que la probabilité d'occurrence et de détection de ces événements. L'altération des données peut être une suppression, une falsification ou une modification.

L'ISPE (27) a recommandé la démarche suivante afin d'assurer un management efficace des risques liés aux données :

- Etape 1: identification des données et enregistrements incluses dans le système qualité et demandés par la réglementation
- Etape 2: Evaluation de la criticité des données
- Etape 3: Evaluation des risques liés aux données
- Etape 4: Mise en place des contrôles nécessaires pour maîtriser les risques
- Etape 5: Evaluer l'efficacité des actions entreprises



Figure 6- Processus de management des risques décrit par L'ISPE

1.3.3.2. Intégrité des données et BPF

L'intégrité des données est une notion qui a été toujours présente au niveau des BPF à travers l'application des bonnes pratiques documentaires ALCOA. Ceci se manifeste bien au niveau du chapitre 4 des BPF relatif à la documentation ainsi qu'au niveau de l'annexe 11 relatif aux systèmes informatisés, sachant que les principes d'intégrité s'appliquent aussi bien aux données en support papier ou en support électronique.

L'acronyme ALCOA signifie que les données doivent être attribuables, lisibles, enregistrés à temps, originales et exactes. Le tableau 1 présente une définition des principes ALCOA ainsi que les références correspondantes au niveau des BPF.

Tableau 1- Critères ALCOA des données

Critères	BPF	Annexe 11	Définition
Attribuables	4.20 4.21	2 12.4 15	Les données doivent être liées à la personne qui les a créés. Il doit être possible d'identifier l'individu qui les a générées ou modifiées.
Lisibles	4.1; 4.2; 4.7; 4.8; 4.9; 4.10	7.1; 9; 10; 17	Les données doivent être lisibles, claires et interprétables. Toute modification ne doit pas cacher la mention originale.
Contemporaines	4.8	12.4 14	Les données doivent être enregistrées au moment où elles sont générées. La date et l'heure de la réalisation doivent être indiquées.
Originales	4.9 4.27	8.2 9	Les données doivent être conservées dans leur état original ou sous forme d'une copie certifiée.
Exactes	4.1 6.17	5; 6 10; 11	Les données doivent refléter exactement la situation ou la mesure effectuée.

D'autres critères peuvent être aussi ajoutés pour décrire les données (ALCOA+):

- Complètes: les données doivent permettre de retracer tout les événements conduisant aux résultats finaux
- Cohérentes: les données doivent refléter une séquence logique d'événements
- Durables: les données doivent être protégées des altérations, perte ou dommage durant leur durée de conservation

- Disponibles: les données doivent être consultables tout au long de leur durée de conservation.

1.3.3.3. ISO et intégrité des données

La version 2015 de l'ISO 9001, a intégré la notion de la sécurité des données au niveau du chapitre 7.5.3 relatif à la Maîtrise des Informations documentées:

Les informations documentées exigées par le système de management de la qualité et par la présente Norme internationale doivent être maîtrisées pour assurer (8):

- a) qu'elles sont disponibles et conviennent à l'utilisation, quand et là où elles sont nécessaires;
- b) qu'elles sont convenablement protégées (par exemple, de toute perte de confidentialité, utilisation inappropriée ou perte d'intégrité).

Elle rejoint ainsi les notions étayées au niveau de l'ISO27001, code des bonnes pratiques pour le management de la sécurité de l'information, qui spécifie les exigences relatives à l'établissement, mise en œuvre, fonctionnement, surveillance, mise à jour et amélioration du SMSI (28).

L'ISO27001 définit la sécurité de l'information comme la protection de la confidentialité, de l'intégrité et de la disponibilité de l'information ; en outre d'autres propriétés, telles que l'authenticité, l'imputabilité, la non-répudiation et la fiabilité, peuvent également être concerné.

L'ISO traite donc d'un concept plus large englobant l'intégrité des données qui est celui de la sécurité en ajoutant deux composantes importantes qui sont la confidentialité et la disponibilité.

La confidentialité peut être définie comme la propriété selon laquelle l'information n'est pas rendue accessible ou divulguée à des personnes, entités ou processus non autorisés alors que la disponibilité est la propriété d'être accessibles et utilisable à la demande par une entité autorisée (28).

On retrouve la même notion de management basée sur l'analyse des risques. En effet, l'organisme doit suivre la démarche suivante:

1) Définir l'approche d'appréciation du risque à utiliser

2) Identifier les risques.

- * identifier les actifs relevant du domaine d'application du SMSI
- * identifier les menaces auxquelles sont confrontés ces actifs.
- * identifier les vulnérabilités qui pourraient être exploitées par les menaces.
- * identifier les impacts que les pertes de confidentialité, d'intégrité et de disponibilité peuvent avoir sur les actifs.

3) Analyser et évaluer les risques.

4) Identifier et évaluer les choix de traitement des risques.

Ceci témoigne bien de l'importance de mettre en place un processus de management des données basé sur l'analyse de risque et de l'intégrer dans le système qualité de la société.

CHAPITRE 2 : LE DEROULEMENT DU STAGE

CHAPITRE 2 : LE DEROULEMENT DU STAGE

2.1 Diagnostic et plan d'action

2.1.1. Diagnostic de conformité aux BPF

Les bonnes pratiques de fabrication sont constituées d'un ensemble de recommandations à appliquer au sein des industries pharmaceutiques. Le but de ce diagnostic est de vérifier le niveau de conformité de l'entreprise aux BPF européennes et de dégager les écarts afin de mettre en place un plan d'action qui permettra d'atteindre le niveau voulu.

L'outil d'autodiagnostic ISO9001:2015 réalisé par le Master qualité et performance des organisations de l'UTC était utilisé comme référence de base dans cette partie.

La 1ère étape était de repérer l'ensemble de chapitres applicables à l'industrie en question. Deux grilles étaient ainsi créées, la 1ère était relative à la partie I des BPF (les bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain) et la deuxième à la partie IV (annexes ou lignes directrices particulières). Dans chaque grille, les différents chapitres applicables étaient analysés. L'ensemble des exigences qui y figurent étaient citées et évaluées en tenant compte des dispositions en place dans l'entreprise.

Les exigences étaient évaluées selon une échelle de likert à 4 items, notés comme suit de 1 à 4 correspondant à 4 niveaux de véracité (voir tableau 2):

- 1 : Faux
- 2 : plutôt faux
- 3 : plutôt vrai
- 4 : vrai

Le niveau 3 étant le minimum acceptable pour l'entreprise et reflète le degré de conformité de dispositions appliquées dans l'industrie en question par rapport à ce qui requit.

Le choix de niveau de véracité était automatiquement converti en pourcentage de conformité. Un taux moyen est par la suite calculé afin de statuer sur le niveau global

de maîtrise de chaque sous chapitre puis de chaque chapitre. Quatre niveaux sont ainsi définis:

- Niveau Insuffisant avec nécessité de formaliser les activités
- Niveau Informel avec nécessité de consolider les bonnes pratiques
- Niveau convaincant avec nécessité de mettre en place des dispositions d'amélioration
- Niveau conforme à maintenir

Tableau 2- Critères de choix des niveaux de véracité par rapport aux exigences BPF

Niveaux de véracité quant à la réalisation des actions associées aux exigences des BPF				Libellés des niveaux de conformité des chapitres des BPF			
Libellés explicites des niveaux de VÉRACITÉ	Echelle de likert	Choix de VÉRACITÉ	Taux de VÉRACITÉ	Taux moyen Min	Taux moyen Max	Niveaux de CONFORMITÉ	Libellés explicites des niveaux de CONFORMITÉ
Niveau 1 : L'action n'est pas réalisée ou alors de manière très aléatoire.	1	Faux	0%	0%	9%	Insuffisant	Conformité de niveau 1 : Il est nécessaire de formaliser les activités
Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle .	2	Plutôt Faux	30%	10%	49%	Informel	Conformité de niveau 2 : Il est nécessaire de pérenniser la bonne exécution des activités
Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante .	3	Plutôt Vrai	70%	50%	89%	Convaincant	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités
Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée .	4	Vrai	100%	90%	100%	Conforme	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats

Devant chaque critère, les dispositions en place ainsi que les écarts constatés étaient décrits.

Une analyse des résultats par chapitre, était par la suite effectuée sous forme d'une présentation en radar. Cette dernière nous permet de mieux visualiser les taux de conformité et facilite ainsi le repérage des axes forts à consolider et des axes faibles à améliorer dans l'entreprise.

De même, une analyse globale regroupant l'ensemble des chapitres était réalisée et une déclaration de conformité par chapitre était annoncée en tenant compte de taux moyen de véracité. Un taux $\geq 90\%$ étant nécessaire pour déclarer une activité comme conforme.

Un plan d'action était proposé pour remédier aux écarts constatés. Il a été discuté avec les personnes concernées et des délais de réalisation ont été fixés. Un responsable de suivi de l'efficacité a été désigné. Une fois que ces actions seront clôturées, une réévaluation de conformité sera faite afin de mesurer le taux de progrès atteint.

2.1.2 Diagnostic de la conformité du système de gestion des données

La démarche suivante était suivie pour le diagnostic du niveau de maîtrise de l'intégrité des données et du niveau de maturité du système en place de l'organisation.

Un ensemble de critères était établi en se référant à deux guides, celui de l'ISPE et le check list "Data integrity" basée sur les principes ALCOA des données (29).

Cinq niveaux de maturité ou de conformité ont été définis comme suit au niveau de la figure 7:

Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4	Niveau 5
• Process non défini, • Non contrôlé, • Non surveillé	• Partiellement défini • Pas formellement contrôlé • Pas formellement surveillé	• Politique et processus définies • Application non constante • Surveillance non constante	• Politique et processus définies • Application en routine • Surveillance en routine	• Amélioration continue

Figure 7- Niveaux de maturité du système d'intégrité des données

A chaque critère, le niveau correspondant était attribué en se basant sur les pratiques de l'organisation.

La nécessité d'actions était jugée selon le tableau 3, sachant que le niveau 4 était considéré comme le niveau acceptable pour l'organisation :

Tableau 3- Niveaux de priorité des actions à mettre en place- Intégrité des données

Niveau	Actions
Niveau 1	Nécessité d'actions immédiates
Niveau 2	
Niveau 3	Actions à planifier
Niveau 4	Actions facultatives
Niveau 5	

Le diagnostic réalisé avait couvert trois parties:

- Des critères généraux évaluant le niveau de sensibilisation de l'organisation sur l'importance de l'intégrité des données
- Des critères spécifiques aux données sous format papier
- Des critères spécifiques aux données gérées par les systèmes informatisés

A la fin du diagnostic, les résultats étaient analysés, avec la mise en place d'un plan d'action pour remédier aux écarts.

2.2. Mise en œuvre du plan d'action

2.2.1. Analyse du risque qualité

Les BPF ont souligné, dans plusieurs chapitres, l'importance de mettre en place un système de gestion du risque qualité afin de maîtriser le risque de contamination croisée, cette dernière étant une source potentielle de défaut de qualité.

La maîtrise de contamination croisée passe par la recherche de sources des contaminations sur tout le site de fabrication afin de limiter leur dommages potentiels et de mettre en œuvre les actions préventives et correctives nécessaires.

Un découpage du flux du produit était réalisé, depuis la réception des MP jusqu'à la distribution du PF pour la vente. Il peut être résumé comme décrit à la figure 8:

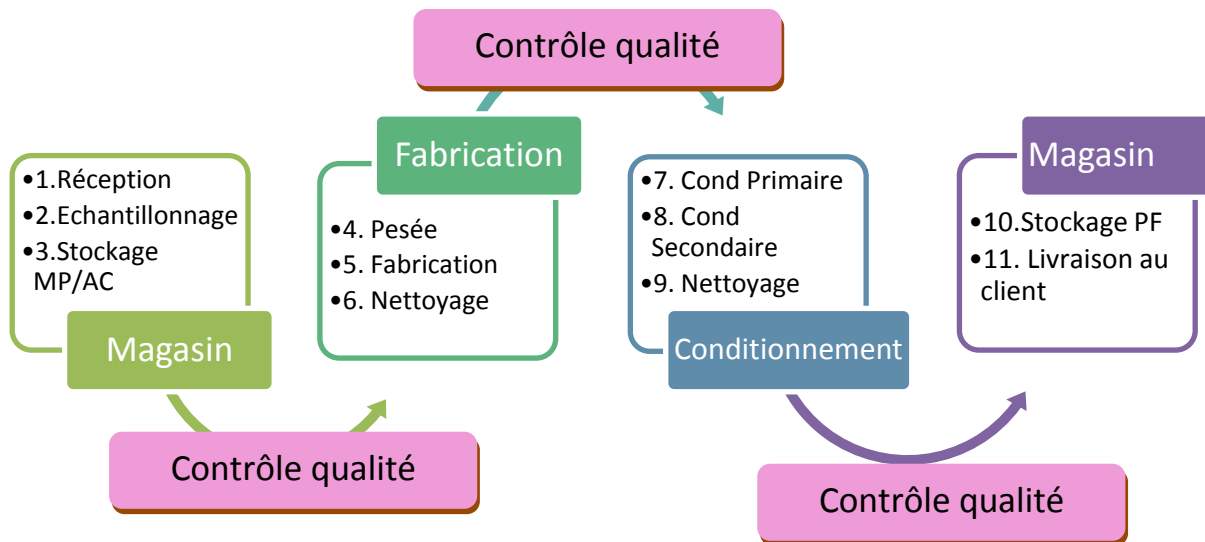


Figure 8- Flux du produit au sein de l'industrie pharmaceutique

Après identification des différentes étapes, on a procédé à une analyse de risque par processus en utilisant l'outil de gestion du risque AMDEC.

Une séance de « brainstorming » était réalisée avec les personnes concernées afin d'énumérer les risques encourus par le produit tout au long de son cycle de vie et d'identifier toutes les sources potentielles de contaminations croisée. La grille AMDEC était par la suite dressée et chaque risque était évalué selon les trois 3 critères suivants:

- sa gravité G ou son effet potentiel sur la santé publique
- sa probabilité d'occurrence F
- Sa détectabilité en tenant compte des dispositions en place

L'échelle de cotation utilisée est décrite en niveau du tableau 4 :

Tableau 4- Echelle de cotation- Analyse de risque qualité

	1	2	3	4
Gravité G	Pas d'effet	Pas d'impact pour le patient	Impact sur le patient n'entraînant pas la mort du patient	Allergie/mort du patient
Fréquence F	Danger inexistant (Pas d'historique)	Danger exceptionnel (1 anomalie connue)	Danger sur 1/3 des lots (≥ 2 anomalies connues)	Danger sur presque tous les lots (problème récurrent)
DéTECTABILITÉ	DéTECTÉ à 100% (avant utilisation en production)	DéTECTÉ mais quelques erreurs subsistent (en cours de production)	Très difficile à détecter (à l'examen du dossier ou du rendement)	Non détectable (jamais ou par les autorités compétentes)

Une première évaluation était réalisée afin déterminer la criticité de chaque risque ainsi que son ordre de priorité. Sachant que cette dernière est calculée en multipliant les paramètres précédents. La criticité C correspondant donc à la formule suivante (30):

$$C=G*F*D$$

Fréquence	1				2				3				4				Gravité
DéTECTABILITÉ	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
	1	2	3	4	2	4	6	8	3	6	9	12	4	8	12	16	1
	2	4	6	8	4	8	12	16	6	12	18	24	8	16	24	32	2
	3	6	9	12	6	12	16	24	9	18	27	36	12	24	36	48	3
	4	8	12	16	8	16	24	32	12	24	36	48	16	32	48	64	4

Figure 9- Grille de détermination de la criticité des risques

Des actions étaient ainsi proposées afin de contrôler le risque ou le réduire à un niveau jugé acceptable pour la société. La nécessité de mise en place des actions était déterminée selon le tableau 5.

Tableau 5- Niveaux de priorité des actions à mettre en place- Analyse de risque qualité

Cotation	Type de risques	Actions
≥ 36	Critique	Immédiates
≥ 16	Majeur	A planifier en priorité
≥ 8	Mineur	Non prioritaires ou facultatives
< 8	Non significatif	Facultatives

Une deuxième évaluation a été faite par la suite afin de déterminer le risque résiduel, c'est à dire celui restant suite à la mise en place des actions correctives. On admet que le niveau acceptable pour la société correspond aux risques mineurs.

Suite à l'analyse AMDEC, les causes potentielles de risque, étaient classées selon les 5 M. Ce classement permettant de mieux cibler les actions à mettre en place en identifiant les sources les plus porteuses de risques.

2.2.2 Mise en place du système d'intégrité des données

La mise en place du système d'intégrité des données passe essentiellement par cinq étapes:

- Etape 1: identification des données et enregistrements inclus dans le système qualité et demandés par la réglementation
- Etape 2: Evaluation de l'impact des données sur la qualité produit et/ou la sécurité du patient
- Etape 3: Evaluation des risques liés aux données
- Etape 4 : Mise en place des contrôles nécessaires pour maîtriser les risques
- Etape 5 : Evaluer l'efficacité des actions entreprises

Les chapitres suivants détaillent la méthodologie qui a été utilisée pour la mise en place de ces étapes.

2.2.2.1. Identification des données qualité

Nombreuses données sont utilisées en routine dans les différents processus de l'entreprise, certaines sont exigées par la réglementation et doivent être documentées tandis que d'autres ne le sont pas et sont créées par l'organisation pour répondre à ses besoins. L'identification des enregistrements nécessaires se fait lors de la mise en place du système qualité. Elle est basée sur les connaissances des BPF, des lois applicables et des normes que l'organisme a choisi d'adopter. Elle tient également compte des « process » et de leurs complexités.

L'ensemble des données jugées nécessaires par l'organisation, a été inspiré des fiches des différents processus. Suite à leur revue, les données les plus pertinentes, demandées par la réglementation, ont été choisies et groupées dans une liste.

Même si l'intégrité doit être assurée pour toutes les données qualité, il n'était pas judicieux d'appliquer les mêmes mesures à tous les types de données, pour éviter d'alourdir le système et de faire des dépenses et des efforts non nécessaires (27). En effet, la pertinence de données dans le système n'est pas la même, ceci implique que le niveau de maîtrise appliqué par l'organisation pour assurer l'intégrité des données doit

être proportionnel à l'impact de ces données sur la qualité du produit et/ou la sécurité des patients ainsi qu'à leur risque résiduel. Plus le risque ou l'impact augmente, plus la nécessité de contrôle augmente.

Pour cette raison, deux études étaient menées, une portant sur la criticité des données et l'autre sur les risques et les vulnérabilités associés à leur cycle de vie.

2.2.2.2. Analyse de la criticité des données

L'industrie pharmaceutique a une particularité par rapport aux autres industries qui est celle d'être directement liée à la santé publique. Trois piliers sont ainsi définis pour la production des médicaments, à savoir la qualité, la sécurité et l'efficacité.

L'évaluation de la criticité des données qualité, faite dans le cadre de ce sujet, prend en considération deux des critères cités ci-dessus, à savoir la qualité des produits et la sécurité des patients. Il s'agissait de répondre essentiellement à deux questions:

- Ces données sont utilisées pour prendre quelle décision ?
 - Quel est l'impact de ces données sur la qualité des produits et la sécurité des patients?
- [PICS]

Trois niveaux de criticité étaient définis, impact élevé, impact moyen et impact faible. Ceci est décrit au niveau du tableau 6 (27):

Tableau 6- Niveaux de criticité des données

Criticité	Définition
Elevée	Données ayant un impact direct et évident sur la qualité de produits ou sur la sécurité des patients
Moyenne	Données ayant un impact significatif mais moins important sur la qualité de produits ou sur la sécurité des patients. Ces enregistrements sont généralement utilisés comme preuve de conformité aux exigences
Faible	Données ayant un impact faible sur la qualité de produits ou sur la sécurité des patients. Ces enregistrements peuvent être utilisés comme support des activités qualité mais ne sont pas des preuves de conformité aux exigences.

Généralement, les données sont considérées comme critiques si leur perte ou altération, intentionnelle ou non intentionnelle, affecte la capacité de jugement et peut conduire à une mauvaise décision concernant la qualité ou la sécurité de patients.

Dans notre cas, la liste définie au niveau de l'étape 1 a été prise comme base, et la criticité de chaque type de donnée était évaluée.

Le but était de focaliser les efforts sur les données critiques. Approcher toutes les données de la même manière, c'est à dire les considérer toutes comme critiques selon une approche du pire cas, conduit à un effort non nécessaire et non fondé. Dans ce contexte, aucune mesure supplémentaire n'a été jugée nécessaire pour les données ayant un impact faible

A la fin de l'évaluation, toutes les données ont été groupées dans une matrice unique.

2.2.2.3. Evaluation des risques liés aux données

L'analyse de risque doit identifier, quantifier et prioriser les risques par rapport aux critères d'acceptation fixés par l'organisation (31).

La quantification se fait à travers l'attribution d'un score selon les trois aspects suivants:

- Les conséquences de la survenue du risque de perte de confidentialité, d'intégrité ou de disponibilité
- La probabilité d'occurrence du risque en tenant compte des dispositions en place
- La probabilité de détection du risque en tenant compte aussi des dispositions en place

Conformément à l'ISO27001, des niveaux de risques sont déterminés en prenant en compte les trois critères cités ci-dessus. Ces niveaux décrivent la criticité et la priorité avec laquelle des mesures doivent être adoptées pour pallier aux risques.

Pour ce faire, deux matrices sont dressées, la première étant relative à la classe du risque et la seconde à sa priorité.

La détermination de la classe du risque tient compte de deux critères à savoir la sévérité des conséquences et la probabilité d'occurrence. Trois classes sont définies comme indiqué dans le tableau 7 (27).

- Classe 1: correspondant à la zone rouge
- Classe 2: correspondant à la zone orangée
- Classe 3: correspondant à la zone verte

Tableau 7- Classe des risques -Intégrité des données

		Probabilité		
		Faible	Moyen	Elevé
Sévérité	Elevé			
	Moyen			
	Faible			

La deuxième matrice est par la suite dressée pour intégrer le 3ème critère qui est la détectabilité.

Tableau 8- Niveaux de priorité de risques- Intégrité des données

		Détectabilité		
		Elevé	Moyen	Faible
Classe du risque	1			
	2			
	3			

Une classe de priorité est fixée pour les différents risques: priorité 1 pour les risques en zone rouge, priorité 2 pour ceux en zones orangée et priorité 3 pour ceux en zone verte. L'amplitude des actions à mettre en place pour maîtriser l'intégrité des données ainsi que l'urgence de réalisation de ces actions dépend des résultats trouvés. On admet que les risques de priorité 3 ne nécessitent pas de mesures supplémentaires.

Une grille AMDEC a ensuite été dressée. La grille de cotation utilisée pour définir les différents critères est décrite dans le tableau 9.

Tableau 9- Grille de cotation des risques- Intégrité des données

	Faible	Moyen	Elevée
Sévérité S	Pas d'effet	Impact indirect sur la qualité et la sécurité des patients	Impact direct sur la qualité et la sécurité des patients
Probabilité P	Danger inexistant ou exceptionnel (≤ 1 anomalie connue)	Danger sur 1/3 des opérations (≥ 2 anomalies connues)	Danger sur presque toutes les opérations (problème récurrent)
DéTECTABILITÉ D	DéTECTÉ à 100% (avant utilisation)	Très difficile à détecter	Non détectable (jamais ou par les autorités compétentes)

Les différentes étapes de cycle de vie des données ont été identifiées. Les risques associés à chaque étape, de la création jusqu'à l'archivage ont été identifiés et évalués. Pour les SI, les particularités comme l'interfaçage, la conversion des données et l'audit « trail » ont été ajoutés.

CHAPITRE 3 : ANALYSE ET RESULTATS

CHAPITRE 3 : ANALYSE ET RESULTATS

3.1. Conformité aux bonnes pratiques de fabrication

3.1.1 Domaines d'application

Les BPF sont composées de quatre parties :

- Partie I, intitulée " Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain", applicable à toute industrie pharmaceutique
- Partie II, intitulée " Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments", applicable aux industries de fabrication des PA et donc ne fait pas partie de champs d'application de note sujet.
- Partie III décrivant les documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication, à savoir l'ICH Q9, traitant de la gestion de risque qualité, et l'ICH Q10, traitant du système qualité pharmaceutique SQP.

La gestion de risque doit être intégrée au niveau des tous les processus de l'organisation et être appliquée tout au long du cycle de vie des médicaments. En effet, une approche efficace de la gestion du risque qualité peut permettre de garantir un haut niveau de qualité du médicament pour le patient en donnant des moyens proactifs d'identification et de maîtrise des dommages potentiels pendant le développement et la fabrication (12).

L'ICH Q10 s'étend au delà des exigences des BPF qui, ne s'appliquent pas au stade de développement d'un produit et décrit la démarche de mise en place d'un SQP applicable à tous le cycle de vie d'un produit. Le respect du contenu de la ligne directrice ICH Q10 se situant en dehors de la portée des BPF est facultatif (32).

- Partie IV relative aux annexes ou aux lignes directrices particulières. Cette partie est constituée de 19 lignes directrices, seulement six sont applicables tenant compte de la nature de l'activité de l'entreprise, il s'agit de:

- LD8 : échantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement

- LD9: Liquides, crèmes et pommades
- Annexe 11: Système informatisé
- LD15. Qualification et validation
- LD16. Certification par une personne qualifiée et libération des lots
- LD19. Echantillon de référence et échantillon modèle

Les lignes directrices 15 et 16, ont subi une révision en Décembre 2016. Les nouvelles exigences ont donc été prises en compte. La version révisée des BPF est parue le 03/08/2017.

Tenant compte de ceci, deux grilles d'évaluation de conformité ont été dressées, respectivement pour les parties I et IV. Les résultats sont décrits dans les chapitres suivants.

3.1.2. Partie I : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain

La première partie des BPF est constituée de 9 chapitres. A l'exception du chapitre 1, système qualité pharmaceutique, toutes les exigences citées dans les autres parties, ont été prises en considération, analysées et évaluées. Les dispositions en place et les écarts ont été aussi décrit. La grille correspondante est jointe au niveau de l'annexe 1.

Le chapitre 1 présente les définitions du SQP et des BPF et certaines notions associées tel que le contrôle qualité et la revue annuelle produit. Les dispositions qui y sont indiquées sont reprises d'une façon plus détaillée dans les autres chapitres.

Le diagnostic a ainsi porté sur 8 chapitres, regroupant 41 articles ou sous chapitres et incluant 250 critères d'exigences.

La distribution des niveaux de véracité quant à la réalisation des 250 exigences est décrite dans la figure 10:

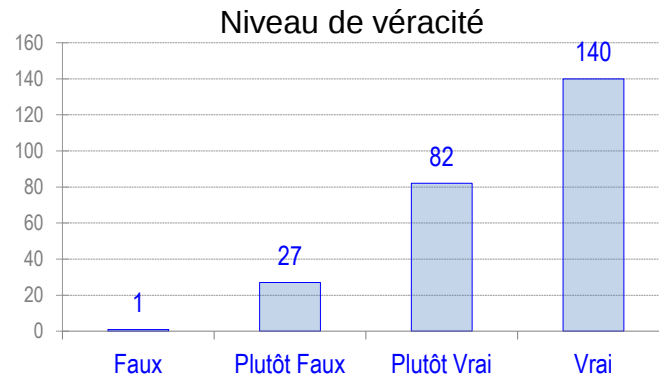


Figure 10-Niveaux de véracité quant à la réalisation des critères d'exigence des BPF

Pour 140 critères, les dispositions au niveau de l'entreprise étaient considérées vraies c'est à dire satisfaisantes, ce qui représente 56% des cas comme le montre le tableau 10. Les activités correspondantes sont donc bien formalisées, réalisées, améliorées et tracées.

Tableau 10- Répartition des niveaux de véracité de la réalisation des exigences BPF

	FAUX	plutôt Faux	Plutôt vrai	Vrai
Nombre	1	27	82	140
Pourcentage	0,4	10,8	32,8	56

En revanche, la réalisation des critères a été déclarée plutôt vraie dans 32.8% des cas, plutôt fausse dans 10.8% des cas, et totalement fausse dans 0.4% des cas.

Le niveau acceptable, à savoir le niveau 3, était atteint dans plus de 80% des cas, ce qui témoigne d'un niveau de maîtrise assez important au sein de l'entreprise.

Le niveau de conformité des 41 sous chapitres est représenté dans la figure 11, il a été trouvé convaincant dans 63% des cas.

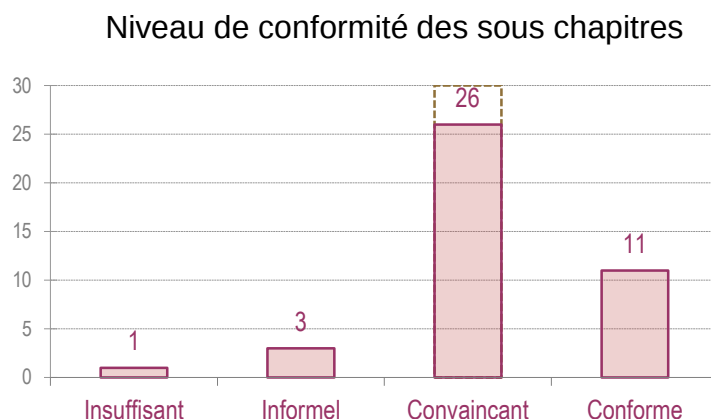


Figure 11- Niveau de conformité des sous chapitres des BPF

Le taux moyen de conformité déclaré suite au diagnostic était de 78%, témoignant d'un niveau de réalisation convaincant. Sur les 8 chapitres analysés, deux, étaient jugés conformes c'est à dire ayant un taux de véracité moyen supérieur à 90%. Il s'agit des chapitres production et Audit interne, les dispositions qui y sont appliquées sont donc à consolider. Pour les autres chapitres, un processus d'amélioration continue s'avère indispensable.

Un récapitulatif des résultats moyens de l'évaluation quant au degré de réalisation des actions associées au respect des exigences BPF, pour les différents chapitres est présenté dans la figure 12.

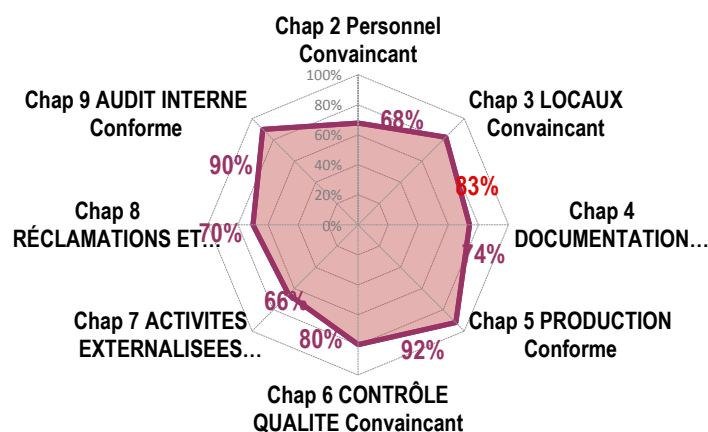


Figure 12- Résultats d'évaluation des chapitres des BPF

Une analyse des résultats par chapitre était par la suite réalisée. Ceci a permis de mieux cerner les sources de non conformité et de mettre en place le plan d'action correspondant.

3.1.2.1 Chapitre 2 : Le Personnel

La qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent (33).

Le niveau moyen de conformité de ce chapitre était de 68% (voir figure 13). Une défaillance était trouvée au niveau de la maîtrise des consultants. En effet, aucun enregistrement n'était mis en place pour tracer leur passage au sein de l'entreprise. Une action de mettre en place un formulaire correspondant a donc été préconisée.

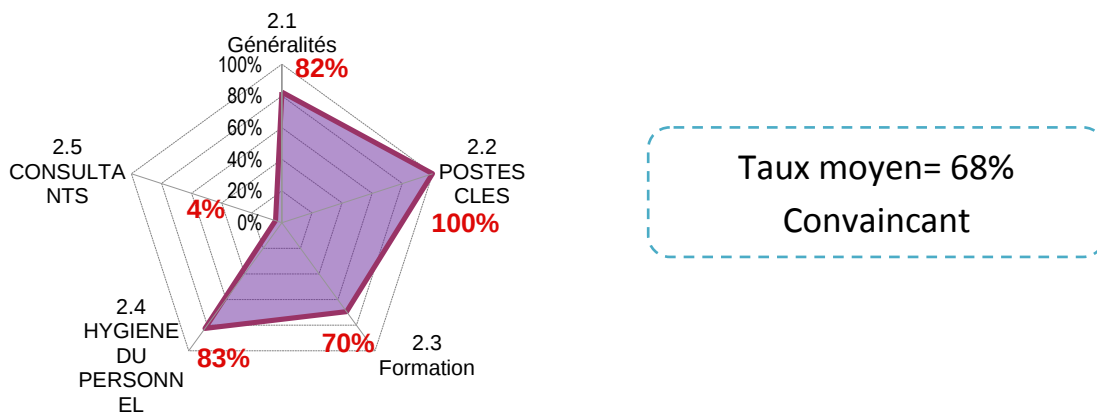


Figure 13- Résultats de diagnostic du chapitre "Personnel"

L'ensemble des actions les plus prioritaires relatives à ce chapitre est résumé dans le tableau 11:

Tableau 11- Plan d'action relatif au chapitre "Personnel"

Exigence	DÉCISIONS : Plans d'action PRIORITAIRES	QUAN D
2.4	Assurer la mise en place de revue de direction périodique. Ceci sera intégré dans le cadre du projet de mise en place du SMI en cours.	12-2017
2.1; 2.10	Mettre en place un système de gestion de compétence afin de mieux cibler les formations à réaliser. Ceci sera intégré dans le cadre du projet de mise en place du SMI en cours.	09-2017
2.23	Mettre en place un enregistrement pour le suivi des prestations des consultants	08-2017

3.1.2.2. Chapitre 3: Locaux

Le taux moyen de conformité pour ce chapitre était de 83% (voir figure 14). Le risque de contamination croisée a été évoqué à plusieurs reprises dans ce chapitre. L'absence d'analyse de risque documentée, était le principal écart soulevé. En effet, bien que des nombreuses dispositions soient en place au niveau de la société, le niveau de maîtrise n'était pas déterminé, de même que le niveau de risque résiduel.

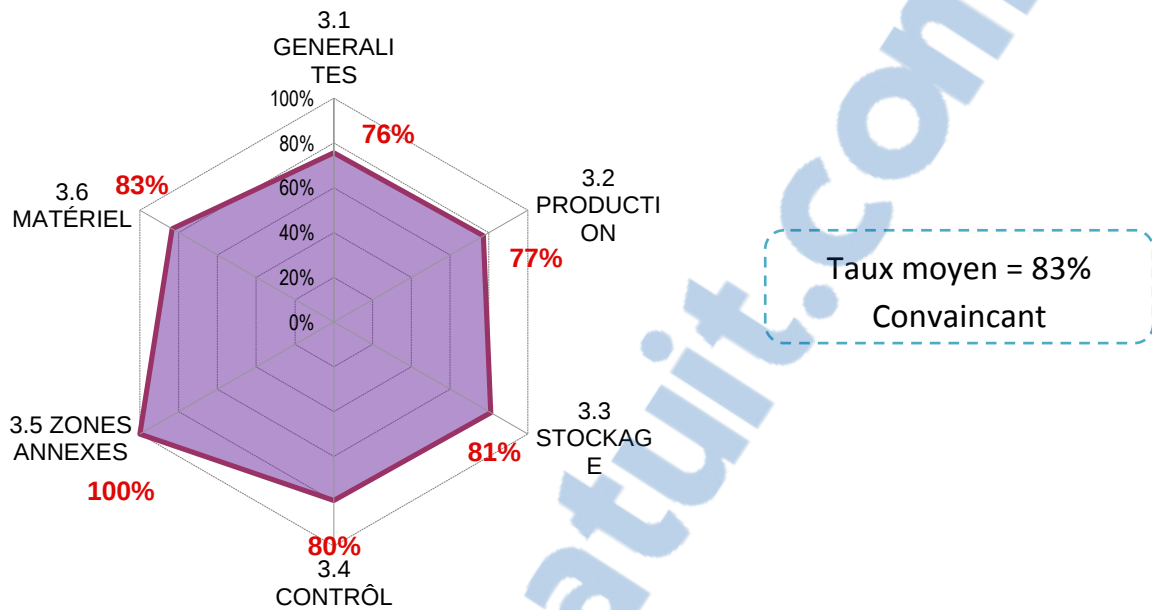


Figure 14- Résultats de diagnostic du chapitre "Locaux"

Les principales actions proposées sont résumées dans le tableau 12:

Tableau 12-Plan d'action relatif au chapitre "Locaux"

Exigence	DÉCISIONS : Plans d'action PRIORITAIRES	QUANT
3.1; 3.2; 3.6; 3.14; 3.38; 3.39; 3.27	Mettre en place des analyses du risque de contamination des produits au niveau des processus suivants: - Processus production - Processus Stockage - Processus Contrôle qualité	08-2017
3.3	Réviser le plan directeur de qualification et définir une fréquence de qualification des locaux	08-2017
3.6	Qualification de conception: - Etablir une trame type de qualification de conception des locaux et des équipements - Qualification de conception des locaux	09-2017 12-2017
3.23	Prévoir l'agrandissement de la zone de refus au niveau du magasin de distribution	12-2017
3.25	Prévoir l'agrandissement de la zone des AC préimprimés	12-2017

3.1.2.3. Chapitre 4 Documentation:

Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences BPF (33).

Le niveau de conformité de ce chapitre était convaincant avec un taux moyen de véracité égale à 74% (voir figure 15). Ce chapitre décrit les bonnes pratiques documentaires ainsi que les informations à inclure pour chaque type de document. Le principal écart rencontré était lié à l'absence de fréquence de revue des documents autres que les procédures. Une période de 3 ans a alors été généralisée suite à ce diagnostic.

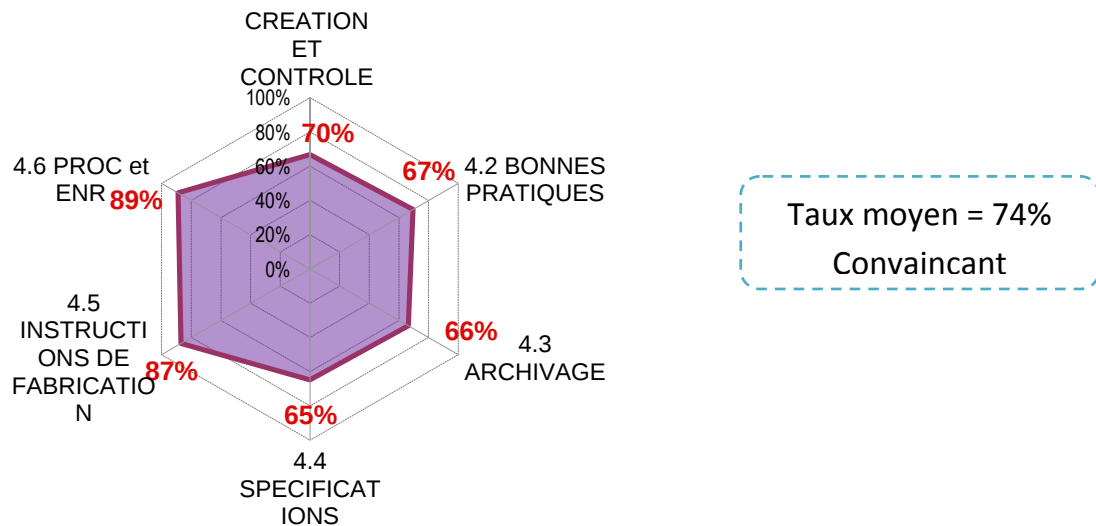


Figure 15- Résultats de diagnostic du chapitre "Documentation"

Les principales actions proposées sont résumées dans le tableau 13:

Tableau 13-Plan d'action relatif au chapitre "Documentation"

Exigence	DÉCISIONS : Plans d'action PRIORITAIRES	QUAND
4.1; 4.5	Réviser la procédure de gestion documentaire pour fixer une fréquence de revue pour les différents types de document	08-2017
4.2	Assurer la migration vers la version sécurisée des documents au niveau du gauliproxl pour bloquer la réalisation des copies non gérée	12-2017
4.12	Réviser la procédure de gestion des DL comme suit: * Prévoir des copies des données brutes de validation à joindre aux DL * Conserver les DL relatifs à la validation tout au long de l'AMM	08-2017
4.14	1/Modifier la trame type des spécifications MP/AC comme suit: * Insérer le couple fournisseurs/ Fabricant * Ajouter la référence à la monographie pharmacopée, le cas échéant * Ajouter la référence aux instructions d'échantillonnage 2/ Réviser les spécifications en vigueur dans ce sens	1/ 08-2017 2/12-2017
4.16	1/Modifier la trame type des spécifications PF comme suit: * Ajouter la description de la forme pharmaceutique et de type de conditionnement * Ajouter la référence aux instructions d'échantillonnage * Ajouter les conditions de stockage 2/ Réviser les spécifications en vigueur dans ce sens	1/ 08-2017 2/12-2017
4.17; 4.18	Réviser les DL pour ajouter les mentions suivantes: * Prévoir l'ajout de la référence aux spécifications au niveau des formules de fabrication * Ajouter la référence aux instructions d'utilisation des équipements au niveau des DL	12-2017
4.23	Réviser le bon de réception et prévoir l'indication de la désignation interne et celle sur le bon ou récipient	08-2017

3.1.2.4 Chapitre 5: Production

La production couvre toutes les opérations allant de la réception des matières jusqu'à la distribution du produit fini. Les dispositions appliquées au sein de l'industrie en question étaient conformes aux spécifications des BPF avec un taux de véracité moyen de 91%. La notion de risque a été aussi évoquée à plusieurs reprises dans ce chapitre (5.10, 5.18; 5.19; 5.20; 5.21), ce qui témoigne de la nécessité de mettre en place un processus de gestion de risque qualité et l'adopter comme composante importante du SQP.

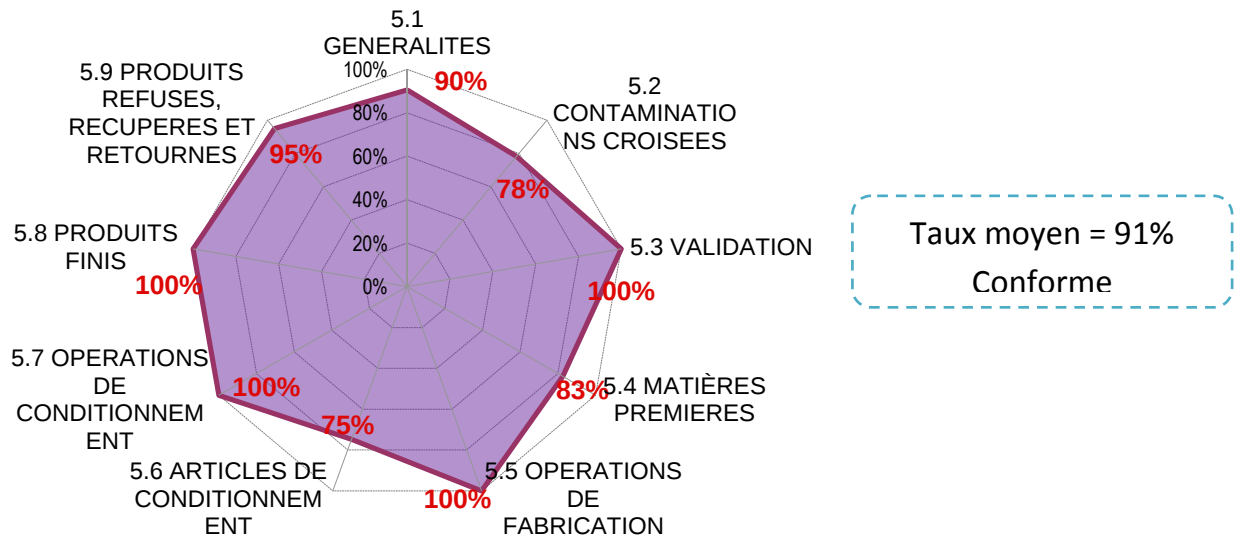


Figure 16-Résultats de diagnostic du chapitre "Production"

Les principales actions proposées sont résumées au niveau du tableau 14:

Tableau 14- Plan d'action relatif au chapitre "Production"

Exigence	DÉCISIONS : Plans d'action PRIORITAIRES	QUAND
5.3	Prévoir la traçabilité du nettoyage des récipients au niveau de la check-list de réception	07-17
5.7; 5.65	1/ Etablissement d'une cartographie de T° des magasins 2/ Prévoir un système de gestion des emplacements pour les AC et PF	12-17
5.10, 5.18; 5.19; 5.20; 5.21	Faire une analyse de risque pour évaluer le risque de contamination au niveau de la production	08-17
5.18; 5.19; 5.20; 5.23	Compléter les programmes de validation * Mettre en place un programme de validation des méthodes analytiques * Mettre en place un programme de validation de nettoyage	12-17
5.27; 5.28; 5.45; 5.71	Compléter le programme d'agrément fournisseurs (projet en cours) * Etablir des CDC avec tous les Frs * Définir les critères d'évaluation des fournisseurs et procéder à leurs évaluation	12-17
5.29	* Faire une analyse de risque * Etablir un formulaire pour assurer la traçabilité de la chaine d'approvisionnement	09-17

3.1.2.5 Chapitre 6:Contrôle qualité

Le processus de contrôle qualité est l'un des piliers de l'industrie pharmaceutique, il a pour but de garantir que les matières premières et articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante (33). Il intervient donc au niveau de toutes les étapes de production. Le niveau de maîtrise trouvé suite au diagnostic est convaincant. Mis à part, l'analyse de risque, une révision de la trame des protocoles de stabilité a été planifiée afin d'ajouter la description du système de fermeture des produits.

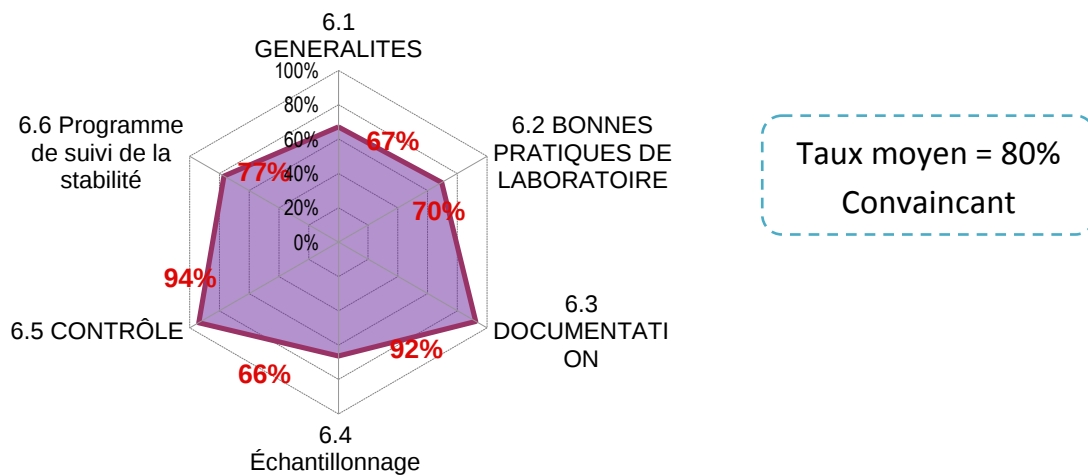


Figure 17- Résultats de diagnostic du chapitre "Contrôle qualité"

3.1.2.6 Chapitre 7: Activités externalisées

Ce chapitre vise à assurer la mise en place de dispositions nécessaires pour garantir que la sous traitance des activités ne nuit pas à la qualité du produit ni à la sécurité du patient.

Vue la nature de l'activité de notre entreprise, deux volets ont été soulevés :

- la sous traitance de certaines activités où l'industrie joue le rôle de donneur d'ordre. Des défaillances étaient soulevées, notamment l'absence de cahiers de charge ou de contrats pour certains domaines. Un projet d'agrément de tous les prestataires externes est en cours. Il sera finalisé d'ici la fin de l'année.

- La production pour le compte d'autres laboratoires ou bailleurs de licence, où l'industrie joue dans ce cas le rôle de sous traitant. Les exigences relatives à ce volet étaient conformes.

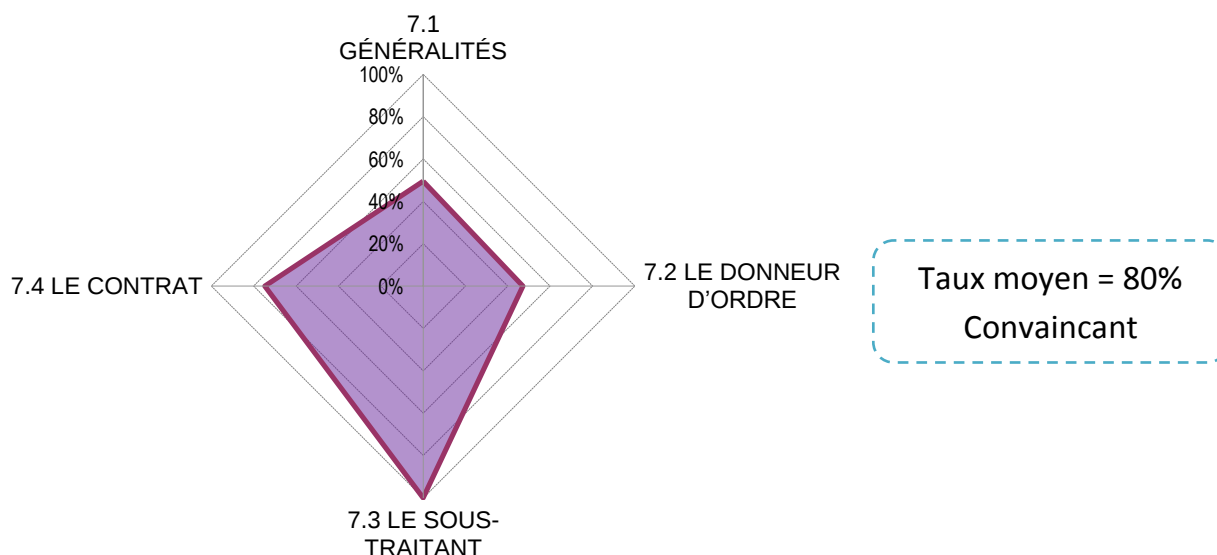


Figure 18- Résultats de diagnostic du chapitre "Activités externalisées"

3.1.2.6 Chapitre 8: Réclamations et rappels des médicaments

Le niveau de conformité de ce chapitre était convaincant. Une procédure de gestion des réclamations clients et des rappels de lots était en place. Toute réclamation était enregistrée et investiguée. Une analyse semestrielle de leurs tendances a été recommandée. Un indicateur de suivi a été intégré au niveau du processus satisfaction client.

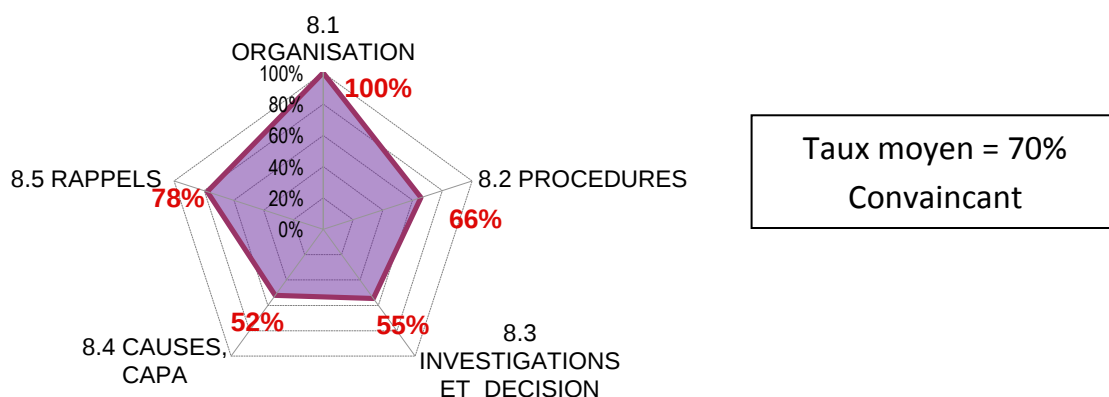


Figure 19- Résultats de diagnostic du chapitre "Réclamations et rappels des médicaments"

Les actions proposées sont résumées dans le tableau 15

Tableau 15- Plan d'action relatif au chapitre " Réclamations et rappels des médicaments"

Exigence	DÉCISIONS : Plans d'action PRIORITAIRES	QUAND
8.8	Mettre en place une procédure de pharmacovigilance	08-2017
8.10; 8.13	Réviser le formulaire d'investigation des réclamations et prévoir une partie pour l'analyse de risque	08-2017
8.19	Prévoir une analyse semestrielle des tendances des réclamations	12-2017

3.1.2.7 Chapitre 9: Audit interne

L'auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication (33). Un programme d'audit interne est en place, une analyse de cause des écarts détectés est réalisée, des actions correctives sont par la suite proposée.

La réalisation de ce processus était conforme par rapport à ce qui recommandé aux BPF (voir figure 20).

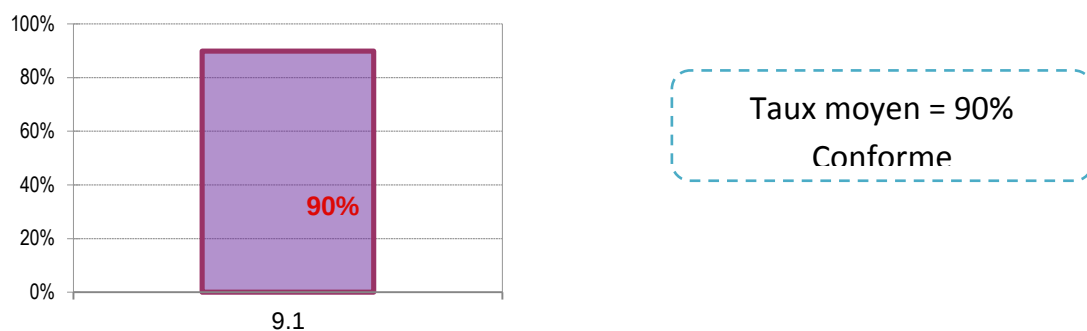


Figure 20- Résultats de diagnostic du chapitre "Audit interne"

3.1.3. Partie IV Annexes ou lignes directrices

Six lignes directrices étaient applicables à l'industrie en question. Les exigences qui y sont citées étaient comparées par rapports aux dispositions en place, et les écarts soulevés étaient analysés. La grille correspondante est jointe au niveau de l'annexe 2.

L'évaluation a porté sur 30 articles différents incluant 172 recommandations.

La distribution des niveaux de véracité quant à leur réalisation est décrite dans la figure 21:

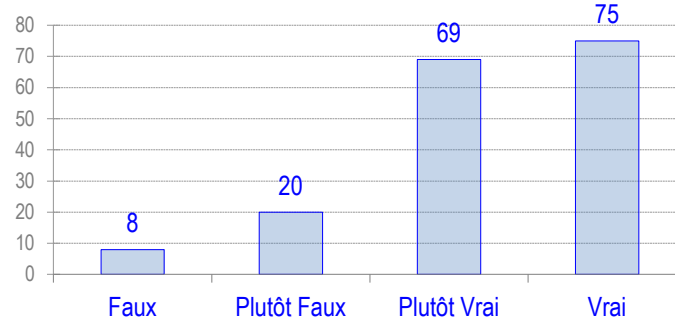


Figure 21- Niveaux de véracité quant à la réalisation des critères d'exigence des lignes directrices

Tableau 16-Répartition des niveaux de véracité de la réalisation des lignes directrices

	Faux	Plutôt Faux	Plutôt vrai	Vrai
Nombre	8	20	69	75
Pourcentage	4.7	11.6	40.1	43.6

Dans environ 83% des cas, le niveau 3 était atteint. Les dispositions étaient bien formalisées et améliorées.

Le niveau de conformité des 30 sous chapitres est représenté dans la figure 22. Le niveau "conforme" était atteint dans 40%, tandis que dans 50% des cas il était convaincant.

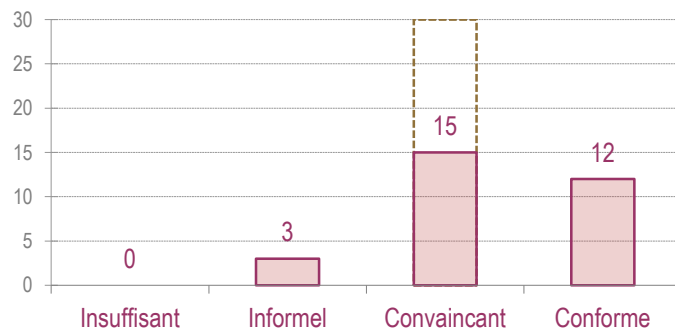


Figure 22- Niveau de conformité des sous chapitres des lignes directrices

Le taux moyen de conformité déclaré suite au diagnostic était de 77%, témoignant d'un niveau d'application convaincant. Les taux individuels, relatif à chaque ligne directrice sont indiqués dans la figure 23.

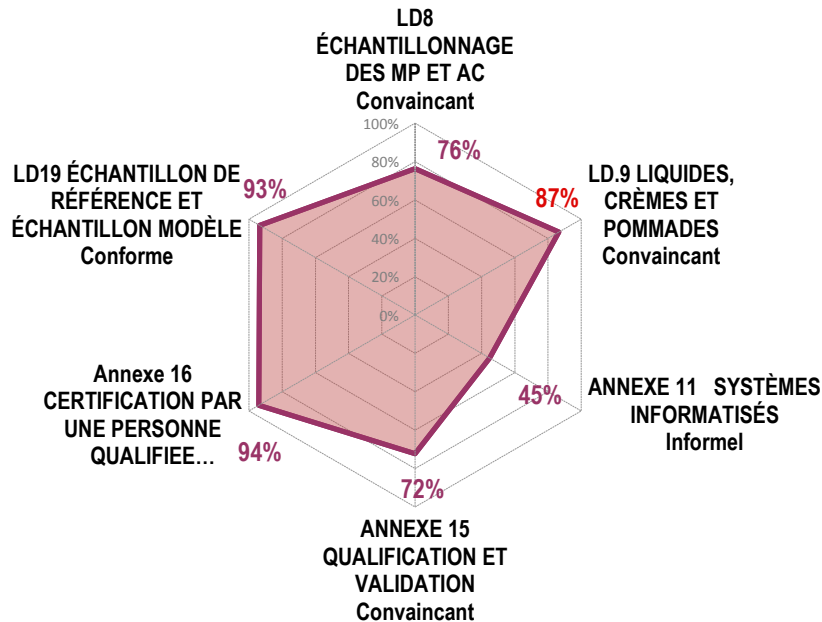


Figure 23- - Résultats d'évaluation des lignes directrices

On remarque que le niveau de maîtrise le plus faible était associé à l'annexe relative aux systèmes informatisés avec seulement 45% de conformité. Ceci serait principalement dû au manque de formation et de sensibilisation sur l'impact de non maîtrise des SI sur l'intégrité des données.

D'autre part, le niveau de maîtrise le plus élevé était relatif à la certification par une qualifié et libération de lot. Ces activités étant directement liées à la santé publique, la plupart des dispositions nécessaires étaient adoptées par l'entreprise.

Les actions proposées suite au diagnostic sont résumées dans le tableau 17:

Tableau 17- Plan d'action relatif aux lignes directrices des BPF

Chapitre	Exigence	DÉCISIONS : Plans d'action PRIORITAIRES	QUAND
Liquide, crème et pommades	9	Etablir un programme de réalisation des holding time des différents produits	12-2017
Système informatisés	1	Etablir un programme de validation des SI basé sur une analyse de risque	12-2017
	2	Paramétrer les niveaux d'accès au niveau des équipements de laboratoire	09-2017
	4.3	Inclure les équipements de labo dans la liste des SI maîtrisée	08-2017
	7.1	Modifier la fréquence de sauvegarde des données issues des équipements de laboratoire	08-2017
Qualification et validation	5.9	Etablir un programme pour compléter la validation de méthodes analytiques	12-2017
	5.12	Finaliser le projet d'agrément des fournisseurs	12-2017
	10.1	Finaliser la validation des méthodes de nettoyage selon les nouvelles exigences	12-2017
Certification par une personne qualifiée et libération des lots	1.7.6	Finaliser le projet d'agrément des fournisseurs	12-2017
	1.7.11	Etablir un programme pour compléter la validation de méthodes analytiques	12-2017

1.3.4. Discussion

Le niveau d'application des BPF ainsi que ses lignes directrices étaient jugés convaincant avec environ 77% de taux de véracité quant à la réalisation des différentes exigences. L'analyse par chapitre a donné une vision microscopique des différents axes du système qualité, ce qui a permis de mieux cerner les domaines à améliorer.

La maîtrise des systèmes informatisés était la moins développée à travers l'entreprise. Une analyse plus détaillée de ce sujet était réalisée en étudiant son impact majeur sur la maîtrise de l'intégrité des données. Les résultats sont présentés dans la partie suivante de ce travail.

De même, la notion de risque, a été souvent évoquée dans les différents chapitres des BPF, en insistant sur l'importance de son intégration dans les processus opérationnels.

Intégrée aux systèmes Qualité, la gestion du risque est un processus facilitant les décisions factuelles, éclairées et pratiques (34). Une formation sur les principes de L'ICH Q9 était donc recommandée. Des analyses de risque de contamination croisée étaient réalisées afin d'évaluer le niveau de maîtrise de l'entreprise. Les résultats relatifs au processus production seront détaillés par la suite.

3.2 Analyse de risque qualité

La notion de risque de contamination croisée a été évoquée à plusieurs reprises dans les BPF. Suite à l'auto- diagnostic qui a été réalisé, plusieurs écarts étaient soulevés traitant de l'absence d'analyse documentée de risque. Ces écarts sont notamment liés aux exigences suivantes:

- 3.1/3.6: Risque de contamination au niveau de la production et aux magasins
- 3.2: Risque lié aux interventions MNT
- 3.6: Risque de contamination liée à la conception des locaux et des facilités
- 3.38: Risque engendré par le matériel
- 5.10 /5.20/5.21 Risque de contamination au niveau de la production
- 5.18: Contamination croisée des MP
- 5.19: Contamination due à la conception des locaux et matériel
- 5.20/5.21 Risque de contamination au niveau de la production
- 6.5 Risque de contamination au niveau du laboratoire de contrôle

Ceci témoigne bien de l'importance de cette notion. Dans ce cadre, et afin de pallier aux écarts identifiés, des analyses de risque par processus étaient réalisées.

Le processus de production était choisi comme exemple à intégrer dans ce travail.

3.2.1 Découpage fonctionnel

La 1ère étape, était le découpage de ce processus en plusieurs activités selon les centres de charge auxquels elles sont associées.

Les principales étapes associées à la production de la forme sèche sont décrites au niveau de la figure 24:

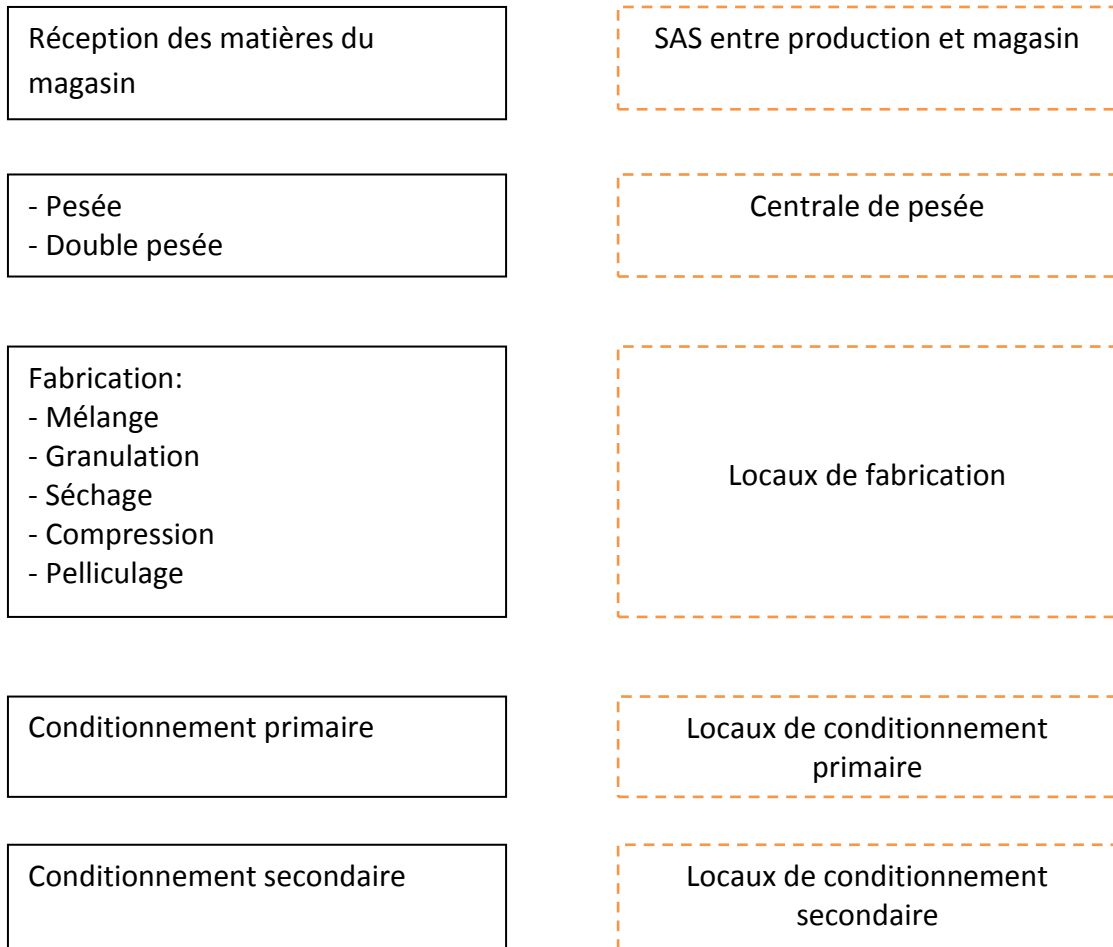


Figure 24- Découpage fonctionnel du processus Production

Chaque étape était par la suite analysée, les risques de contaminations qui y sont associés étaient identifiés. La grille correspondante est jointe en annexe 3.

3.2.2 Analyse des sources de contamination

Les causes identifiées au niveau de la grille en annexe 3 étaient analysées. Leur répartition en fonction des 5 M est représentée au niveau du tableau 18.

Tableau 18- Répartition des sources de contamination croisée selon les 5M

5M	Cause potentielle
Main d'œuvre	- Absence de vérification par l'agent de production - Non respect de flux - Non respect de la procédure de nettoyage - Comportement non approprié des agents de pesée - Habillage des opérateurs non conforme - Non respect de l'ordre de pesée - Erreur d'identification des sacs pesés - Vide de ligne non effectué - Contamination manu-portée: lavage et désinfection insuffisants - Contamination manu-portée: pas de port de gants - Contamination manu-portée: non-respect de la fréquence de changement des gants - Local non identifié: absence affichage du produit en cours - Non respect de la procédure (un produit, un lot à la fois) - Application du film protecteur avant le séchage complet des équipements - Identification propre /non propre non effectuée
Méthode	- Méthode de nettoyage non adaptée - Vide de ligne non efficace - Délai long entre deux nettoyages - Absence de procédure d'intervention de MNT dans la production
Matériel	- Défaillance du système de traitement d'air (DDP non conforme) - Flux laminaire défaillant (filtres, ventilateurs...) - Mauvaise conception du matériel: présence de bras mort et recoins - Filtre de la CTA colmaté - Matériel de maintenance contaminé - Relargage des particules par les équipements
Milieu	- Mauvaise conception du local: recoins droit, luminaires non encastrés... - Mauvaise étanchéité des portes - Ouverture de deux portes de deux côtés du SAS en même temps - Mauvaise conception des locaux (ne suit pas l'ordre des opérations) - Encombrement des locaux - Mauvaise conception de la laverie: absence de séparation des zones propres et sales - Mauvaise conception de la laverie: Absence zone de séchage
Matière	- Absence d'identification - Matière pulvérulente - Matière contaminée par la poussière - Matière/ lubrifiant salissant - MP contaminée par du métal - Relargage des particules par les cartons de AC - AC contaminés - Qualité du détergent non satisfaisante

Chacun des 5M a été associé à un ensemble de causes potentielles de contamination croisée, et nécessite alors un ensemble de règles de préventions.

3.2.3. Actions à mettre en place

Au vu du tableau précédent, des moyens de préventions doivent être mis en place. Ces moyens sont généralement de deux types:

- Moyens techniques associés le plus souvent au matériel
- Moyens organisationnels

Le résultat de l'analyse de risque qualité sert de base pour déterminer l'étendue des mesures techniques et organisationnelles nécessaires pour éviter les contaminations croisées (30).

3.2.3.1. Milieu

La qualification de conception des locaux est préconisée comme mesure préventive.

Selon les BPF, les locaux doivent être conçus de manière à éviter la contamination croisée. La qualification de conception permet de vérifier que tous les éléments constituant le local sont appliqués comme définies. Les locaux doivent avoir un ordre logique respectant le flux du produit. Le sol et les murs ne doivent relarguer aucune particule. Les luminaires et les prises doivent être encastrés. Les éléments susceptibles de retenir la poudre doivent être évités. Les locaux doivent aussi permettre un nettoyage facile. La conception doit donc être basée sur une analyse de risque.

- Traitement d'air: les zones de production sont des zones à atmosphère contrôlée, c'est à dire que les paramètres environnementaux ainsi que la pression sont définies et mesurés. Ceci est assuré à travers des centrales de traitement d'air qui assurent que l'air soufflé dans la production soit filtré. La différence de pression créée à travers ce système permet le confinement des poudres dans une zone particulière et empêche sa dissémination. Une valeur de TRH minimal doit être définie, elle permet une rénovation rapide de l'air contaminé.

D'autres mesures préventives peuvent être citées:

- utilisation des locaux dédiés: cette mesure est couteuse et difficile à appliquer vu l'espace de l'entreprise. Une séparation temporelle est appliquée, la règle d'un seul produit, un seul lot à la fois est instaurée.

- Installation des SAS: ces derniers étant des zones de séparation des locaux de qualité différentes, ils permettent de réduire la dissémination des contaminants. Compte tenu du fait que les installations sont anciennes, des SAS ne peuvent pas être installées devant chaque salle. Il a été jugé bon, tenant compte du risque, de les installer au niveau des centrales de pesée et en séparation avec les magasins.

3.2.3.1. Matériel

Les principales actions proposées relatives au matériel sont:

- Qualification de conception des équipements
- Utilisation de matériel de maintenance dédié à la production
- Désinfection régulière du matériel de MNT

La qualification de conception du matériel était préconisée. En effet, le matériel doit être inerte vis à vis des produits. Il ne doit relarguer aucune particule. L'entreprise utilise de l'inox 316L connu pour ces propriétés anticorrosives et son inertie. De plus, le nettoyage des équipements doit être facile, on doit éviter le plus possible la présence de bras mort ou recoins difficiles à nettoyer ou les contaminants peuvent s'accumuler.

Ceci s'applique également au matériel de maintenance qui doit être dédié à la production et subir une désinfection régulière. C'est le cas dans l'industrie en question, une boîte à outil est disponible par salle. Elle est sous la responsabilité de l'agent de maintenance. Une procédure d'intervention sur le site de fabrication est en place afin de limiter les risques de contamination qui peut être engendré par ces interventions.

3.2.3.3. Matière

Les MP peuvent être porteuses de contamination. Un contrôle à chaque réception est effectué suite à l'échantillonnage. Un projet d'agrément des fournisseurs est en cours, il a été préconisé de l'accélérer. Ceci donnera plus d'assurance à la société quant à la qualité des MP achetées.

Un autre moyen de maîtrise de la contamination est l'identification des matières qui se fait à travers l'étiquetage. Une étiquette est ainsi définie pour chaque étape du « process » du produit. Des couleurs différents sont aussi utilisées afin de consolider le contrôle visuel.

3.2.3.4. Main d'œuvre

Le personnel est considéré comme l'un des constituants importants dans l'entreprise. Il peut constituer un facteur de contamination croisée.

Chaque personne appelée à entrer dans la production bénéficie d'une formation initiale sur les BPF y compris le risque de contamination, les règles d'hygiène et d'habillage et le flux à respecter ainsi que les procédures utilisées dans leur travail. Ces formations sont répétées de façon annuelle pour chaque employé.

Une qualification au poste est faite après 6 mois d'embauche puis périodiquement tous les 3 mois.

Une grille de compétence a été dressée dans le cadre du projet de mise en place du SMI. Ceci permettra une meilleure connaissance des niveaux des opérateurs et par la suite une meilleure affectation aux postes et encouragera la polyvalence.

3.2.3.5 Méthodes

Les méthodes nécessaires au travail doivent être formalisées par un document tel que les procédures, les modes opératoires ou les enregistrements.

Différentes méthodes ont été proposées au niveau du plan d'action de l'analyse de risque. Parmi lesquels on cite :

- La maintenance préventive des CTA: un programme de maintenance préventive est en place au niveau de l'entreprise. Il inclut les CTA, et sa fréquence est fixée, en se basant sur l'historique. Ceci va permettre de prévenir les pannes qui peuvent toucher le système de filtration d'air et qui peuvent avoir des conséquences graves au niveau des locaux de production tel que la contamination microbiologique et particulaire de l'air, la dissémination des poudres

- La validation de nettoyage: le nettoyage étant un moyen important de lutte contamination croisée, des méthodes ont été définies pour chaque équipement. Afin de prouver que ces méthodes permettent d'éliminer tous les contaminants notamment le principe actif du produit précédant, la validation de nettoyage doit être appliquée. Un programme annuel est en place.
- Le vide de ligne: le vide de ligne est l'opération qui permet de s'assurer que tous les éléments relatifs au produit précédant ont été éliminés avant de commencer la fabrication ou le conditionnement du nouveau produit. Une procédure est en place au sein de l'entreprise avec une check-list qui est remplie avant le lancement des produits
- Flux: différents flux de circulation sont conçus, pour les MP, les AC, les SF et les PF. Le croisement de flux doit être évité. De plans sont affichés au niveau des locaux et des formations sur ce sujet ont été réalisées pour les différents personnels.

3.2.4. Discussion:

Afin d'évaluer la pertinence des mesures proposées, une comparaison par rapport à ce qui a été énoncée dans les BPF a été faite.

Les BPF ont aussi considéré la mise en place de deux types de mesures afin de limiter le risque de contamination croisée, techniques et organisationnelle et ce au niveau du chapitre 5 relatif à la production. La discussion des ces mesures est résumée au niveau du tableau 19:

Tableau 19- Mesures de prévention techniques et organisationnelles des BPF

Recommandation BPF	Mesure actuelle ou commentaire
Mesures techniques	
i. Installation de fabrication dédiée (locaux et équipements) ;	Cette mesure est non applicable, d'une part elle est très onéreuse pour la société et d'autre part on est limité par l'espace occupé. Une séparation temporelle des produits ou une fabrication par compagne sont appliquées.
ii. Zones de production confinées équipées de leur propre matériel de fabrication et de leur propre système de traitement d'air (CTA). Il peut également s'avérer nécessaire de séparer certaines utilités de celles utilisées dans d'autres zones ;	Trois CTA dédiées par étage de production
iii. Conception des procédés de fabrication, des locaux et des équipements de nature à minimiser les risques de contamination croisée au cours des phases de fabrication, maintenance et nettoyage ;	La qualification de conception des locaux et des équipements a été préconisée. Elle a été intégrée au niveau de la procédure générale de qualification
iv. Utilisation de « systèmes clos » pour la fabrication et le transfert matériel/produit entre équipements ;	Cette solution est non applicable. Elle est onéreuse et nécessite le changement du parc d'équipement. Le risque résiduel trouvé ne justifie pas de tel investissement
v. Recours à des systèmes de barrières physiques, notamment des isolateurs, en tant que mesures de confinement ;	Ces mesures sont utilisées pour les produits hautement actifs, ce qui n'est pas le cas ici
vi. Elimination contrôlée des poussières à proximité de la source de contamination, par exemple via une extraction localisée ;	Un système extraction par salle est en place.
vii. Equipement dédié, pièces en contact avec les produits dédiées ou éléments difficiles à nettoyer (par exemple, les filtres) dédiés et outils de maintenance dédiés ;	Les équipements en place sont multi produits. Certaines pièces telles que les tuyaux de transfert ou les filtres sont dédiés par produit.
viii. Utilisation de technologies à usage unique;	Cette solution est non applicable. Elle est onéreuse pour la société. Le risque résiduel trouvé ne justifie pas de tel investissement
ix. Utilisation d'équipements conçus pour leur facilité de nettoyage ;	La qualification de conception a été préconisée. Lors de la validation de nettoyage, la présence de zone difficile à nettoyer est prise en compte

x. Utilisation appropriée de sas et de cascades de pression afin de confiner toute contamination potentielle aéroportée dans une zone donnée ;	Présence des sas séparant les zones de production de l'extérieur avec une cascade de pression respectée de manière à limiter la dissémination des contaminants
xi. Minimisation du risque de contamination causée par recirculation ou entrée d'air non traité ou insuffisamment traité ;	La présence des CTA empêche l'entrée d'air non filtré à la production
xii. Utilisation de systèmes de nettoyage automatiques en place, dont l'efficacité a été démontrée ;	Les équipements déjà en place ne permettent pas le nettoyage en place. Toutefois, les méthodes en place sont validées
xiii. Pour les zones communes de lavage, séparation des zones de lavage, de séchage et de stockage des équipements	La laverie est conçue de manière à séparer la zone de lavage, de la zone de séchage et de la zone de stockage du matériel propre
Mesures organisationnelles	
i. Installation de fabrication ou zone de production confinée dédiée par campagne suivie d'un procédé de nettoyage dont l'efficacité est démontrée ;	- Séparation temporelle des produits - Validation des méthodes de nettoyage
ii. Port de vêtements de protection spécifiques au sein des zones de fabrication des produits présentant un risque élevé de contamination croisée	Les règles d'habillement sont décrites au niveau d'une instruction. Des vêtements spécifiques à la production sont décrits
iii. Pour les produits réputés à risque plus élevé, la vérification du nettoyage après chaque campagne de produit doit être considérée comme un outil de détection permettant de justifier l'efficacité de l'approche de gestion du risque qualité ;	Vu l'absence de produit hautement actif, cette mesure est non applicable,
iv. Selon le risque de contamination, vérification du nettoyage des surfaces sans contact produit et contrôle de l'air au sein de la zone de fabrication et/ou des zones contiguës, afin de démontrer l'efficacité des mesures de contrôle adoptées contre la contamination aéroportée ou la contamination par transfert mécanique ;	Un contrôle régulier de la qualité microbiologique et particulière de l'air est effectué. Les normes appliquées sont celle de la classe D (ISO 8) définies au niveau des BPF
v. Mesures spécifiques relatives à la manipulation des déchets, de l'eau de rinçage contaminée et des vêtements souillés ;	Le flux des déchets est défini. L'eau de rinçage est traitée au niveau de la centrale de traitement des eaux usées. Les vêtements souillés sont collectés et pris en charge par une buanderie

vi. Enregistrement des déversements, des accidents ou des écarts aux procédures ;	Tout accident ou écart est enregistré au niveau de la check-list définie à cet effet.
vii. Conception des procédés de nettoyage des locaux et des équipements, de sorte que ces derniers ne représentent pas des risques de contamination croisée ;	Une méthode de nettoyage par équipement et par local est définie.
viii. Tenue d'enregistrements détaillés des procédés de nettoyage afin de s'assurer que le nettoyage a bien été effectué conformément aux procédures approuvées, et utilisation d'étiquettes de statut du nettoyage sur les équipements et les zones de fabrication	Une check-list d'enregistrement est prévue à cet effet. Une double vérification est instaurée pour s'assurer de la bonne réalisation du nettoyage.
ix. Utilisation de zones communes de lavage lors de chaque campagne ;	
x. Surveillance du comportement au travail, afin de s'assurer de l'efficacité des formations et du respect des procédures applicables.	Le responsable production s'assure du respect des BPF et des procédures de travail. Des audits inopinés sont aussi réalisés par l'AQ

3.3. Système d'intégrité des données

3.3.1. Diagnostic

Selon la grille en annexe 4, 39 critères étaient fixés et évalués. Les résultats étaient satisfaisants dans 58.97 % des cas. En effet, 23 critères ont atteint le niveau 4, témoignant de l'existence de dispositions bien définies et appliquées en routine. Le tableau 20 ainsi que la figure 25, montrent la répartition des critères sur les différents niveaux de maturité du système d'intégrité des données.

Tableau 20- Niveaux de maturité du système d'intégrité des données

	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4
Nombre	2	3	11	23
Pourcentage	5,13	7,69	28,21	58,97

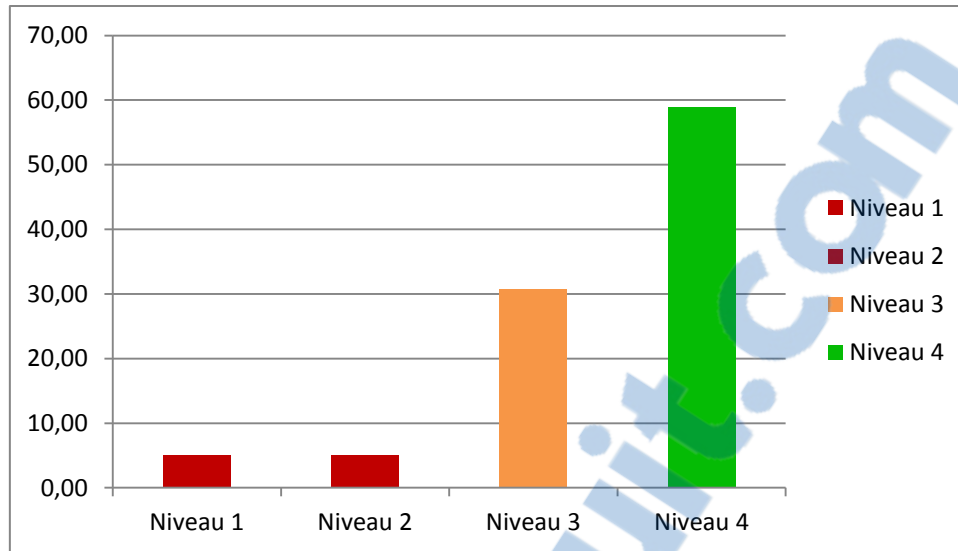


Figure 25- Répartition des niveaux de maturité du système d'intégrité des données

Le niveau acceptable pour l'organisation étant fixé au niveau 4, dans 41% des cas les dispositions en place étaient jugées insuffisantes comme indiqué dans le tableau 21 et la figure 26.

Tableau 21- Pourcentage de conformité du système d'intégrité des données

	Acceptable	Non acceptable
Pourcentage	59,0	41,0

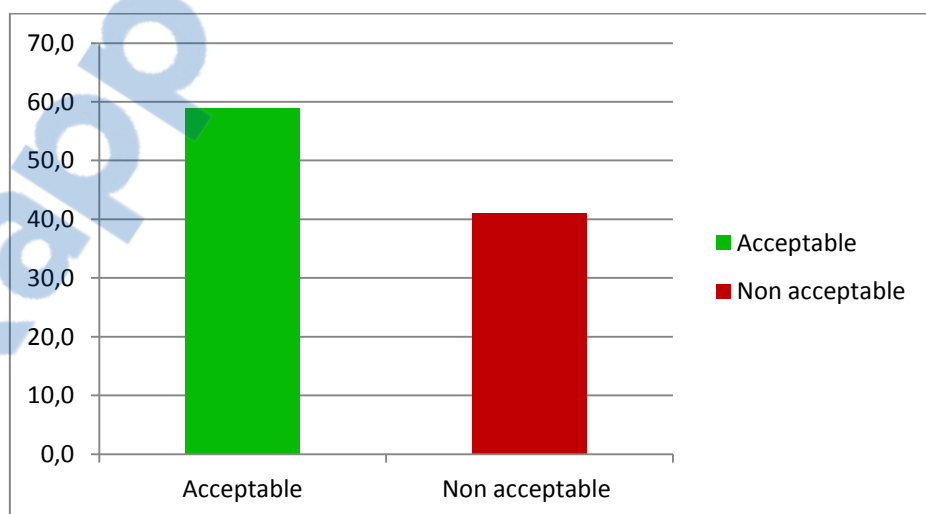


Figure 26- Niveau de conformité du système d'intégrité des données

Au niveau des non conformités, le niveau 3 était atteint dans 75% des cas. Les dispositions concernant les aspects de l'intégrité de données étaient formalisées au sein de l'organisation. La défaillance résidait principalement dans l'intégration de ces mesures dans l'application de routine.

Une analyse plus profonde des écarts était réalisée afin d'identifier les sources des manquements. Il a été noté que la plus part des écarts, 62.5%, touchait les systèmes informatisés versus 12.5 % seulement pour les données gérées en format papier. Ces résultats sont résumés dans le tableau 22 et présentés dans la figure 27.

Tableau 22- Pourcentage des non conformités des dispositions relatives à l'intégrité des données

	Systèmes informatisés	Papier	Culture
Pourcentage des non conformités	62,5	12,5	25

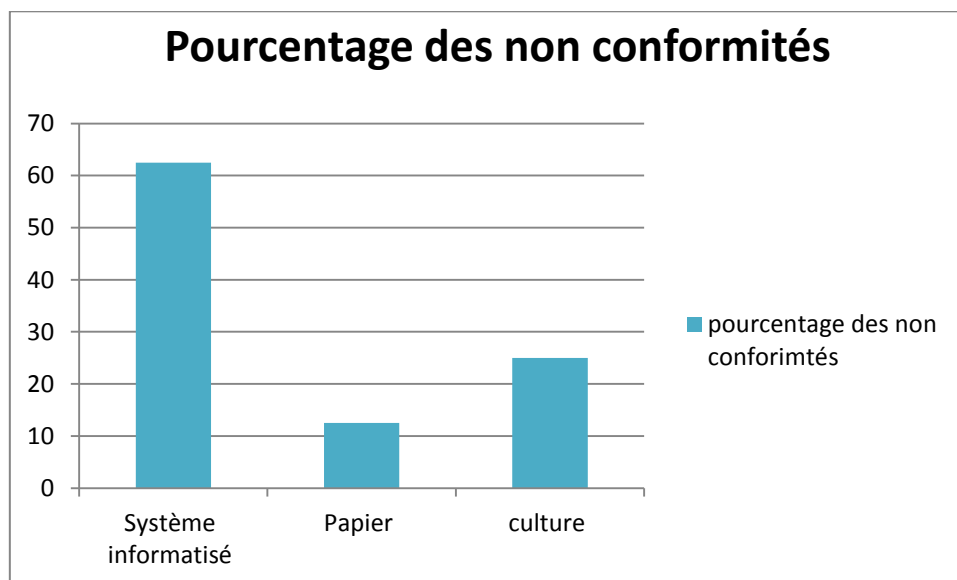


Figure 27- Répartition des non conformités par type

On remarque selon la grille de diagnostic que le niveau de maîtrise des SI relatifs aux équipements de contrôle qualité était faible. Même les pratiques existantes dans la

société n'étaient pas généralisées pour atteindre ces systèmes. Le niveau de connaissance sur le sujet était médiocre; une formation a été recommandée.

Les principaux écarts peuvent être résumés comme suit:

- Utilisation de mots de passe communs
- Absence d'audit trail au niveau des équipements de labo
- La fréquence de sauvegarde des données de labo est faible
- Absence de gestion d'accès pour les équipements de labo
- Absence d'analyse de risque documentée
- Présence de copies non gérées

Un plan d'action a été proposé pour remédier à ces écarts. Il est décrit en annexe 4.

Parmi les actions proposées, figurait l'analyse de risques liés à l'intégrité des données. Sa réalisation est décrite dans le chapitre suivant comme faisant partie de la démarche de la mise en place d'un système de gouvernance des données.

3.3.2 Mise en place du système d'intégrité des données

3.3.2.1. Identification des données qualité

Suite à la revue de différentes fiches processus, vingt cinq types d'enregistrement ont été recensés. La liste correspondante est jointe en annexe 5.

La liste est non exhaustive, l'ensemble des données non exigées mais créées pour répondre à un besoin au sein de l'organisation n'avait pas été inclus.

3.3.2.2. Analyse de la criticité des données

Une analyse de l'impact de chaque type de données identifiées dans l'étape 1, était réalisée (voir annexe 5).

Cette évaluation étant basée sur deux critères essentiels qui sont la qualité des produits et la sécurité des patients, une description de l'utilité de chaque enregistrement était faite afin de pouvoir juger de son impact. Les données qui sont liées directement à la prise de décision concernant la libération du produit pour la vente publique ont été

classées comme ayant une criticité élevée. Parmi ces données, se trouvent les dossiers de lots, les spécifications des produits, les résultats de contrôles.....

En revanche, les données utilisées uniquement pour supporter les activités opérationnelles étaient jugées de criticité faible. C'est l'exemple des différents plannings qui servent uniquement comme moyen de suivi tandis que la criticité réside dans les enregistrements issus de la réalisation des activités planifiées.

Afin de maîtriser l'intégrité des données critiques, et pour être en concertation avec la partie diagnostic, on a procédé au classement des enregistrements en fonction du support sur lequel ils sont gérés. Vu que le niveau de maîtrise initial de l'entreprise diffère selon ce critère, papier ou système informatisé, de même pour les mesures de contrôles à appliquer, le tableau suivant a été dressé.

Le tableau 23, présente les résultats de cette classification

Tableau 23- Classification des données selon leur criticité et support

Enregistrements	Criticité	Support
Procédure	Elevée	SI
- Rapports d'investigations - Fiche de déviations/ non conformité	Elevée	Papier + SI
Rapports d'audit	Moyenne	SI
Fiche de gestion de changement	Elevée	SI
Revue annuelle produit	Moyenne	SI
Protocoles et rapports de validation	Moyenne	SI
Dossier d'AMM	Elevée	Papier
Bulletins d'analyse MP, AC et PF	Elevée	SI
Copies master des DL	Elevée	Papier
Résultats de contrôle Cahiers de techniciens	Elevée	Papier + SI
Enregistrements des paramètres environnementaux du labo	Moyenne	Papier
Protocole et rapport de stabilité	Elevée	Papier
Rapports métrologiques Enregistrement de maintenance préventive Rapport de qualification des équipements	Elevée	Papier
Enregistrements des paramètres environnementaux à la production	Elevée	Papier
Dossiers de lots (enregistrements)	Elevée	Papier
Log book de nettoyage (équipements et locaux) Protocole et rapport validation de nettoyage	Elevée	Papier
Enregistrements des paramètres environnementaux des magasins	Moyenne	Papier
Registres de distribution	Elevée	SI
Bon de réception	Moyenne	Papier
Réclamations	Moyenne	Papier
Fichier d'évaluation des fournisseurs Fichier maîtrise des intrants Questionnaires et CDC fournisseurs	Moyenne	Papier

57% des données critiques sont gérées sous format papier tandis que 33% sont gérées via les systèmes informatisés et 10% présentent un système hybride c'est à dire papier et SI en même temps. En se référant aux résultats du diagnostic, concernant le niveau de maîtrise initial de l'organisation, qui est plus important pour les données en format papier que pour celles gérées par les SI, cette distribution semble rassurante. Il fallait

néanmoins compléter ceci par une analyse de risque détaillée afin de détecter l'ensemble de failles ou vulnérabilités pouvant mettre en péril les données.

3.3.2.3. Evaluation des risques liés aux données

L'analyse des risques a été faite en tenant compte des étapes du cycle de vie des données afin de détecter les vulnérabilités qui y sont liées. Quatre phases ont ainsi été prises en compte:

- 1) La création des données ou des enregistrements,
- 2) La distribution des copies,
- 3) Le traitement ou la saisie des données et
- 4) Le stockage et le retrait.

Les particularités relatives au SI, tel que la conversion des données, l'audit trail et la gestion des droits d'accès étaient par la suite ajoutées.

Cette analyse de risque est décrite au niveau de l'annexe 6.

Une classification des causes potentielles conduisant aux failles détectées, selon les 5 M, a donné lieu au tableau suivant:

Tableau 24- Classification des non conformités selon les 5M- intégrité des données

5M	Cause potentielle
Main d'œuvre	- Utilisation d'un enregistrement erroné - Enregistrement non contemporain des données - Modification des copies Master - Falsification ou remplacement des données - Présence de copies non gérée au niveau des services (photocopie) - Enregistrement par une personne différente de celle exécutant la tâche - Ecriture non lisible - Effacement des données: utilisation du crayon noir - Re-édition des enregistrements (suite à une NC, l'opérateur peut refaire le test) - Utilisation de support d'enregistrements temporaires - Non respect de la période réglementaire de stockage (erreur) - Destruction volontaire des documents - Fausse Manipulation des SI
Méthode	- Utilisation d'un enregistrement erroné (présence de copie non gérée par l'AQ) - Instructions non claires - Modification des copies Master (accès et stockage des copies master) - Présence de copies non gérée au niveau des services (distribution et contrôle des copies) - Le document périmé n'est pas retiré - Nombre élevé de copies distribuées dépassant le besoin (gestion des copies) - Non respect de la période réglementaire de stockage (procédure de gestion) - Fausse Manipulation des SI (accès et formation) - Manipulation par une personne non autorisée
Matériel	- Version erronée du logiciel - Attaque par un virus - Endommagement du matériel informatique - Perte lors de l'interfaçage
Milieu	- Situation d'urgence: incendie, humidité
Matière	- Format illisible - Données non convertibles lors de la restauration - Espace non suffisant

On remarque que 43.36% des causes sont liées à la main d'œuvre, 30% sont liées aux méthodes de travail, 13.3% au matériel, 10% à la matière et seulement 3.3% au milieu.

Tableau 25- Répartition des non conformités selon les 5M- intégrité des données

	Main d'œuvre	Méthode	Matériel	Milieu	Matière
Nombre	13	9	4	1	3
Pourcentage	43,3	30,0	13,3	3,3	10,0

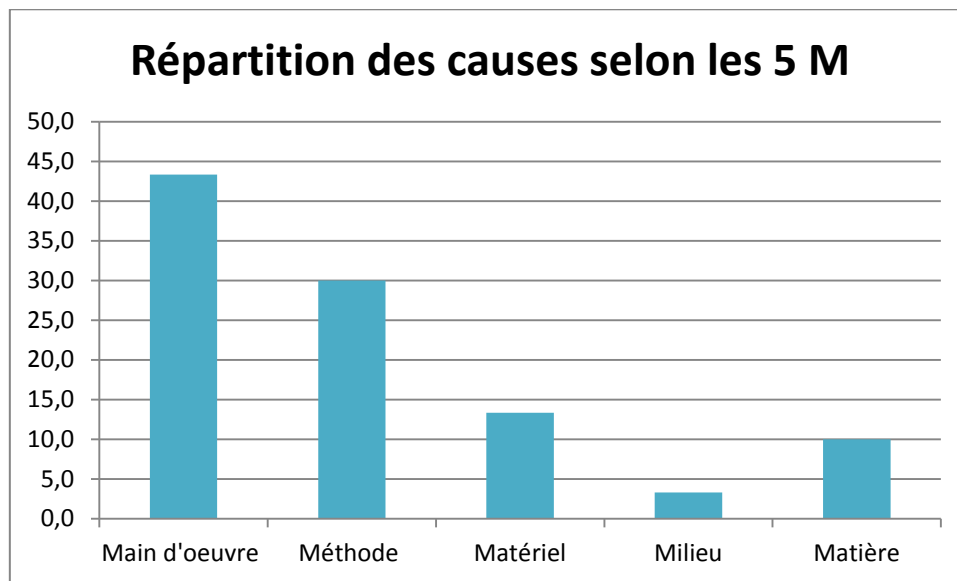


Figure 28- Répartition des causes selon les 5M

On peut en conclure que si on arrivait à maîtriser les deux premières sources, à savoir la main d'œuvre et les méthodes, on pourrait éliminer 80% des risques potentiels.

3.3.2.4: Mise en place des contrôles nécessaires pour maîtriser les risques

Les mesures de contrôle sont essentiellement de nature procédurale, technique ou comportementale (27).

➤ Contrôle procédural:

Une revue du système qualité de l'entreprise a montré l'existence de plusieurs procédures qui sont déjà en place et qui traitent de la maîtrise des données. On trouve notamment:

- La procédure de codification et gestion documentaire: qui décrit le circuit de création, distribution, revue, retrait et archivage des documents

- La procédure de gestion des dossiers de lots
- La procédure de gestion de l'archive: décrit les modalités d'entrée et sortie au sein de l'archive et les responsabilités associées ainsi que le délai d'archivage
- La procédure de duplication des documents: traite de la gestion des copies
- La procédure de gestion des modifications et corrections des documents techniques
- Liste de signatures
- La procédure de mise en place des logbooks: traite de la codification, pagination et gestion des logbook
- Procédure générale de validation des systèmes informatisés
- Procédure de sauvegarde informatique et restauration: fréquence et modalités
- Procédure de sécurité informatique: décrit les dispositions en place pour assurer la protection des données informatisées.

Les recommandations au niveau du tableau 26 ont été émises :

Tableau 26- Mesures de prévention procédurales- Intégrité des données

Mesures Procédurales
- Ajouter les équipements du labo dans le domaine d'application des procédures de validation des SI et la procédure de sécurité informatique - Réviser la fréquence de sauvegarde des données relatives aux équipements de laboratoire - Emettre une liste gérant les droits d'accès par SI - Validation des SI - Prévoir une fréquence de revue des documents archivés - Prévoir la revue de l'audit trail en même temps que la revue des données critiques auxquelles il est associé - Procédurier la réalisation d'audits documentaires réguliers - Procédurier les actions à mettre en place en cas de situation d'urgence

➤ **Contrôle technique:**

Les contrôles techniques au sein de l'organisation étaient revus. Ils étaient principalement constitués de :

- Accès à certains SI via identifiants et des mots de passe uniques
- Mesures pour empêcher tout accès physique non autorisé: Archive fermant à clef, salle de serveur fermée
- Stockage des copies maitres et des documents originaux sous la responsabilité de l'AQ
- Audit trail de certains SI fournissant, la date, l'heure et le responsable des actions de création, modification et suppression
- Stockage des données relatives au back up dans un autre site
- Antivirus et limitation d'accès à l'internet

De même, un ensemble d'actions à mettre en place a été recommandé (voir tableau 27) :

Tableau 27-Mesures de prévention techniques - Intégrité des données

Mesures techniques
- Paramétrage des niveaux d'accès pour les équipements de laboratoire - Voir la possibilité d'intégrer la fonction audit trail au niveau des équipements de labo - Assurer le verrouillage des sessions pour les PC des équipements labo - Généraliser la présence des onduleurs au niveau des PC

➤ **Mesures comportementales:**

Le facteur humain étant déterminant pour la mise en place d'un système d'intégrité des données, une attention particulière doit être attribuée à la culture de l'entreprise. En effet, un système ouvert encourageant le report des anomalies, des fautes et les idées

d'amélioration facilitera bien la maîtrise des données alors qu'au contraire, un système fermé encourage les mauvaises pratiques telle que les re-analyses jusqu'à conformité, la falsification des résultats

Le système au sein de l'entreprise en question étant ouvert, aucune pratique de fraude n'a été reportée selon l'historique.

Toutefois, quelques mauvaises habitudes, tel que l'enregistrement non contemporain des activités et la divulgation des mots de passe, existent et émanent essentiellement d'un manque de formation et de conscience de conséquences graves de l'atteinte de l'intégrité. En effet, uniquement des formations générales sur les BPF sont pratiquées. Une formation ciblée, tenant compte de la nature et la criticité des données a donc été préconisée.

Dans le même contexte, une formation aux utilisateurs des équipements de contrôle a été planifiée. En effet, malgré l'importance des données qui y sont relatifs, le niveau de maîtrise était faible par rapport aux autres systèmes.

Une implication plus profonde dans le respect des procédures est attendue.

2.3.2.5 Evaluer l'efficacité des actions entreprises

Des délais ont été fixés en concertation avec les différents intervenants pour les différentes actions émises. Une revue de l'efficacité des ces mesures doit être faite à intervalle préconisé pour évaluer leurs pertinence.

Le suivi de l'efficacité ne fait pas partie de ce projet, vu que la réalisation des actions n'est pas achevée.

2.3.3 Discussion

Le niveau général d'assurance de l'intégrité des données au sein de l'entreprise était trouvé bon, la plupart des aspects clés de ce concept sont décrits et formalisés à travers les procédures. Toutefois, deux faiblesses principales restent à traiter:

- L'absence de généralisation des dispositions en place à tous les SI
- Le niveau d'incorporation des mesures assurant l'intégrité des données dans le travail quotidien

Un plan d'action a été mis en place par rapports aux risques et écarts identifiés. Une réévaluation suite à la sa clôture s'impose.

CONCLUSION

CONCLUSION

Les bonnes pratiques de fabrication, ensemble d'exigences applicables aux industries pharmaceutiques, constituent un moyen efficace et pertinent pour assurer la production continue des produits conformes aux spécifications établies.

Les méthodes d'application ne sont pas détaillées aux niveaux de ses textes, c'est aux industriels de choisir et de formaliser les moyens adaptés à leurs activités et à leurs facilités. Ces dispositions doivent être établies sur une base d'analyse de risque. En effet, les médicaments étant directement associés à la santé publique, le risque sur la santé des patients et la qualité doivent être évalué à chaque étape du cycle de vie des produits. Pour ce faire, un processus d'analyse de risque doit être en place et intégré au niveau du système qualité pharmaceutique.

Dans notre cas, le niveau d'application des BPF européennes au sein de notre industrie était trouvé convaincant et ce à travers l' autodiagnostic réalisé. La plus part des dispositions étaient formalisées à travers un système documentaire maîtrisé, sous forme de procédures, instructions, enregistrement ou autre document.

Le système documentaire, l'un des piliers du système qualité, doit être maîtrisé vu son impact sur l'intégrité des données. La sécurité de l'information incluant aussi, la protection de la confidentialité et la disponibilité de l'information doit être protégée à toutes les étapes du processus de son traitement. Le diagnostic effectué dans ce cadre a révélé que les pratiques en place permettent un niveau satisfaisant de maîtrise.

Un système d'amélioration continue doit être instauré dans chaque industrie afin de consolider les dispositions conformes et augmenter en permanence ces performances. Ce sera installé dans le cadre de la mise en place d'un SMI qui viendra renforcer le système qualité déjà en place et permettra l'atteinte de la conformité souhaitée.

RÉFÉRENCES

REFERENCES

1. Toumi, A. (2011). *Génériques en Tunisie*. [online] Direction de la Pharmacie et du Médicament. Available at: <http://www.dpm.tn/francais/alertes/Diaporama/M%C3%A9dicaments%20G%C3%A9n%C3%A9riques%2004-11-2011.pdf> [Accessed 18 Aug. 2017].
2. Dpm.tn. (2017). *dpm*. [online] Available at: http://www.dpm.tn/Francais/ind_act.html [Accessed 18 Aug. 2017].
3. Systèmes de management de la qualité- Principes essentiels et vocabulaire. (2015). 4th ed. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization, p.2.
4. Martinez F. Les principes généraux de la qualité. Actualité et dossier en santé publique. 2001;35:p.18.
5. Siegel D, Roesslinger F. Management stratégique et management de la qualité - Les apports de la version 2015 de la norme NF EN ISO 9001. 1st ed. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2015.
6. lexique [Internet]. Qualité performance. 2017 [cited 18 August 2017]. Available from: <http://www.qualiteperformance.org/lexique>
7. Quality management principles. 1st ed. Geneva Switzerland: International Organization for Standardization; 2017.
8. Systèmes de management de la qualité — Exigences. 5th ed. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2015.
9. History : ICH [Internet]. Ich.org. 2017 [cited 18 August 2017]. Available from: <http://www.ich.org/about/history.html>
10. K. Immel B. Brief History of the GMPs for Pharmaceuticals. Pharmaceutical Technology. 2001;25(6):44-52.
11. Management du risque — Principes et lignes directrices. 1st ed. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2009.

12. ICH guideline Q9 on quality risk management. 5th ed. London, United Kingdom: International Conference on Harmonisation; 2006.
13. SYKES I. How is ICH Q9 implemented in the industry?. STP Pharma Pratiques. 2008;18(5).
14. Application de l'ICH Q9 « Quality Risk Management » au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés sur un site de façonnage pharmaceutique : conception et mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés [Doctorant]. Université de Nantes, Faculté de pharmacie; 2008.
15. DESROCHES A, LEROY A, VALLÉE F. La gestion des risques. 3rd ed. France: Lavoisier; 2015.
16. Kaleda J. L'AMDEC. Presentation presented at; 1994; Ecoles des hautes études commerciales Montréal, centre d'études en qualité totale.
17. FEDERIGHI M. Méthode HACCP – Approche pragmatique [Internet]. Techniques-ingenieur.fr. 2015 [cited 23 August 2017]. Available from: <http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/securite-au-laboratoire-42378210/methode-haccp-approche-pragmatique-sl6210/#presentation>.
18. Présentation générale de la méthode HACCP. STP Pharma pratiques. 2008;18(1).
19. Etudes de danger et d'exploitabilité (études HAZOP) – Guide d'application. 1st ed. Geneva, Switzerland: Commission Electrotechnique Internationale; 2001.
20. ROYER M. HAZOP : une méthode d'analyse des risques - Principe [Internet]. Techniques-ingenieur.fr. 2016 [cited 23 August 2017]. Available from: <http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/environnement-securite-th5/methodes-d-analyse-des-risques-42155210/hazop-une-methode-d-analyse-des-risques-se4031/>
21. Formalisation du savoir et des outils dans le domaine des risques majeurs. France: Institut national de l'environnement industriel et des risques; 2006 p. 38.

22. Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry. 1st ed. Rockville, Etats unis: Food and drug administration; 2016.
23. An Analysis Of FDA Warning Letters On Data Governance Data Integrity [Internet]. Bioprocessonline.com. 2017 [cited 23 August 2017]. Available from: <https://www.bioprocessonline.com/doc/an-analysis-of-fda-warning-letters-on-data-governance-data-integrity-0001>
24. Brendan C. EMA's Guidance on Data Integrity. Presentation presented at; 2017; Indian Pharmaceutical Alliance Annual Congress , Mumbai, India.
25. MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry March 2015. 1st ed. United Kingdom: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; 2015.
26. GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS. 1st ed. Geneva Switzerland: The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S); 2016.
27. ISPE/GAMP Good Practice Guide: Electronic records and data integrity. 1st ed. USA: International Society for Pharmaceutical Engineering; 2016.
28. Information technology — Security techniques — Information security management systems — Requirements. 1st ed. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2005.
29. Data Integrity Checklist [Internet]. Pharmout. 2017 [cited 18 August 2017]. Available from: <https://www.pharmout.net/downloads/Data-Integrity-Checklist.pdf>
30. GESTION DU RISQUE DE CONTAMINATION CROISÉE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE [Doctorant]. Université de Bordeaux, U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES; 2015.
31. Technologies de l'information - Techniques de sécurité - Code de bonne pratique pour le management de la sécurité de l'information. 1st ed. Berlin, Germany: Organisation internationale de normalisation et Commission électrotechnique internationale; 2005.

32. ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system. 5th ed. London, United Kingdom: European Medicines Agency; 2017.
33. Agence nationale de la sécurité des médicaments et des produits de la santé. GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION. France: ANSM; 2017.
34. Application de l'ICH Q9 « Quality Risk Management » au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés sur un site de façonnage pharmaceutique : conception et mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés [Doctorant]. UNIVERSITÉ DE NANTES, FACULTÉ DE PHARMACIE; 2008.

ANNEXES

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

Réf.	Critères d'exigence des articles de la norme	Evaluations	Taux %	Libellés des évaluations	Dispositions en place	Ecart
Chap 2 Personnel		Convaincant	68%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
2.1	Généralités	Convaincant	82%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
2.1	Le fabricant doit disposer d'un personnel en nombre suffisant, ayant les qualifications nécessaires ainsi qu'une expérience pratique	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Procédure de qualification du personnel en place : qualification initiale après 6 mois d'occupation de poste * Requalification périodique après 3ans * Matrice de qualification personnel en place regroupant l'ensemble de personnel avec leurs formations et leurs qualifications	
2.2	Le fabricant doit se doter d'un organigramme montrant clairement la position hiérarchique de la (des) personne(s) qualifiée(s) vis-à-vis des responsables de la production, du contrôle de la qualité, et s'il y a lieu, de l'assurance de la qualité	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Organigramme générale en place * Les 2 fonctions contrôle qualité et production sont indépendantes (occupées par 2 pharmaciens différents)	
2.3	Les membres du personnel occupant des postes à responsabilités doivent avoir leurs tâches spécifiques détaillées dans des fiches de fonction écrites ; ils doivent être investis de l'autorité nécessaire pour exercer leurs responsabilités. Leurs missions peuvent être déléguées à des remplaçants désignés possédant des qualifications adéquates. Il ne doit pas y avoir de lacune ou de chevauchement inexpliqué dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des bonnes pratiques de fabrication.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Des fiches de fonction sont définies pour chaque poste de responsabilité * Les délégations de tâches sont définies au niveau des fiches de fonctions	
2.4	La direction a la responsabilité finale d'assurer qu'un système qualité pharmaceutique efficace est en place afin d'atteindre les objectifs qualité, et que les rôles, responsabilités et autorités sont définis, communiqués et mis en œuvre dans toute l'organisation. La direction doit établir une politique qualité décrivant les intentions globales et les orientations de l'entreprise en matière de qualité, et doit s'assurer de l'adéquation et de l'efficacité constante du système qualité pharmaceutique et du respect des BPF en participant à des revues de direction.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Une politique qualité est en place * Des comités de direction sont organisées périodiquement	* Absence de revue de direction formalisée

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

2.2	POSTES CLES	Conforme	100%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats	
2.5	La direction, à laquelle participe le pharmacien responsable, doit nommer des postes clés, incluant le responsable de la production et le responsable du contrôle de la qualité. Les postes clés doivent normalement être occupés par du personnel travaillant à temps plein. Les responsables des services production et contrôle de la qualité doivent être indépendants l'un de l'autre	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Deux responsables différents sont désignés pour la production et le contrôle qualité
2.6	Une personne qualifiée doit garantir que chaque lot fabriqué a fait l'objet, d'une analyse qualitative complète et d'une analyse quantitative d'au moins tous les principes actifs et de tous les autres essais ou vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments dans le respect des exigences de l'autorisation de mise sur le marché. La personne qualifiée doit certifier, dans un registre ou document équivalent, au moment où les opérations sont effectuées et avant toute libération, que chaque lot fabriqué satisfait aux dispositions de l'article 51.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Un système de revue des dossiers de lot DL est en place: chaque DL est revu par le responsable production puis par l'AQ pour la partie production et par le responsable CQ puis l'AQ pour la partie contrôle * Un check List de vérification est en place et rempli pour chaque lot * La libération est sous la responsabilité du pharmacien responsable technique
2.3	Formation	Convaincant	70%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités	
2.10	Le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production et de stockage, ou dans les laboratoires de contrôle (personnel technique, d'entretien et de nettoyage inclus), de même que de toute autre personne dont les activités pourraient présenter une influence sur la qualité des produits	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Planning annuel des formations internes et externes en place * Le besoin en formation est défini par le responsable service et l'AQ et il est généralement basé sur une analyse des écarts * Une formation BPF annuelle pour le personnel de production, CQ et magasins
2.11	A côté de cette formation de base sur la théorie et la pratique du système de gestion de la qualité et des bonnes pratiques de fabrication, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leurs sont attribuées. Leur formation continue doit être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée. Les programmes de formation doivent être disponibles et approuvés, selon le cas, soit par le responsable de la production, soit par le responsable du contrôle qualité. Les enregistrements de formation doivent être conservés.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Un planning annuel de formation est en place et approuvé par l'AQ, le PRT et la DG * Tout nouvel recrue est formé sur les BPF dans un délai max de 1 mois * Tout nouvel recrue subit 6 mois d'entraînement sur ses tâches * Des ENR des formations sont conservés : rapport de formation, feuille de présence, fiche de formation par personne * Suivi des formations sur le logiciel Qualiproxl avec évaluation de l'efficacité

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

2.12	Il convient d'assurer une formation spéciale aux personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier, par exemple les zones à atmosphère contrôlée ou les zones où sont manipulés des produits hautement actifs, toxiques, infectieux ou sensibilisants.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Tout le personnel de production reçoit annuellement une formation sur les BPF, sur les risques de contaminations croisée et les risques chimiques	
2.13	Les visiteurs ou le personnel non formé ne doivent pas, de préférence, pénétrer dans les zones de production et de contrôle de la qualité. Si cela s'avère indispensable, une information suffisante doit leur être donnée au préalable, en particulier au sujet de l'hygiène personnelle et des éventuelles exigences en matière de vêtements protecteurs. Ces personnes doivent être étroitement encadrées.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Des instructions d'hygiène et d'habillage sont en place au niveau des SAS d'entrée * Tout visiteur est accompagné par une personne autorisée	
2.4	HYGIENE DU PERSONNEL	Convaincant	83%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
2.15	Des programmes détaillés consacrés à l'hygiène doivent être établis et adaptés aux différents besoins de l'entreprise. Ils doivent comporter des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillage du personnel. Ces procédures doivent être comprises et observées de façon très stricte par toute personne appelée à pénétrer dans les zones de fabrication et de contrôle. Les programmes d'hygiène doivent être promus par la direction et discutés de façon approfondie au cours de séances de formation.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Procédure/Instructions d'habillage et déshabillage * Instructions d'hygiène en place * Formations sur les règles d'hygiène et d'habillage	
2.16	Tout membre du personnel doit subir une visite médicale lors de l'embauche. Il est de la responsabilité du fabricant de prévoir des instructions qui garantissent que tout état de santé pouvant avoir de l'importance pour la qualité des produits lui soit signalé. Après cette première visite médicale, d'autres visites devront être pratiquées en fonction du type de travail et de l'état de santé du personnel	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Tout nouvel recrú subit une visite médicale l'embauche * Tout le personnel subit visite médical annuelle * Visite hebdomadaire du médecin du travail	
2.17	Il convient de prendre les dispositions nécessaires en vue d'éviter qu'une personne souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant des plaies non recouvertes soit employée à la fabrication de médicaments.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Sensibilisation du personnel dans ce sens * Une instruction d'interdiction d'entrée des toute personne malade est affichée au niveau du SAS	
2.18	Toute personne pénétrant dans une zone de fabrication doit porter des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Port de blouse , pantalon, coiffe et surchausse obligatoire au niveau des zones de production * Port de sur blouse jetable au niveau des salles de fabrication	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

					* Port des sur manches pour la pesée et les agents de fabrication	
2.19	Dans les zones de production et de stockage, il doit être interdit de manger, de boire, de mâcher ou de fumer, ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, du tabac ou des médicaments personnels	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Sensibilisation du personnel dans ce sens * Instruction d'interdiction est affichée au niveau du SAS	
2.20	Le contact direct entre les mains de l'opérateur et les produits non protégés doit être évité, de même qu'avec les éléments du matériel qui entrent en contact avec les produits.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Port obligatoire des gants à chaque manipulation de produit ou équipement en contact avec le produit * Procédure en place stipulant le changement des gants toutes les 30 min au max	
2.21	Le personnel doit être invité à utiliser les lavabos mis à sa disposition.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Des lavabos sont prévus au niveau des vestiaires du personnel	
2.5	CONSULTANTS	Insuffisant	4%	Conformité de niveau 1 : Il est nécessaire de formaliser les activités		
2.23	Les consultants doivent posséder la formation initiale, la formation complémentaire et l'expérience nécessaires, ou en combinaison. Des enregistrements doivent être conservés indiquant le nom, l'adresse, les qualifications et le type de prestation réalisé par ces consultants.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Les consultants sont choisis sur la base de leurs CV et références	Absence d'enregistrement concernant les prestations des consultants
Chap 3 LOCAUX		Convaincant	83%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
3.1	GENERALITES	Convaincant	76%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
3.1	Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, ne présente qu'un risque minimal de contamination des matières et produits.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* La zone de production est une zone à atmosphère contrôlée * Contrôle de l'environnement de la production selon les exigences de la classe D des BPF	* Aucune analyse de risque documentée n'est en place pour évaluer le risque de contamination des MP et produits au niveau de la production et au niveau des magasins
3.2	Les locaux et les équipements doivent être entretenus soigneusement ; les réparations et l'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits. Les locaux doivent être nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Planning de MNT préventive en place * Procédure de MNT préventive par équipement * Procédure d'interventions maintenance en Production * Log book (check-list) de nettoyage par	* Pas d'analyse du risque engendré par les interventions MNT sur les produits

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

					salle * Procédure de validation de nettoyage des équipements	
3.3	L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter, directement ou indirectement, ni les médicaments durant leur fabrication et leur stockage, ni le bon fonctionnement du matériel.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* La luminosité est mesurée lors de la qualification d'installation des locaux * La T°, HR et DDP sont surveillées de façon journalière * Suivi de TRH et comptage particulière et microbiologique réalisés à fréquence définie pour surveiller la qualité de l'air soufflé	* Pas de fréquence définie pour la requalification des locaux (la requalification est faite suite aux changements)
3.4	Les locaux doivent être conçus et équipés et entretenus en vue d'empêcher au mieux l'entrée d'insectes et d'autres animaux.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Présence des insectoirs à l'entrée des zones donnant sur l'extérieurs * contrôle des rongeurs * Société agréée pour le contrôle des rongeurs et insectes intervenant à fréquence fixée	
3.5	Des mesures doivent être prises en vue d'empêcher l'entrée de personnes non autorisées.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Contrôle à l'entrée du site * Instruction d'interdiction d'entrée des personnes non autorisées	
3.2	LOCAUX DE PRODUCTION	Convaincant	77%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
3.6	La contamination croisée doit être évitée pour tous les produits par une conception et une utilisation appropriées des installations de fabrication. Les mesures pour prévenir la contamination croisée doivent être proportionnées aux risques. Les principes de gestion du risque qualité doivent être utilisés pour évaluer et contrôler les risques.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.		* Les locaux étant anciennement construits, absence de qualification de conception en place * Absence d'analyse de risque qualité documentée
3.7	Les locaux doivent, de préférence, être disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon les niveaux de propreté requise.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Flux définis et affichés au niveau des plans	
3.8	Les locaux de fabrication et de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un rangement ordonné et l'éviction de la contamination croisée.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.		
3.9	Les surface des locaux de fabrication et conditionnement laire doivent être lisses, exemptes de fissures , elles doivent permettre un nettoyage aisé et efficace et, si nécessaire, la désinfection	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les surface des locaux de fabrication et conditionnement sont lisses * Une procédure de nettoyage des locaux en place	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

3.10	Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements devraient être conçus et situés de façon à éviter la création de recoins difficiles à nettoyer.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Les Luminaires et les conduites de ventilation sont encastrés au niveau des murs et plafonds	
3.11	Les canalisations d'évacuation doivent être de taille convenable et être munies de siphons anti-retour.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Des siphons anti-retour sont en place	
3.12	Les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, humidité et, le cas échéant, filtration)	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Trois centrales de traitement d'air menus de filtre HEPA sont en place par étage: maîtrise de la T°, HR, DDP, de la contamination particulaire et microbiologique	
3.13	La pesée des matières premières doit normalement s'effectuer dans une salle de pesées distincte et conçue à cet effet.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Présence d'une salle de pesée dédiée avec 2 sas an amont (SAS matières et SAS personnel) * La pesée se fait sous flux laminaire	
3.14	Aux endroits où de la poussière est libérée (par exemple lors de l'échantillonnage, de la pesée, du mélange, de la fabrication et du conditionnement de formes sèches), il convient de prendre des dispositions spécifiques pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Une cascade de pression est en place pour éviter la contamination croisée * La DDP est contrôlée journalièrement et avant chaque lancement * Comptage particulaire périodique * Un système de filtration d'air est en place * Port de vêtement protecteurs pour la fabrication * Nettoyage inter-lot des équipements et locaux	* Bien qu'il existe des mesures pour éviter les contaminations croisées, ceci n'est pas basé sur une analyse de risque
3.15	Les locaux de conditionnement des médicaments doivent avoir été conçus de façon à éviter les risques de confusion ou de contamination.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Mesures procédurales: vide de ligne après chaque produit * Un seul produit par salle	
3.16	Les zones de conditionnement doivent être bien éclairées, particulièrement lorsque des contrôles visuels sont effectués sur la ligne de conditionnement	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Le niveau d'éclairage est contrôlé lors de la qualification des locaux * Pas de fréquence pour la qualification des locaux	
3.17	Les contrôles en cours de fabrication peuvent se faire en zone de production s'ils n'introduisent pas de risque pour les médicaments.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Présence d'une salle dédiée aux contrôles en cours au niveau de la production	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

3.3	ZONES DE STOCKAGE	Convaincant	81%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités	
3.18	Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Présence de zone dédiée pour chaque catégorie de produit (MP, AC et PF) avec séparation selon leurs statut (produits en quarantaine, libérés, refusés) * Présence de zone de stockage du semi fini au niveau de la production
3.19	Les zones de stockage doivent être conçues et adaptées en vue d'assurer de bonnes conditions de stockage. En particulier, elles doivent être propres et sèches et maintenues dans des limites acceptables de température. Les conditions spéciales de stockage éventuellement requises (par exemple température, humidité) doivent être respectées, mesurées et contrôlées	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* La fréquence et la méthode de nettoyage sont fixées au niveau de la procédure de nettoyage des magasins * Un suivi de T° et HR est effectué de façon journalière * Une liste des MP nécessitant des conditions particulières est en place
3.20	Les zones de réception et de distribution doivent permettre la protection des produits contre les intempéries. Les zones de réception doivent être conçues et équipées de façon à permettre si nécessaire le nettoyage des produits, avant leur stockage	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Présence de préhaut au niveau des zones de réception des MP et PF * Aspiration des poussières et nettoyage de fûts à réception
3.21	Lorsqu'une zone distincte est réservée à la quarantaine, elle doit être clairement identifiée et son accès doit être réservé au personnel autorisé. Tout autre système remplaçant cette quarantaine physique doit procurer un même niveau de sécurité.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Une zone dédiée à la quarantaine clairement identifiée est définie. * Quarantaine informatique aussi
3.22	Normalement, le prélèvement des échantillons des matières premières doit être effectué dans une zone séparée. Si celui-ci est effectué dans la zone de stockage, il doit être réalisé de façon à éviter toute contamination ou contamination croisée.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Deux box de prélèvements MP et AC sont en place pour l'échantillonnage
3.23	Une zone distincte doit être est -elle réservée au stockage des matières et produits refusés, rappelés ou retournés.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Une zone grillagée est définie pour le stockage des produits refusés, rappelés ou retournés
3.24	Les matières ou produits hautement actifs doivent être stockés dans des locaux sûrs et sécurisés	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les produits inflammables sont stockés dans un local dédié * Les produits toxiques sont stockés dans une zone grillagée * Les Stupéfiants sont stockés dans une armoire fermant à clef

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

3.25	Les articles de conditionnement imprimés sont des éléments critiques pour la conformité des médicaments et une attention particulière doit être portée à leur stockage en lieu sûr et sécurisé.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Une zone dédiée grillagée est en place pour le stockage des étuis, notices et étiquettes (AC pré-imprimés) * L'accès aux magasins est contrôlé et interdit aux personnes non autorisées	* Les tubes pré-imprimés ne sont pas stockés dans cette zone
3.4	ZONES DE CONTRÔLE DE LA QUALITE	Convaincant	80%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
3.26	Les laboratoires de contrôle doivent normalement être séparés des zones de production. Ceci est particulièrement important pour les laboratoires de contrôle des produits biologiques, microbiologiques et des radio-isotopes, qui devraient également être séparés les uns des autres.	Vrai	100%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Le labo de contrôle est séparé de la zone de production * Un labo dédié aux contrôles microbiologiques est en place.	
3.27	Les laboratoires de contrôle doivent être conçus en vue de leur usage. Ils doivent être suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Une zone de stockage convenable doit être prévue pour les échantillons et les dossiers	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Des armoires de stockage des échantillons sont en place * Stockage des dossiers dans une armoire dédiée	
3.28	Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaires pour protéger des appareils sensibles, des vibrations, des interférences électriques ou de l'humidité par exemple	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Des tables anti vibrations sont prévues pour les balances * Une salle à part est dédiée aux systèmes chromatographiques	
3.5	ZONES ANNEXES	Convaincant	100%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
3.30	Les zones de repos et de restaurations doivent être séparées des autres zones	Vrai	100%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Une cantine séparée des autres zones est en place	
3.31	Les vestiaires et les sanitaires disponibles en nombre suffisants et séparés des zones de production ou de stockage.	Vrai	100%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Des vestiaires et des sanitaires sont disponibles en nombre suffisants	
3.32	Les ateliers d'entretien doivent être autant que possible isolés des zones de production. Lorsque des pièces détachées et des outils sont conservés dans une zone de production, ils doivent être rangés dans des locaux ou armoires réservés à cet effet.	Vrai	100%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les ateliers de maintenance sont à part * Les outils conservés dans la zone de production, sont rangés dans une zone réservée à cet effet.	
3.6	MATÉRIEL	Convaincant	83%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
3.34	Le matériel de fabrication doit être conçu, installé et entretenu en fonction de sa destination.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière	* Tout équipement subit une QI, QO et QP * Un planning de maintenance préventive est en place	* Absence de qualification de conception pour les anciens équipements vu

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

				assez convaincante.		qu'il s'agit d'une nouvelle exigence
3.35	Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour les produits.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Une procédure d'intervention MNT au niveau de la production est en place	* Absence d'analyse de risque
3.36	Le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées et rangé dans un endroit propre et sec.	Vrai	100%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Une procédure de nettoyage est définie par équipement * Une zone dédiée au stockage du matériel propre est définie	* Absence de qualification de conception pour les anciens équipements vu qu'il s'agit d'une nouvelle exigence
3.37	Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Validation de nettoyage des traces des détergents utilisés	
3.38	Le matériel doit être installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Le matériel est qualifié, entretenu et nettoyé selon des procédures définies * Tout matériel est identifié, sa date de prochain entretien est affichée * Qualification d'installation des équipements	
3.39	Le matériel de production ne doit présenter aucun risque pour les produits. Les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés, dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Tout les équipements de production sont en Inox 316L * Les joints en contact avec le produit sont alimentaires	
3.40	La portée des balances et le matériel de mesure est-elle appropriée aux opérations de production et de contrôle.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	La portée de chaque balance est indiquée au niveau des procédures	
3.41	Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doit être étalonné et vérifié à intervalles définis et par des méthodes appropriées. Les comptes rendus de ces contrôles doivent être conservés.	Vrai	100%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Un planning de vérification et étalonnage métrologiques est en place * Des rapports de vérification (ENR) sont édités, approuvés et classés	
3.42	Les canalisations fixes doivent être clairement étiquetées pour indiquer leur contenu et, le cas échéant, le sens du courant.	Vrai	100%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Le sens des fluides est indiqué	
3.43	Les canalisations d'eau distillée ou désionisée et, lorsque cela s'avère nécessaire, les autres conduites d'eau doivent être désinfectées conformément à des procédures écrites; celles-ci	Vrai	100%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière	* Procédure de désinfection des stations d'eau en place * La fréquence de désinfection est fixée	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

	doivent préciser les seuils d'action en matière de contamination microbienne ainsi que les mesures à prendre.			assez convaincante.	au niveau de la procédure * Des seuils d'alerte et d'action sont définis	
3.44	Le matériel défectueux doit si possible, être retiré des zones de production et de contrôle ou au moins clairement étiqueté en tant que tel.	Vrai	100%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Toute anomalie au niveau du matériel est traitée selon la procédure de gestion des non-conformités * Le matériel défectueux est étiqueté en panne et retiré	
Chap 4	DOCUMENTATION	Convaincant	74%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
4.1	CREATION ET CONTROLE DE LA DOCUMENTATION	Convaincant	67%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
4.1	* Tous les types de documents doivent être définis et respectés * Des contrôles appropriés doivent aussi être mis en place pour garantir l'intégrité des enregistrements pendant toute leur durée d'archivage * Des contrôles appropriés pour les documents électroniques, doivent être mis en œuvre	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Une procédure de gestion documentaire est en place: la liste de documents ainsi que leurs circuit sont définis * Procédure d'archivage des documents en place * Zone d'archivage des documents avec accès limité * L'accès aux documents électroniques est contrôlé par un système de gestion des accès	* La reproduction des documents est possible à partir des copies diffusées ou à partir du Qualiproxl
4.2	Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent être en conformité avec les parties pertinentes des dossiers de spécifications des produits, les dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché (AMM), selon le cas.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Procédure de gestion documentaire en place : circuit de création, d'approbation et de diffusion définis * La fréquence de revue est définie pour les procédures	* Absence de fréquence de revue des documents autres que les procédures
4.2	La reproduction des documents de travail à partir des documents maîtres ne doit pas permettre l'introduction d'une quelconque erreur au cours du processus de reproduction	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les documents maîtres sont stockés et gérés par l'AQ * La reproduction des documents à partir des documents maîtres est faite par l'AQ	* La reproduction des documents est possible à partir des copies diffusées ou à partir du Qualiproxl
4.3	Les documents contenant des instructions doivent être approuvés, signés et datés par les personnes appropriées et autorisées. Le contenu des documents ne doit pas être ambigu et doit être identifiable de façon unique. La date de prise d'effet doit être définie	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Toute instruction est approuvée, signée et datée avant sa mise en application	
4.4	Les documents contenant des instructions doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier. Le style et la langue des documents doivent correspondre à l'usage prévu. Les procédures, les instructions de travail et les méthodes doivent être écrites dans un style obligatoirement	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les documents sont adaptés à leur usage * Révision en cours des procédures sous forme de logigramme	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

	directif.					
4.5	Les documents inclus dans le système de gestion de la qualité doivent être régulièrement révisés et tenus à jour.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	Une fréquence de révision est fixée pour les procédures	Uniquement les procédures sont revues
4.6	Les documents ne doivent pas être manuscrits ; toutefois, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, l'espace qui leur est réservé doit être suffisant.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Pas de documents manuscrits mis à part les enregistrements	
4.2	BONNES PRATIQUES	Convaincant	70%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
4.7	Les saisies manuscrites doivent être faites de manière claire, lisible et indélébile.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Sensibilisation faite dans ce sens lors des formations * Uniquement l'utilisation de stylo bleu est promu, les crayons et les blancs sont interdits	
4.8	Les enregistrements doivent être effectués ou finalisés au moment où chaque action est réalisée, de telle sorte que toutes les opérations significatives concernant la fabrication des médicaments puissent être tracées.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Sensibilisation faite dans ce sens lors des formations	
4.9	Toute correction apportée à un document doit être signée et datée ; la correction devant permettre la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Sensibilisation faite dans ce sens lors des formations	
4.3	ARCHIVAGE DES DOCUMENTS	Convaincant	66%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
4.10	Chaque enregistrement doit être clairement défini au regard de l'opération de fabrication à laquelle il se rapporte et à sa localisation. Des contrôles sécurisés doivent être mis en place – et validés s'il y a lieu – afin de s'assurer de l'intégrité des enregistrements pendant toute leur durée d'archivage	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les ENR sont gérés par l'AQ * Les ENR sont archivés dans une zone dédiée, fermant à clef et à accès limité	
4.11	Les dossiers de lots doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot correspondant, ou au moins cinq ans après la certification du lot par la personne qualifiée	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	La durée de conservation des DL est fixée à 6 ans (la plus grande validité étant de 5 ans)	
4.12	Les documents essentiels contenant des données brutes (par exemple relatives à la validation ou à la stabilité des produits) doivent être archivés tant que l'AMM reste valide. Si remplacement de ces documents, une justification de ce retrait doit être documentée, et ces documents doivent être	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Les données brutes sont conservées au niveau des cahiers des techniciens qui sont conservés pendant 6ans	* Les données brutes (DL/cahier de techniciens..) relatifs à la validation ou stabilité ne sont pas conservées tout

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

	conservés au moins pendant une durée couvrant celle de l'ensemble des lots libérés sur la base de cette validation.					au long de la validité de l'AMM
4.3	SPECIFICATIONS	Convaincant	65%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
4.13	Des spécifications, dûment approuvées et datées, doivent être établies pour les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Des spécifications sont définies pour chaque MP, AC ou PF * Toutes les spécifications sont approuvées et datées	
4.14	<u>Spécifications pour les matières premières et les articles de conditionnement :</u> a) leur description, y compris : - le nom utilisé dans l'établissement et le numéro de code interne ; - la référence, le cas échéant, à une monographie de la pharmacopée ; - le nom des fournisseurs agréés et, si possible, celui du fabricant original des composants ; - un spécimen des articles de conditionnement imprimés ; b) les instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ; c) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ; d) les conditions et précautions de stockage ; e) la durée maximale de stockage avant recontrôle.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	Les spécifications MP présentent les indications suivantes : - le nom et le numéro de code interne - le nom des fournisseurs - un spécimen des articles de conditionnement imprimés - les instructions pour le contrôle - les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation - les conditions et précautions de stockage - la durée maximale de stockage avant recontrôle.	* L'indication du nom du fabricant n'est pas prévue au niveau des techniques * La référence de la monographie pharmacopée n'est pas toujours indiquée * La référence aux instructions d'échantillonnage n'est pas indiquée
4.15	<u>Spécifications pour les produits intermédiaires et vrac:</u> Des spécifications doivent être établies pour les opérations critiques ou bien s'ils sont achetés ou destinés distribués. Ces spécifications doivent être comparables, selon le cas, à celles des matières premières ou des produits finis.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les spécifications pour les produits intermédiaires sont indiqués au niveau des dossiers de lot de chaque produit	
4.16	<u>Spécifications pour les produits finis</u> a) le nom désignant le produit et, le cas échéant, à son numéro de code interne ; b) la formule ; c) une description de la forme pharmaceutique et des particularités du conditionnement ; d) des instructions d'échantillonnage et de contrôle ; e) les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ; f) les conditions de stockage et, le cas échéant, à toute précaution particulière de manipulation ; g) la date de péremption.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	Les spécifications PF contiennent: - le nom, le code interne ; - la formule ; - les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ; - la date de péremption.	Absence des éléments suivants des spécifications PF: * Description de la forme pharmaceutique et des particularités du conditionnement * Les instructions d'échantillonnage * Les conditions de stockage

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

4.4	FORMULES ET INSTRUCTIONS DE FABRICATION	Convaincant	87%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités	
4.17	La formule de fabrication et des instructions de fabrication approuvées et écrites doivent exister pour chaque produit et pour chaque taille de lot à fabriquer.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* un dossier approuvé est en place pour chaque produit et pour chaque taille de lot
4.17	<u>La formule de fabrication doit comporter :</u> a) le nom du produit et la référence aux spécifications correspondantes b) une description de la forme pharmaceutique, le dosage du produit et la taille du lot c) une liste de toutes les matières premières avec les quantités d) le rendement final attendu, avec les limites d'acceptation, et les rendements intermédiaires pertinents	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	La formule de fabrication comporte: a) le nom du produit b) la forme pharmaceutique, le dosage du produit et la taille du lot c) une liste de toutes les matières premières avec les quantités d) le rendement final attendu, avec les limites d'acceptation, et les rendements intermédiaires pertinents * Absence de la référence aux spécifications au niveau de la formule
4.18	<u>Les instructions de fabrication doivent comporter :</u> a) le lieu de fabrication et les principaux équipements à utiliser b) les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service des équipements critiques (par exemple, pour le nettoyage, l'assemblage, l'étalonnage,) ; c) Vide de ligne d) les instructions détaillées pour chaque étape de la fabrication e) les instructions pour tous contrôles en cours de fabrication ainsi que les valeurs limites ; f) lorsque cela s'avère nécessaire, les exigences concernant le stockage des produits en vrac g) toute précaution particulière à observer.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Des procédures sont en place pour les méthodes d'utilisation des équipements sans y faire référence au niveau des DL. Ces procédures sont présentes sur le lieu de travail les méthodes à utiliser pour la mise en service des équipements critiques ne sont pas indiquées au niveau des instructions de fabrication;
4.19	Des instructions de conditionnement approuvées doivent exister pour chaque produit, chaque type et chaque taille de conditionnement.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Toutes les instructions de conditionnement sont approuvées et ceci pour chaque produit, chaque type et chaque taille de conditionnement.

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

4.19	<u>instructions de conditionnement :</u> a) le nom du produit, y compris le numéro de lot b) la description de sa forme pharmaceutique et le dosage ; c) la présentation exprimée en termes de nombre d'unités, ou de poids ou de volume d) une liste complète de tous les articles de conditionnement avec leurs quantités, formats et types, ainsi que le code ou numéro de référence e) une reproduction des articles de conditionnement imprimés pertinents, f) vide de ligne g) les précautions particulières à observer, examen préalable au démarrage h) une description des opérations de conditionnement, i) les détails des contrôles en cours de fabrication avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Toutes les mentions nécessaires sont prévues	
4.20	Un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit contenir les informations suivantes: a) le nom et le numéro de lot du produit ; b) les dates et heures de début, de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la production ; c) les initiales de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques de toute personne ayant vérifiée ces opérations ; d) le numéro de lot les quantités de chaque matière première e) toute opération de fabrication et les principaux équipements utilisés f) un relevé des contrôles en cours de fabrication, les initiales de(s) la personne(s) les ayant réalisés et les résultats obtenus ; g) le rendement obtenu à différentes étapes intermédiaires clé h) des notes détaillées portant sur tout problème particulier, et une autorisation signée pour chaque déviation i) l'approbation par la personne responsable des opérations de fabrication.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Toutes les mentions nécessaires sont prévues	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

4.21	Un dossier de conditionnement du lot doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Il doit contenir les informations suivantes : a) le nom et le numéro de lot du produit ; b) les dates et heures des opérations de conditionnement ; c) l'identification (initiales) de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques et le nom de toute personne ayant vérifiée ces opérations ; d) les enregistrements des vérifications , y compris les résultats des contrôles en cours e) les informations sur les opérations réalisées, y compris les références aux équipements utilisées f) si possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés, g) des notes détaillées portant sur tout problème avec une autorisation signée pour chaque déviation h) les quantités et le numéro de référence de tous les articles de conditionnement imprimés ainsi que des produits vrac fournis, utilisés, avec le bilan comparatif. i) l'approbation par la personne responsable des opérations de conditionnement.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Toutes les mentions nécessaires sont prévues	
4.5	PROCEDURES ET ENREGISTREMENTS	Convaincant	89%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
4.22	La réception de chaque matière première (dont les produits vrac, intermédiaires et finis) et des articles de conditionnement primaire, extérieur ou imprimé doit faire l'objet d'une procédure et d'enregistrement écrits à réception pour chaque livraison.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Une procédure de réception MP, AC et PF en place * Les réception sont enregistrées au niveau d'un bon de réception * Un check-list de réception est rempli * Toute les réceptions sont enregistrés au niveau de l'ERP	
4.23	Les enregistrements de réception doivent comporter : a) le nom du produit inscrit sur le bon de livraison et les récipients; b) le nom donné dans l'établissement (si différent de a) et son code ; c) la date de réception ; d) le nom du fournisseur et le nom du fabricant ; e) le numéro de lot du fabricant ou le numéro de référence ; f) la quantité totale et le nombre de récipients reçus ; g) le numéro de lot attribué après la réception ; h) tout autre commentaire pertinent.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Le bon de réception comporte: * le nom du produit donné dans l'établissement et son code ; * la date de réception ; * le nom du fournisseur et le nom du fabricant ; * le numéro de lot du fournisseur * la quantité totale et le nombre de récipients reçus ; * le numéro de lot attribué après la réception ;	* Pas d'indication, au niveau du bon de réception, du nom du produit inscrit sur le bon de livraison et les récipients s'il est différent de celui en interne

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

4.24	L'étiquetage interne, la quarantaine, le stockage des matières premières, des articles de conditionnement et des autres produits doivent faire l'objet de procédures écrites.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Procédure de réception: étiquetage interne et mise en quarantaine * Procédure de flux et stockage au niveau des magasins * Plan de flux et zoning affichés	
4.25	Des procédures écrites d'échantillonnage doivent être établies et comporter des indications sur les méthodes et le matériel à utiliser, sur les quantités à prélever et sur toutes précautions éventuelles à observer en vue d'éviter la contamination du produit ou toute détérioration de sa qualité.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Procédure générale d'échantillonnage des MP et AC * L'échantillonnage se fait au niveau d'un box muni d'un système de traitement d'air * Une liste des matières avec les quantités à prélever est définie * Une liste des MP sensibles est définie * Instruction d'habillage au niveau du box de prélèvement	
4.26	Des procédures écrites doivent être établies pour le contrôle des produits aux différentes étapes de fabrication, détaillant les méthodes et le matériel à utiliser. Les contrôles réalisés doivent être enregistrés.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	- Une procédure est définie pour chaque type de produit - Les contrôles sont enregistrés au niveau du DL	
4.27	Des procédures écrites pour l'acceptation et le refus MP, AC et PF. Tous les enregistrements doivent être mis à la disposition de la personne qualifiée pour la libération. Un système doit être mis en place pour indiquer les observations particulières et toute modification de données critiques	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Procédure d'acceptation et refus des MP, AC et PF en place * Une revue des dossiers de production et contrôle par l'AQ avant la libération * Un check liste de vérification est rempli avant libération	
4.28	Des enregistrements doivent être maintenus en ce qui concerne la distribution de chaque lot de produit, et ce, afin d'en faciliter le rappel si nécessaire	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Des fiches de stock du PF (mouvement du stock avec sa destination) sont gérées informatiquement par l'ERP	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

4.29	Des politiques, procédures, des protocoles et des rapports écrits, ainsi que, les enregistrements des actions décidées ou des conclusions doivent être établis pour : 1- les validations et qualifications des procédés, des équipements et des systèmes ; 2- le montage des appareils et leur étalonnage ; 3- les transferts de technologie ; 4 - l'entretien, le nettoyage et la désinfection ; 5- les questions de personnel, y compris les listes de signatures, la formation aux BPF et aux questions techniques, l'habillement et l'hygiène et la vérification de l'efficacité de la formation ; 6- la surveillance de l'environnement ; 7- la lutte contre les nuisibles ; 8 - les réclamations ; - les rappels ; - les retours ; 9 - la maîtrise des changements ; 10 - les investigations des déviations et des non conformités ; 11- les audits qualité interne / conformité aux BPF ; 12- le cas échéant, les résumés de données (par exemple, la revue qualité produit) ; 13- les audits des fournisseurs.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Protocoles et rapports de validation des procédés * Protocoles et rapport de qualification des équipements * Protocoles et rapport de validation des systèmes informatisés * Procédure d'utilisation par équipement * Enregistrements de vérification et étalonnage métrologique * Protocoles et rapports de transfert de technologie * Procédure de MNT préventive par équipement * Procédure de nettoyage pour chaque équipement * Procédure de formation du personnel en place * Evaluation de l'efficacité des formation gérée par qualiproxl * Liste de signature * Procédure contrôle de l'environnement Prod, CQ et magasin * Enregistrement des suivi journaliers de T° et HR * Rapport de contrôle périodique de l'environnement de production * Procédure de lutte contre les nuisible * Rapport du sous-traitant concernant la lutte contre les nuisibles * Procédures des réclamations, retour * Procédure de gestion des changements + Formulaire type * Procédure des gestion des anomalies et déviations * Procédure d'audit interne * Procédure revue annuelle produit * Procédure d'audit fournisseurs	
4.30	Des modes d'emploi clairs doivent être disponibles pour les équipements de fabrication et de contrôle principaux.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Une procédure d'utilisation pour chaque équipement	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

4.31	Les équipements principaux doivent être accompagnés d'un cahier de route mentionnant, par ordre chronologique, et selon les cas, l'utilisation qui en est faite, les opérations d'étalonnage, d'entretien, de nettoyage ou de réparation avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Log book de MNT et réparation par équipement * Log book de nettoyage par équipement * Suivi de fabrication par équipement	
4.32	Une liste des documents inclus dans le système de gestion de la qualité doit être maintenue à jour.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Listing AQ en place	
Chap 5 PRODUCTION		Conforme	91%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		
5.1	GENERALITES	Conforme	90%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		
5.1	La production doit être menée et surveillée par des personnes compétentes.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	La production est menée et surveillée par le pharmacien production	
5.2	Toutes les manutentions de produits, à l'occasion de la réception et de la quarantaine, de l'échantillonnage, du stockage, de l'étiquetage, de la fourniture aux ateliers, des opérations de production, du conditionnement et de la distribution doivent être effectuées conformément à des procédures et à des instructions écrites et, si nécessaire, enregistrées.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Procédure de réception, de stockage et d'étiquetage * Procédure d'échantillonnage * Procédure de livraison aux ateliers de production * Procédure de transfert interzone * Dossier de lot DL de production * DL de conditionnement * Procédure de commande, livraison et gestion des produits finis	
5.3	La conformité du bon de fourniture à la commande doit être contrôlée à chaque livraison. Les récipients doivent être nettoyés si nécessaire et étiquetés conformément aux instructions	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Procédure de réception en place * Contrôle du bon de livraison à chaque réception * Un check-list de réception est remplie à réception * Etiquetage "Produit en quarantaine" suite à la réception	* Le dépoussiérage des récipients à réception n'est pas tracé
5.4	Les récipients endommagés ou tout autre incident qui pourrait porter atteinte à la qualité d'un produit doivent être détectés, notés et signalés au contrôle de la qualité.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Procédure de gestion des anomalies: un constat est émis pour chaque incident	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

5.5	Les produits réceptionnés et les produits finis doivent être mis en quarantaine, physiquement ou administrativement, immédiatement après leur réception ou leur fabrication et jusqu'à leur libération en vue de leur usage ou de leur distribution.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Quarantaine physique via étiquetage et stockage dans une zone dédiée à cet effet * Quarantaine informatique au niveau de l'ERP	
5.6	Les produits intermédiaires et vrac achetés en tant que tels doivent être traités lors de leur réception comme des matières premières.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	La procédure de réception en place est applicable à ces produits	
5.7	Tous les produits doivent être stockés dans les conditions appropriées établies par le fabricant et de façon ordonnée en vue de permettre une séparation des lots et une rotation des stocks.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* La T° et HR sont surveillées quotidiennement * Une liste des produits nécessitant des conditions spéciales de stockage est établie * Le stock est géré selon la règle FEFO * Un système de gestion des emplacements MP en place	* Absence de cartographie de T° établie * Pas de gestion des emplacements pour les AC et PF
5.8	Dans les opérations de production où cela justifie, les rendements doivent être contrôlés et les bilans comparatifs effectués pour s'assurer qu'il n'y a pas d'écart supérieur aux limites acceptables	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Rendement final et intermédiaires fixés au niveau des DL de chaque produit * Réconciliation et calcul de freinte MP et AC, un formulaire est rempli pour chaque dépassement des normes en vue de déterminer la cause	
5.9	Des produits différents ne doivent pas faire l'objet d'opérations de fabrication simultanées ou consécutives dans le même local, à moins qu'il n'y ait aucun risque de mélange ou de contamination	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Interdiction de fabriquer deux produits dans le même local de façon simultanée * Vide de salle après chaque produit (Vérification de l'absence de tout ce qui relatif au produit précédent) * Nettoyage complet entre deux produits différents	
5.10	A chaque étape de la production, les produits doivent être protégés des contaminations microbiennes et autres.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les produits sont manipulés dans une zone à atmosphère contrôlée * Un système de traitement d'air avec filtres HEPA dédié à la production * Nettoyage des locaux et équipements selon des procédures établies * Utilisation des gants lors de la manipulation * Port de vêtements protecteurs appropriés * Contrôle régulier de la qualité de l'air et	* Pas d'analyse de risque documentée pour évaluer le degré de maîtrise de la contamination

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

					des surfaces * Protection des MP dans des doubles sacs en polyéthylène	
5.11	Lorsque des substances ou des produits secs sont utilisés, des précautions particulières doivent être prises en vue d'éviter la production et la dissémination de poussières. Ceci s'applique particulièrement à la manipulation de produits hautement actifs ou sensibilisants	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Système de traitement d'air avec un taux de renouvellement horaire maîtrisé * Cascade de pression entre les salles pour éviter la dissémination des poussières * Port de vêtements protecteurs dans les salles de fabrication	
5.12	A tout moment de la production, tous les produits, les récipients contenant du vrac, le matériel le plus important et , le cas échéant, les locaux utilisés, doivent être étiquetés ou identifiés par tout autre moyen en indiquant le nom du produit fabriqué, son dosage, si nécessaire et le numéro de lot. S'il y a lieu, le stade de production doit également être mentionné	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Toutes MP et AC portent une étiquette d'identification (désignation, code, validité, statut...) * Les SF sont identifiés par des fiches palette (produit, lot et stade...) * Tout matériel est identifié (nom, code, date du dernier entretien et date du prochain entretien) * Les locaux sont identifiés (nom du produit, N° de lot, état de propreté)	
5.13	Les étiquettes apposées sur les récipients, le matériel et les locaux doivent être claires, sans ambiguïté et sous la présentation propre de l'établissement. Outre les indications portées sur les étiquettes, il est souvent utile d'utiliser des couleurs pour indiquer le statut du produit (par exemple en quarantaine, accepté, refusé propre,	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Différentes couleurs sont utilisées: couleur jaune pour le statut quarantaine, couleur verte pour le statut accepté, couleur rouge pour le statut refusé, couleur bleu pour le prélèvement	
5.14	La bonne exécution des connexions entre les conduites et les autres appareils utilisés pour transporter certains produits d'une zone à l'autre doit être contrôlée.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Non applicable	
5.15	Tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures doit être évité dans la mesure du possible. En cas d'écart, celui-ci doit éventuellement faire l'objet d'une dérogation écrite par une personne compétente. Le département du contrôle de la qualité doit être impliqué si nécessaire	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Tout écart est géré par une déviation approuvée par l'AQ	
5.16	L'accès aux zones de fabrication doit être limité au personnel autorisé.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Contrôle d'identité à l'entrée * Instruction d'interdiction d'accès aux personnes non autorisées	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

5.2	PREVENTION DES CONTAMINATIONS CROISEES PENDANT LA PRODUCTION	Convaincant	78%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités	
5.17	Normalement, la production de produits non médicamenteux doit être évitée dans les locaux et avec le matériel destiné à la production de médicaments, toutefois, dans les cas justifiés, elle pourrait être autorisée sous réserve que des mesures contre la contamination croisée avec les médicaments détaillés ci-après et au Chapitre 3 soient appliquées. La production et/ou le stockage de produits toxiques, tels que les pesticides (sauf lorsqu'ils sont utilisés pour la fabrication de médicaments) et les herbicides, ne doit pas être autorisée dans les zones destinées à la fabrication et/ou au stockage de médicaments	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Pas de produits toxiques fabriqués * Fabrication des produits parapharmaceutique au RDC dans des équipements dédiés
5.18	La contamination d'une matière première ou d'un produit par une autre matière ou produit doit être évitée. Ce risque de contamination croisée accidentelle dû à la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols, matériel ou organismes génétiques issus de substances actives, ou d'autres matières premières ou de produits en cours de fabrication, ou encore de résidus présents sur les équipements ou les vêtements des opérateurs, doit être évalué. L'importance de ce risque varie en fonction de la nature du contaminant et de celle du produit contaminé. Les produits pour lesquels la contamination croisée revêt probablement une importance majeure sont les médicaments injectables et les médicaments administrés pendant une longue période. Toutefois, la contamination de tous les produits constitue un risque pour la sécurité des patients, en fonction de sa nature et son étendue.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	La contamination est maitrisée par les moyens suivants: * Vide de salle après chaque produit * Un système de traitement d'air avec contrôle régulier de sa qualité particulaire et microbiologique * Cascade de pression des salles pour éviter la dissémination des poussières * Les Flux MP/AC/PF et personnel sont définis * Nettoyage des locaux et des équipements selon des procédures prédéfinies * Validation de nettoyage des équipements * Port de vêtements protecteurs pour la production * Séparation des locaux de fabrication de ceux de conditionnement II aire * Contrôle à fréquence définie des vêtements des opérateurs et des gants * Absence d'analyse de risque documentée * La validation de nettoyage des équipements selon les nouvelles exigences n'est pas achevée
5.19	La contamination croisée doit être évitée en portant une attention toute particulière à la conception des locaux et des équipements, tels que décrits au Chapitre 3. Ceci doit être appuyé par la conception du procédé et par la mise en œuvre de mesures techniques ou organisationnelles adéquates, y compris des procédés de nettoyage efficaces et reproductibles permettant de contrôler le risque de contamination croisée	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Procédures de nettoyage définies pour chaque équipement et pour chaque local * Validation de nettoyage des équipements * Vide de ligne après chaque produit * Absence d'analyse de risque documentée * La validation de nettoyage des équipements selon les nouvelles exigences n'est pas achevée * Pas de qualification de

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

						conception vu que les locaux sont anciens (nouvelle exigence)
5.20	Un processus de gestion du risque qualité, comprenant une évaluation de l'activité et de la toxicologie, doit être utilisé afin d'évaluer et contrôler les risques de contamination croisée des produits fabriqués. Des facteurs tels que la conception et l'utilisation des installations/équipements, le flux personnel et matériel, les contrôles microbiologiques, les caractéristiques physico-chimiques de la substance active, les caractéristiques des procédés, les procédés de nettoyage et les capacités analytiques au regard des seuils établis lors de l'évaluation des produits, doivent également être pris en compte. Les résultats du processus de gestion du risque qualité doivent constituer le point de départ permettant de déterminer dans quelle mesure les locaux et équipements doivent être dédiés à un produit ou à une famille de produits donné(e). Cela peut entraîner l'utilisation dédiée de certaines pièces d'équipement en contact avec les produits, voire l'utilisation d'installations de fabrication entièrement dédiées. Les activités de fabrication pourront être confinées dans une zone de production autonome au sein d'une installation multi produits dans des cas justifiés	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Procédure d'utilisation et de nettoyage par équipement et par local * Qualification des équipements de production * Plan des Flux MP, AC, PSF et PF définis * Contrôle microbiologique de l'air et des surfaces à fréquence définie * Contrôle microbiologique de chaque PF fabriqué * Spécification pour chaque matière et PF * Process définis pour chaque produit * Validation du process par produit * Validation de nettoyage des équipements * Méthode analytique définies pour chaque PF * Validation des méthodes analytiques	* Absence d'évaluation du risque documentée * Les locaux étant anciens d'où l'absence de qualification de conception * La revalidation de nettoyage des équipements selon les nouvelles exigences n'est pas achevée * Certaines anciennes méthodes ne sont pas validées, la validation n'était pas une exigence du MSP auparavant

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

5.21	Mesures techniques pour maîtriser le risque peuvent inclure: i. Installation de fabrication dédiée (locaux et équipements) ; ii. Zones de production confinées équipées de leur propre matériel de fabrication et de leur propre système de traitement d'air (CTA). Il peut également s'avérer nécessaire de séparer certaines utilités de celles utilisées dans d'autres zones ; iii. Conception des procédés de fabrication, des locaux et des équipements de nature à minimiser les risques de contamination croisée au cours des phases de fabrication, maintenance et nettoyage ; iv. Utilisation de « systèmes clos » pour la fabrication et le transfert matériel/produit entre équipements ; v. Recours à des systèmes de barrières physiques, notamment des isolateurs, en tant que mesures de confinement ; vi. Elimination contrôlée des poussières à proximité de la source de contamination, par exemple via une extraction localisée ; vii. Equipement dédié, pièces en contact avec les produits dédiés ou éléments difficiles à nettoyer (par exemple, les filtres) dédiés et outils de maintenance dédiés ; viii. Utilisation de technologies à usage unique; ix. Utilisation d'équipements conçus pour leur facilité de nettoyage ; x. Utilisation appropriée de sas et de cascades de pression afin de confiner toute contamination potentielle aéroportée dans une zone donnée ; xi. Minimisation du risque de contamination causée par recirculation ou entrée d'air non traité ou insuffisamment traité ; xii. Utilisation de systèmes de nettoyage automatiques en place, dont l'efficacité a été démontrée ; xiii. Pour les zones communes de lavage, séparation des zones de lavage, de séchage et de stockage des équipements	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Les dispositions suivantes existent: i. équipements et locaux dédiés ii. Zone de production dédiée, avec CTA dédié par étage et avec séparation des CTA de fabrication et du Cond II v. non applicable Vii. Validation du nettoyage des équipements multi produits Vi. Bouche d'extraction d'air par salle x. présence de sas séparant les zones de production de l'extérieur + cascade de pression respectée xi. 3 CTA par étage de production menus de filtre HEPA xiii. la laverie est constituée de 2 salles: une pour le lavage et une salle pour le séchage et stockage du matériel propre	- iii/ix. Absence de qualification de conception des locaux et équipement avec absence d'analyse de risque vii. la revalidation de nettoyage des équipements selon les nouvelles exigences n'est pas achevée
------	--	-------------	-----	---	--	---

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

5.21	Mesures organisationnelles peuvent inclure i. Installation de fabrication ou zone de production confinée dédiée par campagne suivie d'un procédé de nettoyage dont l'efficacité est démontrée ; ii. Port de vêtements de protection spécifiques au sein des zones de fabrication des produits présentant un risque élevé de contamination croisée iii. Pour les produits réputés à risque plus élevé, la vérification du nettoyage après chaque campagne de produit doit être considérée comme un outil de détection permettant de justifier l'efficacité de l'approche de gestion du risque qualité ; iv. Selon le risque de contamination, vérification du nettoyage des surfaces sans contact produit et contrôle de l'air au sein de la zone de fabrication et/ou des zones contiguës, afin de démontrer l'efficacité des mesures de contrôle adoptées contre la contamination aéroportée ou la contamination par transfert mécanique ; v. Mesures spécifiques relatives à la manipulation des déchets, de l'eau de rinçage contaminée et des vêtements souillés ; vi. Enregistrement des déversements, des accidents ou des écarts aux procédures ; vii. Conception des procédés de nettoyage des locaux et des équipements, de sorte que ces derniers ne représentent pas des risques de contamination croisée ; viii. Tenue d'enregistrements détaillés des procédés de nettoyage afin de s'assurer que le nettoyage a bien été effectué conformément aux procédures approuvées, et utilisation d'étiquettes de statut du nettoyage sur les équipements et les zones de fabrication ; ix. Utilisation de zones communes de lavage lors de chaque campagne ; x. Surveillance du comportement au travail, afin de s'assurer de l'efficacité des formations et du respect des procédures applicables.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Les mesures organisationnelles en place: * Port de vêtements protecteurs au niveau de la zone de production * La validation de nettoyage est basée sur un système matriciel et le choix du produit worst case de nettoyage * Un contrôle de la qualité microbiologique de l'air et des surfaces est effectué tous les 2 mois avec un contrôle semestriel de la contamination particulière de l'air * Les déchets pharmaceutiques sont clairement identifiés, collectés à part et pris en charge par un sou traitant * L'eau de rinçage passe à travers la station d'épuration d'eau des eaux usées * Les vêtements sont collectés et nettoyés par une buanderie * Une procédure de gestion des anomalies et déviations en place, un formulaire est rempli pour tous écarts aux procédures * La validation de nettoyage inclut la vérification de l'absence des traces de détergents utilisés * Un log book de nettoyage par équipement et par salle renfermant un check-list détaillé * Le matériel propre porte une "étiquetage propre" et il est stocké dans une zone dédiée * Audits internes des bonnes pratiques et du respect des procédures	*Absence d'analyse de risque documentée
5.22	Les mesures prises pour prévenir la contamination croisée ainsi que leur efficacité doivent être contrôlées périodiquement selon les procédures prévues.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Procédure d'audits internes	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

5.3	VALIDATION	Conforme	100%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		
5.23	Les études de validation doivent conforter les bonnes pratiques de fabrication ; elles doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignés.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Procédure plan directeur de validation * Procédure de validation process * Procédure de validation de nettoyage * Procédure de validation analytique * Procédure de validation des systèmes informatisés * Pour chaque validation, un protocole et un rapport sont édités	
5.24	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.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Procédure de validation process: toute nouvelle formule ou nouveau process sont validés.	
5.25	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.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Pour tout changement, une gestion de changement est établie avec évaluation de la nécessité de revalidation ou non en fonction de l'impact attendu	
5.26	Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Période de revue de procédure est fixée à 3 ans * Revalidation périodique du process tout les 5 ans	
5.4	MATIÈRES PREMIERES	Convaincant	83%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
5.27	La sélection, la qualification, l'approbation et le maintien des fournisseurs de matières premières, de même que l'achat et l'acceptation de ces dernières, doivent être documentés en tant que partie intégrante du système de qualité pharmaceutique. Le niveau de surveillance doit être proportionnel aux risques posés par chacune des matières, en fonction de leur origine, du procédé de fabrication, de la complexité de la chaîne d'approvisionnement et de l'utilisation finale de la matière dans le médicament. La preuve documentée de chaque accord fournisseur/matière, doit être conservée. Le personnel prenant part à ces activités doit connaître les fournisseurs, la chaîne d'approvisionnement, ainsi que les risques associés existants. Dans la mesure du possible, les matières premières doivent être achetées directement auprès du fabricant de la matière première.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Procédure d'agrément des fournisseurs * Procédure de maitrise des intrants	* Le projet d'agrément fournisseurs est non encore clôturé, certains fournisseurs ne sont pas encore agréés avec absence de CDC

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

5.28	Les exigences du fabricant en termes de qualité des matières premières doivent être discutées et convenues avec les fournisseurs. Les aspects pertinents de la production, des contrôles, y compris la manipulation, l'étiquetage, les exigences de conditionnement et de distribution, les réclamations, les procédures de rappel et de refus doivent être documentées dans un cahier des charges ou une spécification formelle (le).	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Fiche d'évaluation de spécification pour le choix des MP * Questionnaire de présélection des fournisseurs * Evaluation des DMF des principes actifs avant achat	* Le projet d'agrément fournisseurs est non encore clôturé, certains fournisseurs ne sont pas encore agréés avec absence de CDC
5.29	Pour l'approbation et le suivi des fournisseurs de substances actives, les exigences sont les suivantes : La traçabilité de la chaîne d'approvisionnement doit être établie et les risques associés, des matières premières de départ des substances actives au produit fini, doivent être formellement évalués et régulièrement contrôlés. Des mesures appropriées doivent être mises en place afin de réduire les risques liés à la qualité de la substance active. Les enregistrements de la chaîne d'approvisionnement et de la traçabilité de chaque substance active (y compris les matières premières de départ de la substance active) doivent être disponibles et conservés par le fabricant ou l'importateur du médicament implanté dans l'EEE. Des audits doivent être conduits chez les fabricants et les distributeurs de substances actives, afin de confirmer leur conformité aux exigences des bonnes pratiques de fabrication et des bonnes pratiques de distribution. L'établissement titulaire de l'autorisation de fabrication sera tenu de vérifier ladite conformité, soit par ses propres moyens, soit en faisant appel à une entité agissant pour son compte en vertu d'un contrat.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Evaluation de la documentation technique des PA, y compris les DMF * Le certificat GMP du fabricant est demandé * Procédure d'agrément des fournisseurs * Procédure de maîtrise des intrants * Des CDC avec les transporteurs et transitaires sont en place * Contrôle complet des MP à réception	* Pas d'analyse de risque documentée * Pas d'audit des fabricants
5.29	Pour l'approbation et le suivi des fournisseurs des excipients, les exigences sont les suivantes : Les excipients et fournisseurs d'excipients doivent faire l'objet de contrôles appropriés sur la base des résultats obtenus lors d'une évaluation formalisée des risques qualité, menée conformément aux « directives de la Commission européenne relatives à l'évaluation des risques qualité, pour déterminer le niveau adéquat des Bonnes Pratiques de Fabrication pour les excipients de médicaments à usage humain ».	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Contrôle complet des MP à réception * Questionnaire de présélection des Frs * Programme d'agrément des fournisseurs	* Absence d'analyse de risque documentée

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

5.30	A chaque livraison de matières premières, l'intégrité des emballages ou des récipients doit être contrôlée, ainsi que toute fermeture inviolable, le cas échéant, et la correspondance entre le bon de livraison, le bon de commande, les étiquettes du fournisseur et les informations approuvées du fabricant et du fournisseur conservées par le fabricant du médicament. Les vérifications de réception de chaque livraison doivent être documentées	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Un check-list de réception est rempli à chaque réception incluant la vérification de l'intégrité des emballages * Vérification de l'étiquette fournisseur: identification, N° de lot, date de fabrication et d'expiration * Traçabilité de la réception au niveau du bon de réception et au niveau de l'ERP	
5.31	Lorsqu'une livraison de matières premières est constituée de différents lots, ceux-ci doivent être considérés séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et l'acceptation.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Chaque lot est considéré séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et l'acceptation	
5.32	Les matières premières stockées doivent être correctement étiquetées. Les étiquettes doivent porter au moins les informations suivantes : i. le nom utilisé dans l'établissement pour le produit et, le cas échéant, le code interne ; ii. un numéro de lot attribué lors de la réception ; iii. le statut du contenu (par exemple en quarantaine, en cours d'analyse, accepté, refusé) ; iv. le cas échéant, la date de péremption ou une date après laquelle un nouveau contrôle s'impose. En cas d'utilisation de systèmes de stockage totalement informatisés, l'ensemble des informations détaillées ci-dessus ne doit pas nécessairement apparaître en clair sur l'étiquette.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Etiquette de réception incluant désignation, code interne, N° de lot interne, N° de lot fournisseur et la destination de la matière * Etiquette de statut: quarantaine, libérée ou refusée avec indication de la date de péremption ou recontrôle	
5.33	Une procédure ou des dispositions appropriées doivent donner toutes les garanties concernant l'identité du contenu de chaque récipient de matière première. Les récipients dans lesquels des échantillons ont été pris doivent être identifiés (voir chapitre 6)	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Un échantillon est prélevé de chaque contenant et au moins deux test d'identification sont obligatoires pour chaque MP * Les récipients dans lesquels des échantillons sont pris sont étiquetés avec une étiquette de prélèvement	
5.34	Seules peuvent être utilisées en fabrication les matières premières qui ont été libérées par le département du Contrôle Qualité et qui se trouvent en cours de validité.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* L'ERP ne permet pas de lancer un OF avec une MP en Quarantaine ou ayant une validité dépassée * Vérification de la péremption au niveau du SAS avant de faire entrer les MP à la production	
5.35	Les fabricants de produits finis sont responsables des contrôles des matières premières, tels que définis dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. Ils peuvent utiliser tout ou partie des résultats de contrôle du fabricant autorisé de matières premières mais doivent, au minimum, procéder à un	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Contrôle selon les spécifications définies au niveau du dossier d'AMM * Le test d'identification est toujours performé	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

	test d'identification de chaque lot, conformément à l'Annexe 8.					
5.36	Le rationnel ayant donné lieu à la sous-traitance de ces contrôles doit être justifié et documenté et les exigences suivantes doivent être satisfaites : i. une attention particulière doit être portée à la maîtrise de la distribution (transport, vente en gros, stockage et livraison) afin de conserver les caractéristiques qualité des matières premières et de s'assurer que les résultats de contrôles demeurent applicables à la matière livrée	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Le transport des échantillons pour contrôle est assurée par le fabricant	
5.36	Le rationnel ayant donné lieu à la sous-traitance de ces contrôles doit être justifié et documenté et les exigences suivantes doivent être satisfaites :ii.le fabricant de médicaments doit procéder à des audits, personnellement ou par le biais de tiers, à des intervalles appropriés en fonction des risques sur le(s) site(s), et effectuer des contrôles (y compris l'échantillonnage) sur les matières premières afin de s'assurer de leur conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication ainsi qu'aux spécifications et aux méthodes de contrôles définies dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Audit * Programme d'agrément des sous traitants en cours	
5.36	Le rationnel ayant donné lieu à la sous-traitance de ces contrôles doit être justifié et documenté et les exigences suivantes doivent être satisfaites : iii. le certificat d'analyse fourni par le fabricant/fournisseur de matières premières doit être signé par une personne désignée qualifiée et expérimentée. La signature garantit que chaque lot a été contrôlé conformément aux spécifications approuvées du produit, à moins que cette garantie ne soit fournie séparément ;	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les bulletins d'analyse sont signés par les fournisseurs * Les résultats fournisseurs sont vérifiés en interne et comparés par rapport aux résultats internes	
5.36	Le rationnel ayant donné lieu à la sous-traitance de ces contrôles doit être justifié et documenté et les exigences suivantes doivent être satisfaites : iv.le fabricant de médicaments doit bénéficier d'une expérience appropriée avec le fabricant de matières premières (y compris une expérience via un fournisseur), comprenant une évaluation de lots précédemment reçus et un historique de conformité avant de réduire les contrôles en interne. Tout changement significatif apporté aux procédés de fabrication ou de contrôle doit être étudié ;	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Surveillance particulière des nouvelles MP pendant les 5 premiers arrivages avec un contrôle plus renforcé en attribuant la 1/2 vie de péremption * Aucune réduction des contrôles des MP n'est appliquée	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

5.36	Le rationnel ayant donné lieu à la sous-traitance de ces contrôles doit être justifié et documenté et les exigences suivantes doivent être satisfaites : v.le fabricant de médicaments doit également procéder (ou faire procéder via un laboratoire sous-traitant approuvé) à une analyse complète, à des intervalles appropriés en fonction des risques, et comparer les résultats obtenus avec le certificat d'analyse du fabricant ou fournisseur de matières, afin d'en vérifier la fiabilité. Si le contrôle soulève un quelconque écart, une investigation doit être menée et les mesures nécessaires doivent être prises. L'acceptation des certificats d'analyse du fabricant ou fournisseur de matières ne doit pas être poursuivie tant que ces mesures n'auront pas été mises en œuvre.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Contrôle complet en interne à chaque réception * Vérification des deux bulletins interne et celui du frs avant la libération des matières avec comparaison des résultats. Une limite d'écart entre les valeurs est fixée	
5.37	Les matières premières ne peuvent être délivrées que par des personnes désignées à cet effet et selon une procédure écrite, ceci en vue de garantir que les matières premières prévues sont bien pesées ou mesurées avec précision dans des récipients propres et correctement étiquetés.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* La livraison se fait par des magasiniers qualifiés * La pesée se fait par des agents qualifiés	
5.38	La nature de chaque substance délivrée, ainsi que son poids ou son volume, doivent être vérifiés indépendamment et la vérification notée	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Vérification des la nature des matières, poids et validité au niveau des SAS avant l'entrée à la production * La vérification est notée au niveau du DL * Double pesée des matières	
5.39	Les produits délivrés en vue de la fabrication d'un même lot doivent être rassemblés et étiquetés comme tels de façon visible.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Au niveau du magasin, les MP du même lot sont rassemblés sur une même palette et identifiés par l'OF correspondant * Au niveau de la production, les MP sont rassemblés au niveau des box en attente de fabrication * Les SF sont étiquetés via des fiches palettes	
5.5	OPERATIONS DE FABRICATION : PRODUITS INTERMEDIAIRES ET VRAC	Conforme	100%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		
5.40	Avant de commencer toute opération de fabrication, il convient de s'assurer de la propreté de la zone de travail et du matériel ; toute matière première, produit, résidu de fabrication antérieure ou document devenu inutile doivent être éliminés	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Check-list de vide de salle rempli avant chaque opération (absence de toute MP ou AC antérieurs, absence de documents, nettoyage des locaux, nettoyage des équipements...)	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

5.41	Les produits intermédiaires et les produits en vrac doivent être conservés dans des conditions convenables.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les produits intermédiaires et en vrac sont conservés en double sac en Polyéthylène et dans des fûts ou box dédiés. * Utilisation de silicagel si nécessaire	
5.43	Les contrôles en cours de fabrication et les contrôles de l'environnement qui s'imposent doivent être effectués et enregistrés.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les contrôles en cours sont prévus et enregistrés au niveau des DL * Les contrôles de l'environnement sont faits de façon journalière et au lancement de chaque opération	
5.44	Tout écart significatif par rapport au rendement attendu doit être analysé.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Tout écart de rendement doit être justifié, un constat est émis pour investiguer la cause de tout écart	
5.6	ARTICLES DE CONDITIONNEMENT	Conforme	75%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		
5.45	La sélection, la qualification, l'approbation et le suivi des fournisseurs des articles de conditionnement primaire ou imprimés doivent recevoir la même attention que celle portée aux matières premières	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Audit des frs locaux * Procédure d'agrément fournisseur en place	* Le projet d'agrément fournisseurs est non encore clôturé, certains fournisseurs ne sont pas encore agréés avec absence de CDC
5.46	Les articles de conditionnement imprimés doivent être particulièrement surveillés. Ils doivent être stockés dans les zones convenablement protégées en vue d'empêcher tout accès non autorisé. Les étiquettes volantes et les autres articles de conditionnement imprimés en vrac doivent être stockés et transportés dans les boîtes individuelles et fermées de façon à éviter toute substitution. Les articles de conditionnement ne peuvent être sortis du magasin que par du personnel autorisé et conformément à une procédure agréée et détaillée	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Stockage des étiquettes, notices et étuis dans une zone dédiée fermant à clé * Uniquement le personnel du magasin a le droit de sortir ces articles * L'accès aux magasins est limitée aux personnes autorisées	* Les tubes pré-imprimés ne sont pas stockés dans une zone dédiée
5.47	Chaque livraison ou chaque lot d'articles de conditionnement primaire ou imprimés doit recevoir un numéro de référence particulier ou un autre moyen d'identification.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Chaque lot frs prend un N° de référence interne	
5.48	Les articles de conditionnement primaire ou imprimés qui sont périmés ou hors d'usage doivent être détruits et leur destruction enregistrée.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les lots des articles périmés sont comptabilisés et détruits en présence d'un huissier notaire	
5.7	OPERATIONS DE CONDITIONNEMENT	Conforme	100%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

5.49	Lors de l'établissement d'un programme de conditionnement, une attention particulière doit être portée à la limitation des risques de contaminations croisée, de mélange ou de substitution. Des produits d'apparence semblable ne doivent pas être conditionnés à proximité les uns des autres sauf s'il existe entre eux une séparation physique	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Un système de vide de ligne est en place * Interdiction de faire le conditionnement simultané de plusieurs produits	
5.50	Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre matériel sont propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisé précédemment et devenu inutile. Cette vérification de "vide de ligne" doit être effectuée suivant une procédure appropriée.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* check-list de vide de ligne en place	
5.51	Le nom et le numéro de lot de chaque produit à conditionner doivent être indiqués sur chaque ligne ou poste de conditionnement	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Le local est identifié avec le nom du produit et son N° de lot	
5.52	La quantité, l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement de tous les produits et articles de conditionnement doivent être contrôlées au moment de leur fourniture à l'atelier de conditionnement	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Procédure de livraison des articles à la prod: la livraison se fait via un OF et une fiche palette avec vérification de la quantité, de l'identité, de N° de référence et de la validité * La vérification est tracée au niveau du DL	
5.53	Les récipients doivent être propres ; avant le remplissage, il faut veiller à l'absence ou à l'enlèvement de tous contaminants tels que fragments de verre ou particules métalliques	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les AC sont contrôlés à réception * Vérification de l'intégrité d'emballage à réception * Vérification en ligne de l'état des AC	
5.54	Normalement, l'étiquetage doit être effectué aussi rapidement que possible après le remplissage et la fermeture. Si ce n'est pas le cas, des procédures appropriées doivent être mises en œuvre afin d'éviter toute substitution ou erreur d'étiquetage.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* L'étiquetage se fait en ligne avec le remplissage et la mise en étuis	
5.55	Le déroulement correct de toute opération d'impression du numéro de code ou de la date de péremption par exemple, effectuée séparément ou au cours du conditionnement, doit être vérifié et la vérification notée. Il faut prêter une attention particulière à toute impression manuelle, laquelle doit être vérifiée à intervalles réguliers.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Suite à l'impression de N° de lot et date de péremption, un exemplaire de l'AC est joint au DL et vérifié	
5.56	L'emploi d'étiquettes prédécoupées et les opérations de surimpression effectuées hors ligne nécessitent une attention particulière. En vue d'éviter les substitutions, il est préférable	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée	* Les étiquettes utilisées sont en rouleau	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

	d'utiliser des étiquettes en rouleaux plutôt que des étiquettes prédécoupées.			et tracée.		
5.57	Le fonctionnement correct de tout lecteur de code électronique, compteur d'étiquettes ou dispositif semblable doit être contrôlé.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* L'étiqueteuse est qualifiée	
5.58	Les données imprimées ou marquées sur les articles de conditionnement doivent être bien nettes et ne doivent ni s'effacer ni se décolorer	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Vérification du texte et de lisibilité à réception et en cours de la ligne de conditionnement * Un test de "tenue de vernis et des encres" est effectué à réception	
5.59	Les contrôles du produit en ligne de conditionnement doivent permettre de vérifier au moins les points suivants a) l'apparence générale du conditionnement ; b) la présence de tous les éléments de conditionnement ; c) l'utilisation des produits et des articles de conditionnement corrects ; d) l'exactitude des surimpressions ; e) le fonctionnement correct des contrôles de ligne. Les échantillons prélevés sur une ligne de conditionnement ne devraient pas être remis dans le lot.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Vérification de l'aspect * Vérification de la présence des éléments de cond * Vérification de l'impression * Un exemplaires des AC est joint au DL	
5.60	Les produits qui ont subi un traitement inhabituel ne devraient être réintroduits dans le processus normal qu'après avoir reçu une autorisation délivrée après un contrôle particulier et une enquête menée par du personnel mandaté. Cette opération doit faire l'objet d'un compte rendu.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Toute réintégration ou retraitement est géré par un protocole/rapport	
5.61	Toute différence significative ou inhabituelle observée lors de l'établissement du bilan comparatif de la quantité de produit vrac, du nombre d'articles de conditionnement imprimés et du nombre d'unités produites, doit être analysée et une réponse satisfaisante doit y avoir été apportée avant la libération du lot.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Bilan et rendements calculés * Tous écart fait l'objet d'un constat	
5.62	A la fin d'une opération de conditionnement, tout article non utilisé et portant le numéro du lot doit être détruit et cette destruction enregistrée. Une procédure doit être prévue pour le cas où des articles imprimés sans numéro de lot sont retournés au stock	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les articles avec N° de lot pré imprimés sont détruits * Procédure de gestion des étiquettes pré-imprimés en place	
5.8	PRODUITS FINIS	Informel	100%	Conformité de niveau 2 : Il est nécessaire de pérenniser la bonne exécution des activités		
5.63	Les produits finis doivent être maintenus en quarantaine jusqu'à la libération définitive du lot dans les conditions établies par le fabricant	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Identification des PF avec une fiche palette jaune en quarantaine jusqu'à libération * Stockage des PF en quarantaine dans	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

					une zone dédiée * Quarantaine informatique	
5.65	Après libération, les produits finis constituant le stock courant doivent être conservés selon les conditions établies par le fabricant	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les conditions de conservation particulières sont décrites au niveau des étuis et des caisses. * Des CTA sont installées au niveau des magasins PF avec monitoring journalier des T° et HR	* Absence de cartographie de T°
5.9	PRODUITS REFUSES, RECUPERES ET RETOURNES	Informel	95%	Conformité de niveau 2 : Il est nécessaire de pérenniser la bonne exécution des activités		
5.66	Les produits refusés doivent en porter clairement l'indication et être stockés séparément, dans une zone d'accès réservé. Ils doivent être soit retournés au fournisseur soit, le cas échéant, subir un retraitement ou être détruits. Quelle que soit l'action entreprise, elle doit être approuvée par une personne autorisée et faire l'objet d'un compte rendu.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les produits refusés sont identifiés avec un étiquette rouge de refus et sont stockés dans une zone dédiée	* La taille des zones de refus du PF est petite
5.67	Le retraitement de produits refusés devrait être exceptionnel. Il ne peut être permis que si la qualité du produit final n'en est pas affectée, si les spécifications sont bien respectées et si l'opération est effectuée conformément à une procédure définie et agréée après évaluation des risques encourus. Le retraitement doit faire l'objet d'un compte rendu.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Tout retraitement est géré par un constat d'anomalie * Le retraitement est tracé au niveau du protocole/rapport	
5.68	L'introduction de tout ou d'une partie de lots précédents, conformes à la qualité requise, dans un lot à un stade donné de la fabrication, doit être préalablement autorisée. Cette récupération doit être effectuée conformément à une procédure établie après évaluation des risques encourus, notamment une quelconque influence sur la période de validité du médicament. La récupération doit faire l'objet d'un compte rendu.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Procédure de réintégration en place * Compte rendu au niveau du DL	
5.69	La nécessité de réaliser des contrôles supplémentaires sur tout produit fini qui a été retraité, ou dans lequel un produit récupéré a été incorporé, doit être prise en considération par le département du contrôle de la qualité.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Procédure de retraitement des PF en place	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

5.70	Sauf si leur qualité ne fait aucun doute, les produits ayant fait l'objet d'un retour du marché doivent être détruits s'ils ne sont pas restés sous le contrôle du fabricant ; leur remise en vente, leur ré étiquetage ou leur incorporation à un lot ultérieur ne peuvent être envisagés qu'après un examen critique effectué par le département du contrôle de la qualité selon une procédure écrite. Lors de cet examen, la nature du produit, les conditions de stockage requises, son état et l'historique de la situation, ainsi que le temps écoulé depuis sa livraison, doivent être pris en considération. Ces produits ne doivent pas être jugés aptes à une remise sur le marché ou à une réutilisation s'il subsiste le moindre doute sur leur qualité ; un retraitement chimique en vue de récupérer le principe actif peut cependant s'avérer acceptable. Toute action entreprise doit faire l'objet d'un compte rendu. Pénurie de produit due à des contraintes de fabrication	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Tout produit rendu est détruit	
5.71	Le fabricant doit notifier au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché toute(s) contrainte(s) de fabrication pouvant aboutir à une restriction anormale d'approvisionnement. Cette notification doit être effectuée dans un délai permettant au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de reporter aisément la restriction d'approvisionnement aux autorités compétentes, conformément à ses obligations légales en vigueur.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Notification faite au service logistique	
Chap 6 :CONTRÔLE QUALITE		Convaincant	80%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
6.1	GENERALITES	Convaincant	67%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
6.1	Chaque titulaire d'une autorisation de fabrication doit se doter d'un département de contrôle de la qualité. Ce département doit être indépendant des autres et placé sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications et une expérience appropriées et disposant d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle. Des moyens suffisants doivent être disponibles afin de garantir la mise en œuvre efficace et fiable de toutes les dispositions prises par le contrôle de la qualité.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Le département contrôle qualité est indépendant de la production * Le département est tenu par un pharmacien	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

6.2	Les principales tâches attribuées au responsable du contrôle de la qualité sont résumées au chapitre 2. Le département du contrôle de la qualité a dans son ensemble d'autres attributions telles que l'établissement, la validation et la mise en œuvre de toutes les procédures du contrôle de la qualité, la supervision du contrôle des échantillons de référence et/ou modèles des matières premières, des articles de conditionnement et des produits finis le cas échéant, la vérification de l'étiquetage des contenants des matières premières, des articles de conditionnement et des produits finis, le contrôle de la stabilité des produits, une participation aux investigations effectuées à la suite de réclamations concernant la qualité des produits, etc. Toutes ces opérations doivent suivre des procédures écrites et, le cas échéant, doivent être enregistrées.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Un mode opératoire et un bulletin d'analyse sont définis pour chaque MP, AC et PF * Procédure de validation analytique en place * Protocole et rapport de validation pour chaque méthode de contrôle * Procédure générale de contrôle * Procédure d'utilisation et de gestion des substances de référence * Procédure générale d'échantillonnage * Procédure d'étude de stabilité des produits finis	
6.3	L'évaluation des produits finis doit prendre en compte l'ensemble des éléments pertinents, y compris les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication (conditionnement compris), la conformité aux spécifications du produit fini et l'examen du conditionnement final.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Procédure de revue de dossier de lot avant la libération du PF: examen des dossiers de fabrication, de conditionnement primaire et secondaire avec leurs contrôle en cours ainsi que les dossiers de contrôle des MP, AC et PF	
6.4	Le personnel du département de contrôle de la qualité doit avoir accès aux zones de production pour prélever des échantillons et mener les investigations nécessaires.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	Les agents de contrôle volant accèdent à la production pour les contrôles techniques	
6.2	BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE	Convaincant	70%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
6.5	Les locaux et équipements des laboratoires de contrôle de la qualité doivent répondre aux critères généraux et spécifiques correspondants détaillés au chapitre 3. Les équipements des laboratoires ne doivent pas être systématiquement déplacés entre zones à haut risque afin d'éviter toute contamination croisée accidentelle. Notamment, les laboratoires de microbiologie doivent être aménagés de sorte à minimiser le risque de contamination croisée	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Le déplacement des équipements se fait via une déviation approuvée * Le laboratoire de microbiologie est séparé des autres zones via 2 SAS * Traitement d'air du laboratoire de microbiologie à part avec maîtrise de la pression et installation d'une poste de sécurité microbiologique pour la manipulation	* Pas d'analyse documentée pour évaluer le risque de contamination croisée au niveau des laboratoires
6.6	Le personnel, les locaux et le matériel des laboratoires doivent être adaptés aux tâches imposées par la nature et l'importance des opérations de fabrication. Le recours à des laboratoires extérieurs, conformément aux principes détaillés au chapitre 7, Analyse en sous-traitance, est acceptable pour des raisons particulières, mais ce recours doit être mentionné dans les	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les analyses en sous traitance sont mentionnées au niveau du BA	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

	dossiers du contrôle de la qualité.					
6.3	DOCUMENTATION	Conforme	92%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		
6.7	La documentation du laboratoire de contrôle de la qualité doit suivre les principes énoncés au chapitre 4. Une partie importante de la documentation a trait au contrôle de la qualité et les éléments suivants doivent être facilement disponibles pour ce département : i. les spécifications ; ii. les procédures décrivant l'échantillonnage, l'analyse et les enregistrements (y compris les documents de travail et/ou les cahiers de laboratoire), l'enregistrement et la vérification ; iii. les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage/la qualification des instruments et la maintenance du matériel ; iv. une procédure d'investigation des résultats hors spécifications et des résultats hors tendances ; v. les rapports de contrôle et/ou les certificats d'analyse; vi. les données concernant la surveillance de l'environnement (air, eau et autres utilités), lorsque cela s'impose; vii. les dossiers de validation des méthodes de contrôle, le cas échéant.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Des spécifications sont disponibles pour chaque MP, AC ou PF * Procédure d'échantillonnage MP, AC, SF et PF disponible au niveau du box de prélèvement * Procédure de tenue des cahiers de techniciens * Procédure générale de qualification et d'entretien préventif * Rapport de vérification et d'entretien par équipement * Procédure de gestion des résultats hors spécification + Formulaire OOS * Un BA édité pour chaque lot * ENR de T° et HR journaliers * Protocoles et rapports de validation des méthodes analytiques	
6.8	Tout document du contrôle de la qualité concernant un lot doit être conservé conformément aux principes établis au chapitre 4 sur l'archivage de la documentation relative au lot.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les cahiers des techniciens sont conservés pendant 6 ans * Les Bulletins d'analyse sont conservés pendant 6ans	
6.9	Il est conseillé de conserver certaines données (par exemple : les résultats d'analyses, les rendements, les données de surveillance de l'environnement) de façon à permettre l'étude de leur évolution dans le temps. Tous les résultats hors tendances ou résultats hors spécifications doivent être traités et faire l'objet d'investigations.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* La tendance des résultats est étudiée au niveau de la revue annuelle produit RAP * Tout OOS ou OOT fait l'objet d'une investigation	
6.10	Outre l'information faisant partie du dossier de lot, d'autres données originales comme les cahiers de laboratoire et/ou les enregistrements doivent être conservés et pouvoir être retrouvés facilement	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les cahiers de techniciens sont conservés pendant 6 ans	
6.4	Échantillonnage	Convaincant	66%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

6.11	Le prélèvement d'échantillons doit être effectué selon des procédures écrites et approuvées précisant : i. la méthode d'échantillonnage ; ii. le matériel à utiliser ; iii. la quantité d'échantillons à prélever ; iv. les instructions pour toute sous-division de l'échantillon ; v. le type et la nature du récipient à utiliser pour le prélèvement ; vi. l'identification des contenants prélevés ; vii. toute précaution particulière à observer, spécialement lors de l'échantillonnage de produits stériles ou dangereux ; viii. les conditions de stockage ; ix. les instructions de nettoyage et de stockage du matériel de prélèvement.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Procédure d'échantillonnage MP et AC * Procédure d'échantillonnage SF et PF * Liste de quantités à prélever * Procédure de nettoyage de matériel de prélèvement	
6.12	Les échantillons doivent être représentatifs du lot de matières premières, d'articles de conditionnement ou de produits dont ils sont issus. D'autres échantillons peuvent également être prélevés, pour surveiller les étapes les plus critiques d'un procédé de fabrication (par exemple : le début ou la fin d'un procédé de fabrication). Le plan d'échantillonnage utilisé doit être justifié de manière appropriée et basé sur une approche de gestion du risque.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Procédure d'échantillonnage	* Pas d'analyse de risque pour justifier le plan d'échantillonnage
6.13	Les récipients contenant les échantillons doivent porter une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date de prélèvement et les contenants dans lesquels les échantillons ont été prélevés. Ces récipients doivent être manipulés de sorte à minimiser le risque de contamination croisée et de protéger les échantillons de mauvaises conditions de stockage.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Procédure d'échantillonnage * Procédure de suivi et de gestion des produits de l'échantillothèque	
6.5	CONTRÔLE	Conforme	94%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		
6.15	Les méthodes d'analyse doivent être validées. Un laboratoire ayant recours à une méthode d'analyse et n'ayant pas procédé à la validation initiale est tenu de vérifier le caractère approprié de la méthode d'analyse. Toutes les opérations de contrôle décrites dans l'autorisation de mise sur le marché ou le dossier technique doivent être réalisées conformément aux méthodes approuvées.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Toutes les méthodes de contrôle sont approuvées * Procédure de validation analytique en place * Protocole et rapport de validation analytique pour chaque méthode * Planning de validation des méthodes analytiques en place	
6.16	Les résultats obtenus doivent être enregistrés. Les résultats des paramètres identifiés comme attributs qualité ou critiques doivent être évalués et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul doit être soigneusement vérifié.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les résultats sont enregistrés au niveau des cahiers des techniciens, des feuilles Excel validés et au niveau des BA * Double vérification des analyses et des résultats	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

6.17	Les contrôles effectués doivent être enregistrés et les enregistrements comprendre au moins les données suivantes : i. le nom de la matière première ou du produit fini et, le cas échéant, son dosage ; ii. le numéro de lot et, le cas échéant, le nom du fabricant et/ou du fournisseur ; iii. les références aux spécifications correspondantes et aux procédures de contrôle ; iv. les résultats des analyses, y compris les observations et les calculs ainsi que les références à tout certificat d'analyse ; v. les dates des contrôles ; vi. les initiales des opérateurs ; vii. les initiales des personnes qui ont vérifié les analyses et les calculs, le cas échéant ; viii. une décision claire d'acceptation ou de refus (ou toute autre décision sur le statut du produit), la date et la signature du responsable désigné ; ix. la référence au matériel utilisé.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Procédure de tenue des cahiers des techniciens: toutes ces exigences sont prévues	
6.18	Tous les contrôles en cours de fabrication, y compris ceux qui sont effectués en zone de production par du personnel de production, doivent être réalisés selon des méthodes approuvées par le contrôle de la qualité et les résultats doivent être enregistrés.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les contrôles en cours fait par la production sont enregistrés au niveau des DL approuvés par l'AQ * Les contrôles en cours fait par le CQ sont enregistrés au niveau des cahiers des techniciens et validés par le resp CQ * Les méthodes de contrôle en cours sont décrites au niveau des procédure approuvés par l'AQ et le CQ	
6.19	Une attention particulière doit être portée à la qualité des réactifs, des solutions titrées, de la verrerie graduée, des substances de référence et des milieux de culture. Leur préparation et leur contrôle doivent se faire selon des procédures écrites. Le niveau des contrôles doit être proportionné à leur utilisation et aux données de stabilité disponibles.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Procédure de gestion des réactifs achetés prêts à l'emploi * Procédure de préparation et gestion des solutions titrées * Procédure d'utilisation et de gestion des substances de référence * Procédure de gestion des solutions préparées au laboratoire de contrôle qualité	
6.20	Les substances de référence doivent être appropriées à l'usage auquel elles sont destinées. La qualification et la certification de ces substances de référence doivent être clairement mentionnées et documentées. En cas d'existence de substances de référence officielles issues d'une source officiellement reconnue, celles-ci doivent être utilisées de préférence en tant que substances de référence primaires, sauf si cela se justifie pleinement (l'utilisation de substances secondaires est admise lorsque leur traçabilité par rapport aux substances primaires a	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Procédure d'utilisation et de gestion des substances de référence	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

	été démontrée et documentée). Ces substances de référence officiellement répertoriées doivent être utilisées pour l'objet défini dans la monographie correspondante, sauf autorisation contraire de la part de l'autorité nationale compétente.					
6.21	Les réactifs de laboratoire, les solutions titrées, les substances de référence et les milieux de culture doivent porter la date de leur préparation et la date de leur ouverture, ainsi que la signature de la personne qui s'est chargée de leur préparation. La date de péremption des réactifs et des milieux de culture doit être indiquée sur l'étiquette, de même que les conditions particulières de conservation. De plus, pour les solutions volumétriques, la dernière date de titrage et le titre en cours doivent être indiqués.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Procédure d'utilisation et de gestion des substances de référence Procédure de gestion des réactifs achetés prêts à l'emploi Procédure de préparation et gestion des solutions titrées Procédure de gestion des solutions préparées au laboratoire de contrôle qualité ==> toutes ces mentions sont prévus	
6.22	Si nécessaire, la date de réception de toute substance utilisée pour les analyses (par exemple : les réactifs, les solutions titrées et les substances de référence) doit être indiquée sur le récipient. Les instructions pour l'utilisation et la conservation doivent être respectées. Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire d'effectuer une identification et/ou d'autres contrôles des réactifs lors de leur réception ou avant leur emploi.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Procédure d'utilisation et de gestion des substances de référence Procédure de gestion des réactifs achetés prêts à l'emploi Procédure de préparation et gestion des solutions titrées Procédure de gestion des solutions préparées au laboratoire de contrôle qualité ==> toutes ces mentions sont prévus	
6.23	Les milieux de culture doivent être préparés conformément aux exigences du fabricant, sauf justification scientifique contraire. La performance de tous les milieux de culture doit faire l'objet d'une vérification avant leur emploi.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Procédure de préparation des milieux utilisés au laboratoire de microbiologie * Fertilité et stérilité des milieux vérifiés avant emploi	
6.24	Les milieux microbiologiques et les souches utilisés doivent être décontaminés selon une procédure standard et éliminés de manière à prévenir toute contamination croisée et rétention de résidus. La durée de conservation des milieux microbiologiques doit être définie, documentée et scientifiquement justifiée.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les souches sont conservées selon les indications du fournisseur	
6.6	Programme de suivi de la stabilité	Convaincant	77%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
6.26	Après leur mise sur le marché, la stabilité des médicaments doit être surveillée selon un programme approprié continu permettant la détection de tout problème de stabilité (par exemple : tout changement du taux des impuretés ou du profil	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Procédure d'étude de stabilité des produits finis * Planning de suivi des produits en stabilité	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

	de dissolution) relatif à la formulation du produit dans son conditionnement final.					
6.27	L'objet du programme de suivi de la stabilité est de surveiller le produit pendant toute sa durée de validité et de déterminer s'il est, et si on s'attend à ce qu'il reste, toujours conforme aux spécifications définies dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Procédure d'étude de stabilité des produits finis * Suivi e stabilité selon les recommandations ICH	
6.28	Ces dispositions s'appliquent principalement aux médicaments dans leur conditionnement final, mais il peut être envisagé d'inclure également les produits vrac dans ce programme. Par exemple, quand un produit vrac est stocké pendant une longue période avant d'être conditionné et/ou expédié d'un site de production vers un site de conditionnement, l'impact sur la stabilité du produit conditionné doit être évalué et étudié dans les conditions ambiantes.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Procédure d'étude de stabilité des produits finis * Protocole rapport Holding time pour le SF en vrac	* Le holding time n'est pas réalisé pour certains produits
6.29	Le programme de suivi de la stabilité doit être établi dans un protocole écrit suivant les principes énoncés au chapitre 4 et les résultats doivent faire l'objet d'un rapport. Les équipements utilisés pour mener ce programme (notamment les enceintes climatiques) doivent être qualifiés et entretenus conformément aux principes du chapitre 3 et de l'annexe 15.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Protocole et rapport de suivi en stabilité par produit * Procédure d'utilisation et calibration de l'enceinte climatique	
6.30	Le protocole établissant le programme de suivi de la stabilité doit s'appliquer à toute la durée de validité du produit et doit inclure notamment les paramètres suivants : i. le nombre de lot(s) par dosage et les différentes tailles de lots, le cas échéant ; ii. les méthodes appropriées de contrôles physico-chimiques, microbiologiques et biologiques ; iii. les critères d'acceptation ; iv. les références aux méthodes de contrôle ; v. la description du/des système(s) de fermeture des contenants ; vi. les intervalles de fréquence des contrôles (échéances d'analyses) ; vii. la description des conditions de stockage (les conditions ICH/VICH normalisées pour les essais à long terme, compatibles avec l'étiquetage du produit, doivent être utilisées); viii. tout autre paramètre spécifique du médicament.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.		* Les protocoles de stabilité ne contiennent pas la description du/des système(s) de fermeture des contenants.
6.31	Le protocole pour le programme de suivi de la stabilité peut être différent de celui de l'étude de stabilité initiale à long terme déposé dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché à condition que cela soit justifié et documenté dans le protocole (par exemple la fréquence des contrôles ou lors de la mise à jour des recommandations ICH/VICH),.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Un seul protocole définit les contrôles pour les lots pilotes, les lots de validation et en post marketing	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

6.32	Le nombre de lots et la fréquence des contrôles doivent fournir suffisamment de données pour permettre une analyse de tendance. Sauf exception dûment justifiée, au moins un lot par an doit être inclus dans le programme d'études de stabilité, incluant chaque produit fabriqué, chaque dosage et chaque type de conditionnement primaire si cela est pertinent (sauf si aucun lot n'a été fabriqué durant cette année).	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Procédure d'étude de stabilité des produits finis: au moins un lot /an est suivi en post marketing	
6.33	Dans certains cas, il est nécessaire d'inclure des lots supplémentaires dans le programme de suivi de la stabilité. Par exemple, une étude de stabilité doit être conduite après tout changement ou déviation significatif du procédé de fabrication ou de conditionnement. Tout retraitement partiel ou total et toute opération de récupération de produit doivent être également pris en compte.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Tout changement est géré par une GC Tout retraitement ou récupération est géré par un constat	
6.34	Les résultats des études de stabilité doivent être communiqués aux personnes occupant des postes-clés, en particulier à la ou aux personnes qualifiées. Les résultats des études de stabilité doivent être disponibles sur le site de fabrication pour permettre leur examen par l'autorité compétente.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Les résultats sont communiqués au responsable CQ, AQ et au PRT	
6.35	Les résultats hors spécifications ou les tendances anormales significatives doivent faire l'objet d'une investigation. Tout résultat hors spécification confirmé ou toute dérive significative affectant les lots de produits libérés sur le marché doit être communiqué à l'autorité compétente. L'impact éventuel sur les lots mis sur le marché doit être examiné selon les principes du chapitre 8 du présent guide et en concertation avec les autorités compétentes.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Procédure de gestion des résultats hors spécifications Procédure de rappel de lot	
6.36	Une synthèse de toutes les données du programme obtenues, incluant toute conclusion provisoire, doit être rédigée et conservée. Cette synthèse doit être soumise à une revue périodique.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Rapport d'étude de stabilité Revue des résultats au niveau du RAP	
6.7	Maîtrise des éléments de sortie de processus, des produits et services non conformes	Conforme	92%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		
6.37	Avant de transférer une méthode de contrôle, le site à l'origine du transfert doit vérifier que la ou les méthode(s) de contrôle sont conformes à celles décrites dans l'autorisation de mise sur le marché ou le dossier technique correspondant. La validation initiale de la ou des méthodes de contrôle doit être passée en revue afin de s'assurer de sa conformité aux exigences ICH en vigueur. Une analyse des écarts doit être réalisée et documentée afin d'identifier toute validation supplémentaire	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Cas des bailleurs de licence: lors du transfert technique, une validation complète est effectuée	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

	éventuellement requise avant le lancement du processus de transfert technique.					
6.38	Le transfert des méthodes d'analyse d'un laboratoire (le laboratoire à l'origine du transfert) à un autre laboratoire (le laboratoire destinataire) doit être décrit dans un protocole détaillé.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Un protocole de Validation analytique est mis en place pour les transferts des méthodes d'analyse	
6.39	Le protocole de transfert doit inclure notamment les paramètres suivants : i. identification de l'analyse à effectuer et la ou les méthode(s) de contrôle à transférer ii. identification des besoins de formation supplémentaires ; iii. identification des substances de référence et des échantillons à contrôler ; iv. identification de toute condition particulière de transport et de stockage des éléments de contrôle ; v. les critères d'acceptation, qui doivent être basés sur l'étude de validation actuelle de la méthodologie et conformément aux exigences ICH/VICH.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* La validation se fait selon les guidelines de l'ICH. Les mentions nécessaires sont prévues au niveau des protocoles * L'évaluation du besoin en formation est fait au niveau de la GC	
6.40	Les déviations au protocole doivent être investiguées avant la clôture du processus de transfert technique. Le rapport de transfert technique doit documenter le résultat du processus de manière comparative et identifier les zones nécessitant une nouvelle validation de la méthode de contrôle, le cas échéant.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Rapports de validation analytique en place	
Chap 7: ACTIVITES EXTERNALISEES		Convaincant	66%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
7.1	GÉNÉRALITÉS	Convaincant	50%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
7.1	Un contrat écrit doit couvrir les activités externalisées, les produits ou opérations auxquels elles sont liées, et les dispositions techniques prises à leur sujet	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Procédure de qualification des prestataires de services en place	* Le projet d'agrément est non encore clôturé
7.2	Toutes les dispositions prises en matière d'activités externalisées, incluant toute proposition de modifications techniques ou autres dispositions, doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, s'il y a lieu.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Toute modification est gérée par une GC où l'impact et la conformité sont évalués	
7.2	LE DONNEUR D'ORDRE	Informel	47%	Conformité de niveau 2 : Il est nécessaire de pérenniser la bonne exécution des activités		

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

7.4	Le système qualité pharmaceutique du donneur d'ordre doit inclure le contrôle et la revue de toute activité externalisée. Le donneur d'ordre a la responsabilité finale de s'assurer que des processus sont en place pour assurer la maîtrise des activités externalisées. Ces processus doivent intégrer les principes de gestion du risque qualité et comprennent notamment :	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Vérification en interne des résultats des sous traitants * Audit des sous traitant * Projet d'agrément des sous traitant en cours * Procédure de qualification des prestataires de services en place	* Le projet d'agrément est non encore clôturé
7.5	Avant d'externaliser des activités, le donneur d'ordre a la responsabilité d'évaluer la légalité, l'aptitude et la compétence du sous-traitant à mener à bien les activités externalisées. Le donneur d'ordre a la responsabilité de s'assurer, par le biais du contrat, que les principes et annexes des BPF décrites dans ce guide sont respectés.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Vérification de l'accréditation des sous traitant * Audit des sous traitant * Projet d'agrément des sous traitant en cours * Procédure de qualification des prestataires de services en place	* Le projet d'agrément est non encore clôturé
7.7	Le donneur d'ordre doit surveiller et évaluer la performance du sous-traitant ainsi que l'identification et la mise en œuvre de toute amélioration nécessaire.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Audit des sous traitant * Procédure de qualification des prestataires de services en place	* Le projet d'agrément est non encore clôturé
7.8	Le donneur d'ordre a la responsabilité de la revue et de l'évaluation des enregistrements et résultats liés aux activités externalisées. Il doit aussi s'assurer, soit par lui-même, soit sur la base de la confirmation donnée par la personne qualifiée du sous-traitant, que tous les produits et composants qui lui sont livrés par le sous-traitant ont été traités conformément aux BPF et à l'autorisation de mise sur le marché.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Revue et évaluation des enregistrements et des résultats faits en interne	
7.3	LE SOUS-TRAITANT	Conforme	100%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		
7.9	Le sous-traitant doit être en mesure d'effectuer de manière satisfaisante le travail confié par le donneur d'ordre ; il doit par exemple disposer des locaux, des équipements, des connaissances et de l'expérience appropriés ainsi que d'un personnel compétent.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Contrats avec les bailleurs de licence et les donneur d'ordre * Audit effectués par les bailleurs de licence et les donneur d'ordre	
7.10	Le sous-traitant doit garantir que tous les produits, composants et connaissances qui lui ont été confiés conviennent à leur destination.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Contrats avec les bailleurs de licence et les donneur d'ordre * Contrat de confidentialité	
7.11	Le sous-traitant ne doit pas sous-traiter à un tiers tout ou partie du travail qui lui a été confié par contrat, sans l'évaluation et l'autorisation préalables de ces dispositions par le donneur d'ordre. Les dispositions prises entre le sous-traitant et tout tiers doivent garantir que les informations et connaissances, y	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Pas de sous traitance	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

	compris celles provenant des évaluations de l'aptitude du tiers sont disponibles de la même manière qu'entre les donneur d'ordre et sous-traitant initiaux.					
7.12	Le sous-traitant ne doit pas procéder à des modifications non autorisées, en dehors des termes du contrat, susceptibles d'affecter défavorablement la qualité des activités externalisées pour le donneur d'ordre.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Toute modification est approuvée en amont par le donneur d'ordre	
7.13	Le sous-traitant doit comprendre que les activités externalisées, y compris la sous-traitance d'analyses, peuvent être amenées à être inspectées par les autorités compétentes.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.		
7.4	LE CONTRAT	Convaincant	75%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		
7.14	Un contrat doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant précisant leurs responsabilités respectives et les processus de communication concernant les activités externalisées. Les aspects techniques du contrat doivent être établis par des personnes compétentes, possédant des connaissances appropriées en matière de sous-traitance d'activités et de bonnes pratiques de fabrication. Toutes les dispositions concernant les activités externalisées doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, et agréées par les deux parties.	Plutôt Faux	30%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les responsabilités sont définies au niveau des contrats * Les contrats sont approuvés par le PRT et la DG	* Le projet d'agrément est non encore clôturé
7.15	Le contrat doit préciser clairement qui réalise chaque étape de l'activité externalisée, p. ex., gestion des connaissances, transfert de technologie, chaîne d'approvisionnement, sous-traitance, qualité et achat des composants, analyse et libération des composants, production et contrôle de la qualité (y compris les contrôles en cours de fabrication, l'échantillonnage et l'analyse).	Plutôt Vrai	70%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Les responsabilités sont définies au niveau des contrats	
7.16	Tous les enregistrements liés aux activités externalisées, par exemple ceux relatifs à la fabrication, l'analyse et la distribution ainsi que les échantillons de référence doivent être conservés par le donneur d'ordre ou mis à la disposition de ce dernier. Tout enregistrement concernant l'évaluation de la qualité d'un produit, en cas de réclamation ou d'un défaut suspecté, ou dans l'investigation dans le cas d'une suspicion de produit falsifié, doit être accessible et décrit dans les procédures correspondantes du donneur d'ordre.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les dossiers de fabrication et de contrôle sont communiqués au donneur d'ordre	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

7.17	Le contrat doit permettre au donneur d'ordre d'auditer les activités externalisées effectuées par le sous-traitant ou ses sous-traitants mutuellement agréés.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.		
Chap 8 : RÉCLAMATIONS ET RAPPELS DE MÉDICAMENTS		Convaincant	70%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
8.1	ORGANISATION	Conforme	100%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		
8.1	Des personnes convenablement formées et expérimentées doivent être en charge de la gestion des réclamations et des investigations sur les défauts qualité et décider des mesures à prendre pour gérer tout risque(s) éventuel(s) lié(s), y compris les décisions de rappels. Ces personnes doivent être indépendantes des services commerciaux, à moins que cela ne soit justifié. Si la personne qualifiée impliquée dans la certification du ou des lot(s) concerné(s) en vue de sa/leur libération pour commercialisation, ne fait pas partie des personnes en charge de la gestion des réclamations, alors elle doit être expressément et rapidement tenue informée de toute investigation, de toute mesure de réduction des risques et de toute décision de rappel.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Procédure de gestion des réclamations clients en place * Procédure de rappel de lot * Les réclamations clients sont pris en charge par l'assurance qualité * Les réclamations clients sont transmis au PRT pour approbation	
8.2	Le traitement, l'évaluation, la revue des réclamations et des défauts qualité, les investigations menées, tout comme la mise en œuvre des mesures de réduction du risque, nécessitent la mise à disposition de moyens suffisants et de personnel qualifié. De même, des ressources et des personnes formées en nombre suffisant doivent être disponibles afin de gérer les échanges avec les autorités compétentes.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Le traitement et l'investigation des réclamations sont sous la responsabilité du pharmacien AQ * La Décision de rappel de lot est prise par le PRT et RAQ suite à l'évaluation du risque santé publique	
8.3	Le recours à des équipes pluridisciplinaires doit être envisagé, et inclure des personnes formées à la Gestion de la Qualité	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* L'investigation implique plusieurs départements: AQ, CQ, Prod	
8.4	Dans le cas où le traitement des réclamations et des défauts qualité est géré de façon centralisée au sein d'une entreprise, les rôles et les responsabilités de chacune des parties concernées doivent être documentés. Cependant, la gestion centralisée ne doit pas entraîner de retards dans l'investigation et la gestion du défaut.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* La procédure de réclamations clients définit les différentes responsabilités * Un délai maximum de 48H est fixé pour l'investigation des réclamations clients	
8.2	PROCEDURES	Convaincant	66%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

8.5	Des procédures écrites doivent être établies décrivant les actions à entreprendre dès réception d'une réclamation. Toutes les réclamations doivent être documentées et évaluées afin d'établir si elles portent sur un potentiel défaut qualité ou un autre problème.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Procédure de gestion des réclamations clients en place * Un formulaire est rempli pour enregistrer toute réclamation * Un formulaire spécifique pour investiguer les réclamations qualité en place	
8.6	En cas de réclamation ou de suspicion de défaut qualité, l'éventualité qu'elle soit due à une falsification doit être examinée attentivement.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.		
8.7	Toutes les réclamations reçues par une entreprise peuvent ne pas constituer de véritables défauts de qualité, aussi les réclamations qui ne portent pas sur des défauts de qualité potentiels, doivent être documentées de façon appropriée et être communiquées au service ou personne concernée responsable(s) des investigations et de la gestion des réclamations de cette nature telles que celles portant sur une suspicion d'événements indésirables.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les réclamations non qualité sont aussi enregistrées	
8.8	Des procédures doivent être en place pour faciliter une demande d'investigation sur la qualité d'un lot de médicament dans le cadre d'une investigation liée à une suspicion d'événement indésirable	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Les investigations liées à une suspicion d'événement indésirables sont gérées au niveau du même formulaire que les réclamations qualité	* Absence de procédure de pharmacovigilance
8.9	Lorsqu'une enquête pour défaut de qualité est ouverte, des procédures doivent être en place pour couvrir au minimum les points suivants: i. la description du défaut de qualité déclaré. ii. la détermination de l'étendue du défaut qualité. Le contrôle ou l'analyse des échantillons de référence et/ou modèle doit être pris en compte et, dans certains cas, un examen des dossiers de fabrication et de distribution du lot (en particulier pour les produits thermosensibles) ainsi que de l'enregistrement de l'étape de certification du lot, doit être effectué. iii. La nécessité de demander le retour de l'échantillon défectueux au réclamant. Cet échantillon, s'il est disponible, doit faire l'objet d'une évaluation appropriée. iv. L'évaluation du(e) risque(s) lié(s) au défaut de qualité, basée sur la gravité et l'étendue du défaut de qualité. v. Le processus de prise de décision à mettre en œuvre relatif à la nécessité éventuelle de mise en place de mesures de réduction des risques dans le circuit de distribution, comme les rappels de lots ou de produits ou autres mesures. vi. L'évaluation de	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	La procédure de réclamations client prévoit les points suivants: * Description du défaut * L'examen de l'échantillon : * La revue du dossier de lot avec les fiches de déviations * La revue des changements * L'examen de l'échantillothèque * La revue de stabilité : * Réexamen des réclamations antérieures : * Analyse de cause * Plan CAPA et suivi de son efficacité	* Le rapport d'investigation n'est pas communiqué * Absence d'évaluation du risque au niveau du formulaire d'investigation des réclamations

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

	l'incidence que toute décision de rappel peut avoir sur la disponibilité du médicament pour les patients sur les marchés concernés et la nécessité de notifier cette incidence aux autorités compétentes correspondantes. vii. La communication interne et externe qui doit être faite en lien avec un défaut qualité et les investigations menées. viii. L'identification de la (des) principale(s) cause(s) potentielle(s) du défaut qualité. ix. La nécessité d'identifier et de mettre en œuvre des actions correctives et des actions préventives (CAPAs) appropriées pour le problème donné et d'évaluer l'efficacité de ces actions.					
8.3	INVESTIGATIONS ET DECISION	Convaincant	55%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
8.10	L'information rapportée en lien avec d'éventuels défauts qualité doit être enregistrée en incluant tous les détails originaux communiqués. La validité et l'étendue de tout défaut qualité déclaré doivent être documentées et évaluées conformément aux principes de Gestion du risque qualité afin de justifier les décisions concernant le niveau d'enquête et les mesures prises.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.		Absence d'analyse de risque
8.11	Lorsque l'on découvre ou suspecte un défaut qualité sur un lot, il convient d'examiner d'autres lots et, dans certains cas, d'autres produits pour déterminer s'ils présentent le même défaut, en particulier ceux dans lesquels une partie du lot défectueux ou des composants défectueux a pu être incorporée.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	Une étude de l'étendu éventuel du défaut est réalisée mais non tracée	
8.12	Les investigations sur les défauts qualité doivent inclure une revue des rapports de défaut qualité précédents ou toute autre information pertinente, pour déterminer les problèmes particuliers ou récurrents qui méritent une attention particulière et d'éventuelles actions réglementaires	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Le formulaire d'investigation implique une revue de l'historique des réclamations similaires	
8.13	Les décisions prises pendant et après les enquêtes concernant un défaut qualité doivent refléter le niveau de risque présenté par le défaut aussi bien que la gravité de toute non-conformité avec les exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché/ spécifications du produit ou des bonnes pratiques de fabrication. De telles décisions doivent être prises rapidement pour garantir la sécurité du patient et doivent être proportionnées au niveau de risque considéré.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.		Absence d'analyse de risque

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

8.14	Etant donné que les informations complètes sur la nature et l'étendue du défaut qualité peuvent ne pas être disponibles aux premières étapes d'une investigation, les processus de prise de décision doivent néanmoins garantir que les mesures appropriées de réduction des risques sont prises au moment approprié de l'investigation. Toutes les décisions et mesures prises suite à un défaut qualité doivent être documentées.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les décisions sont tracées au niveau du formulaire des réclamations clients et suivi via Qualiproxl	
8.15	Le fabricant doit déclarer dès que possible au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché/au promoteur ainsi qu'à toutes les autorités compétentes concernées, tout défaut qualité pouvant être à l'origine d'un rappel du produit ou d'une restriction de sa distribution.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Procédure de rappel de lot : la décision de rappel est prise suite à une analyse de risque * Si un risque de sécurité se présente, les autorités et les bailleurs de licence sont informés et un rappel de lot est réalisé	
8.4	ANALYSE DE CAUSES ET CAPA	Convaincant	52%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
8.16	Une analyse de niveau approprié de la cause principale doit être réalisée pour l'investigation des défauts qualité. Dans les cas où la(es) vraie(s) cause(s) principale(s) du défaut qualité ne peut (peuvent) être déterminée(s), il convient d'identifier la(les) cause(s) la(les) plus probable(s) et d'y remédier	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Une analyse de cause est faite au niveau du formulaire d'investigation	
8.17	Lorsqu'une erreur humaine est suspectée ou identifiée comme étant la cause du défaut qualité, cela doit être formellement justifié et une attention particulière doit permettre de s'assurer que des erreurs ou problèmes lié(e)s au procédé, aux procédures et aux systèmes mis en place n'ont pas été oubliés.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Une classification de la cause selon les 5M est faite * L'action est planifiée par rapport à la cause	
8.18	Des CAPA adaptées doivent être identifiées et mises en œuvre suite à un défaut qualité. L'efficacité de ces mesures doit être suivie et évaluée.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* La réalisation du plan CAPA ainsi que le suivi de son efficacité sont réalisés via qualiproxl	
8.19	Les enregistrements des défauts qualité doivent être revus et des analyses de tendance réalisées régulièrement pour permettre l'identification de tout problème particulier ou récurrent nécessitant une attention particulière	Faux	0%	Niveau 1 : L'action n'est pas réalisée ou alors de manière très aléatoire.		Pas d'analyse de tendance des réclamations récurrentes
8.5	RAPPELS DE PRODUIT	Convaincant	78%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
8.20	Des procédures écrites concernant l'organisation des rappels et les mesures de réduction de risques doivent être établies, régulièrement révisées et mises à jour lorsque nécessaire.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Procédure de rappel de lot en place * La procédure est revue tout les 3 ans et révisée si nécessaire	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

8.21	Après commercialisation d'un produit, tout retrait du circuit de distribution de ce produit suite à un défaut qualité doit être considéré et géré comme un rappel	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Tout retrait est considéré comme un rappel de lot et géré selon la procédure en place	
8.22	Les rappels doivent pouvoir être entrepris rapidement et à tout moment. Dans certains cas, les rappels peuvent être réalisés pour protéger la santé publique avant d'avoir établi la(es) cause(s) principale(s) et l'étendue du défaut qualité.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Un délai de 72 h est fixé pour analyser le problème	
8.23	Les dossiers de distribution des lots/produits doivent être mis rapidement à la disposition des personnes responsables des rappels et doivent contenir suffisamment d'informations sur les grossistes et les clients approvisionnés directement (adresse, numéro de téléphone et/ou télécopie pendant et hors des heures de travail, lots et quantités livrés) même lorsqu'il s'agit de produits exportés et d'échantillons gratuits de médicament	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Un état est édité du QAD permettant le suivi des ventes par produit, lot et grossiste * Une liste de tout les grossistes avec leurs adresses et téléphones est mise en place	
8.25	Le niveau de rappel dans le circuit de distribution doit être défini en concertation avec les autorités compétentes, en prenant en considération le risque potentiel pour la santé publique et les conséquences liées à ce rappel. Les autorités compétentes doivent également être informées lorsqu'aucun rappel n'est proposé pour un lot défectueux en raison du dépassement de la date de péremption (par exemple pour les produits à durée de conservation courte).	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* La rappel se fait généralement auprès des grossistes et officines * Les autorités compétentes sont impliqués dans le rappel	
8.26	L'ensemble des autorités compétentes concernées doit être informé au préalable de toute intention de rappel de produit. Pour des problèmes très sérieux (par exemple ceux pouvant avoir potentiellement un impact sérieux sur la santé publique), des actions rapides visant à réduire les risques (par exemple un rappel de produit) sont susceptibles d'être prises avant d'avoir informé les autorités compétentes. Dans la mesure du possible, tout doit être mis en œuvre pour que ces actions soient prises en accord avec les autorités compétentes concernées.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les autorités compétentes sont informés de toute décision de rappel	
8.27	Lorsqu'une proposition de rappel concerne plusieurs pays, les conséquences spécifiques à chaque pays doivent être prises en considération. Dans ce cas, des mesures de réduction des risques appropriées doivent être discutées avec les autorités compétentes concernées. Selon son usage thérapeutique, le risque de rupture de stock d'un médicament sans alternative autorisée doit être pris en compte lors de toute décision de mesure de réduction des risques telle qu'un rappel de lot. Toute décision de ne pas procéder à une mesure de réduction	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les autorités compétentes sont impliquées dans les décisions de rappel	

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

	des risques qui aurait été par ailleurs requise, doit être prise en accord avec l'autorité compétente.				
8.28	Les produits rappelés doivent être identifiés et stockés séparément dans une zone sécurisée dans l'attente d'une décision sur leur sort. Le statut de tous les lots rappelés doit être formellement établi et documenté. La justification de toute décision de retraitement de produits rappelés doit être documentée et discutée avec l'autorité compétente concernée. La durée de conservation restante des lots retraités destinés à être remis sur le marché doit aussi être prise en compte	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les produits rappelés sont stockés à part dans une zone grillagée fermant à clé ayant un statut refusé * La procédure interne interdit le retraitement des lots retournés des grossistes
8.29	Le déroulement du rappel doit être enregistré jusqu'à sa clôture et un rapport final doit être préparé comportant un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées des produits/lots concernés.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Un rapport est émis avec un bilan comparatif
8.30	L'efficacité des dispositions en place pour effectuer des rappels doit être périodiquement évaluée pour confirmer qu'elles restent fiables et adaptées. Ces évaluations doivent être réalisées pendant et en-dehors des heures de bureau, et la nécessité de procéder à des exercices de simulation doit être envisagée. Cette évaluation doit être documentée et justifiée	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Une simulation de rappel est faite annuellement * Un rapport est édité suite à la simulation
8.31	En plus des décisions de rappels, d'autres mesures de réduction des risques liés aux défauts qualité peuvent être envisagées, comme la diffusion d'avertissements auprès des professionnels de santé liés à l'utilisation d'un lot potentiellement défectueux. Ces situations doivent être considérées au cas par cas et discutées avec les autorités compétentes concernées.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les actions décidées sont prise suite à l'évaluation du défaut * Toute décision est discuté avec les autorités compétentes
Chap 9	AUDIT INTERNE	Conforme	90%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats	
9.1	Principe	Conforme	90%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats	
9.1	Les questions de personnel, les locaux, le matériel, les documents, la production, le contrôle de la qualité, la distribution des médicaments, les dispositions prises pour traiter les réclamations et les rappels et le système d'auto-inspection doivent être examinés à intervalles réguliers, suivant un programme préétabli, de façon à vérifier leur conformité avec les principes d'assurance de la qualité.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Un programme d'audit annuel est émis * Chaque département est audité au moins une fois par an
9.2	Des auto-inspections doivent être conduites, de façon indépendante et approfondie, par des personnes compétentes de la firme et désignées à cet effet. Des audits indépendants	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière	* Les audits internes sont sous la responsabilité de l'assurance qualité (indépendant)

Annexe 1- Autodiagnostic de conformité aux exigences des BPF

	effectués par des experts externes peuvent également s'avérer utiles.			assez convaincante.	* Une liste des auditeurs internes compétents est en place	
9.3	Toutes les auto-inspections doivent faire l'objet d'un compte rendu. Les rapports doivent contenir toutes les observations faites pendant les auto-inspections et, le cas échéant, des propositions de mesures correctives. Des comptes rendus concernant les mesures prises ultérieurement doivent également être élaborés.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Toute auto-inspection fait l'objet d'un rapport avec les écarts et observations observés * Un plan d'action est émis pour chaque écart suite à une analyse de cause	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

Réf.	Critères d'exigence des articles de la norme	Evaluations	Taux %	Libellés des évaluations	Modes de preuve et commentaires	Ecart
LD8	ÉCHANTILLONNAGE DES MP ET AC	Convaincant	76%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
LD8.1	Personnel	Convaincant	70%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
1.1	Le personnel chargé de l'échantillonnage doit recevoir une formation initiale et continue pour pouvoir procéder à un échantillonnage correct. Cette formation doit porter sur : - les plans d'échantillonnage, - les procédures écrites d'échantillonnage, - les techniques et le matériel de prélèvement, - les risques de contamination croisée, - les précautions à prendre en ce qui concerne les substances instables ou stériles, - l'importance de l'examen de l'aspect extérieur des matériaux, des récipients et des étiquettes, - l'importance de l'enregistrement de toute circonstance imprévue ou inhabituelle	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	**Les Agents de prélèvement reçoivent une formation sur les points suivants: - Plan d'échantillonnage - Procédures d'échantillonnage - Les techniques d'échantillonnage - Les précautions particulières pour les MP sensibles - Vérification des matériaux, aspect et étiquetage - Signaler toute anomalie et renseigner un constat dans ce sens ** Les agents de prélèvement sont qualifié à leurs tâches après 6 mois de recrutement et tout les 3 ans	
LD8.2	MATIÈRES PREMIÈRES	Conforme	90%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		
2.1	L'identité d'un lot entier de matières premières ne peut normalement être garantie que si des échantillons individuels sont prélevés dans tous les récipients contenant ce même lot et qu'un essai d'identification est effectué sur chaque échantillon. Il est possible de ne prélever qu'un certain nombre de récipients lorsqu'une procédure validée a été établie afin de garantir que l'identité mentionnée sur l'étiquette de chaque récipient renfermant des matières premières n'est jamais incorrecte	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Un échantillon est prélevé de chaque contenant * L'identification est un test obligatoire effectué sur les homogènes des contenants	
2.2	Cette validation doit notamment tenir compte des éléments suivants : - la nature et le statut du fabricant et du fournisseur et leur connaissance des bonnes pratiques de fabrication de l'industrie pharmaceutique, - le système d'assurance de la qualité du fabricant des matières premières, - les conditions de production et de contrôle des matières premières, - la nature des matières premières et des médicaments auxquels elles sont destinées.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Non applicable car l'identification est faite pour tout les récipients	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

2.3	La qualité d'un lot de matières premières peut être évaluée grâce au prélèvement et à l'analyse d'un échantillon représentatif. Les échantillons utilisés pour les essais d'identification peuvent être employés à cet effet. Le nombre d'échantillons prélevés pour la préparation d'un échantillon représentatif doit être défini statistiquement et mentionné dans un plan d'échantillonnage. Le nombre d'échantillons individuels pouvant être mélangés pour former un échantillon moyen doit également être défini en tenant compte de la nature de la matière première, du fournisseur et de l'homogénéité de l'échantillon moyen.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* La procédure d'échantillonnage des MP définie la méthodologie de préparation des échantillons moyens et le nombre d'échantillons individuels nécessaires	
LD8.3	ARTICLES DE CONDITIONNEMENT	Convaincant	70%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
3.1	Le plan d'échantillonnage des articles de conditionnement doit notamment tenir compte des éléments suivants : la quantité reçue, la qualité exigée, la nature du matériel (par exemple, articles de conditionnement primaire ou imprimés), les méthodes de production, ainsi que la connaissance du système d'assurance de la qualité du fabricant de ces articles, fondée sur des audits. Le nombre d'échantillons prélevés doit être défini statistiquement et mentionné dans un plan d'échantillonnage	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* L'échantillonnage se fait selon la norme Afnor ISO 2859	
LD.9	LIQUIDES, CRÈMES ET POMMADES	Convaincant	87%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
LD9.1	LOCAUX ET MATÉRIEL	Conforme	90%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		
1	L'utilisation de systèmes fermés pour la fabrication et le transfert est recommandée en vue de protéger le produit contre les contaminations. Les locaux de production dans lesquels les produits ou les récipients propres non fermés sont exposés à l'air doivent normalement être ventilés avec efficacité à l'aide d'air filtré	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les locaux de production sont une zone à atmosphère contrôlée * L'air est filtré sur des filtres HEPA * Contrôle régulier de la qualité microbiologique et particulière de l'air	
2	Les réservoirs, les récipients, les canalisations et les pompes doivent être conçus et installés de sorte qu'ils puissent être facilement nettoyés et, si nécessaire, désinfectés. En particulier, le matériel doit être conçu de façon à comprendre un minimum de bras morts et d'emplacements où des résidus s'accumulent et contribuent à la prolifération microbienne	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Une procédure de nettoyage par équipement * La validation de nettoyage prévoit le contrôle microbiologique au niveau des recoins et bras morts * Des tuyaux par produit sont prévus avec une fréquence de changement	Pas de qualification de conception des anciens équipements (

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

3	L'utilisation de matériel en verre doit être évitée partout où cela est possible. L'acier inoxydable de qualité supérieure est souvent le matériau choisi pour les pièces destinées à entrer en contact avec les produits.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Tout le matériel est en acier inoxydable 316L	
LD9.2	PRODUCTION	Convaincant	83%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
4	La qualité chimique et microbiologique de l'eau utilisée pour la production doit être précisée et contrôlée. Il faut éviter, grâce à l'entretien des systèmes d'alimentation en eau, tout risque de prolifération microbienne. Après toute désinfection chimique de ces systèmes, il convient de suivre une procédure de rinçage validée afin de garantir l'élimination de tout agent désinfectant.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les boucles de production d'eau purifiée sont qualifiées * Un contrôle journalier de l'eau avant utilisation est effectué * Contrôle microbiologique régulier de la qualité de l'eau * Une procédure de désinfection des boucles est en place * Contrôle de l'eau avant utilisation suite à la désinfection	
5	La qualité des matières livrées en vrac dans des citernes doit être contrôlée avant leur transfert vers des réservoirs de stockage en vrac.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Toute matière est contrôlée avant son transfert	
6	Lorsque des matières premières sont acheminées par des conduites, il faut vérifier qu'elles sont effectivement livrées à leur lieu de destination.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Non applicable	
7	Les matériaux susceptibles de libérer des fibres ou d'autres contaminants (comme le carton ou les palettes en bois) ne doivent pas pénétrer dans les zones où les produits ou des récipients propres sont exposés à l'air.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les palettes en bois ne sont pas autorisées au niveau de la production * Les MP sont décartonnées au niveau du SAS de la centrale de pesée * Les AC laire sont décartonnés au niveau de la salle de stockage	
8	Il faut veiller à conserver l'homogénéité des mélanges, des suspensions etc..., au cours du remplissage. Les procédés de mélange et de remplissage doivent être validés. Il faut être particulièrement vigilant au début d'un processus de remplissage, après chaque interruption et à la fin du	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et	* La fabrication et le remplissage sont validés pour chaque produit	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

	processus afin de garantir le maintien de l'homogénéité			tracée.		
9	Lorsque le produit fini n'est pas emballé immédiatement, la période maximale de stockage et les conditions de stockage doivent être spécifiées et respectées.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* La période de stockage maximale de SF est finie au niveau de la procédure générale de fabrication	Le Holding Time de certains produits n'est pas réalisé
ANNEXE 11	SYSTÈMES INFORMATISÉS	Informel	45%	Conformité de niveau 2 : Il est nécessaire de pérenniser la bonne exécution des activités		
11.1	GENERALITES	Informel	43%	Conformité de niveau 2 : Il est nécessaire de pérenniser la bonne exécution des activités		
1	La gestion du risque doit être appliquée tout au long du cycle de vie du système informatisé, en prenant en compte la sécurité des patients, l'intégrité des données et la qualité du produit. Ainsi, les décisions relatives à l'étendue de la validation et aux contrôles d'intégrité des données doivent être basées sur une évaluation justifiée et documentée des risques liés au système informatisé	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* La procédure de validation des systèmes informatisés prévoit la réalisation d'une analyse de risque pour déterminer l'étendue de la validation * Validation de certains système informatisés : QAD, Qualiproxl	* Les systèmes informatisés relatifs aux équipements de labo e sont pas validés * L'intégrité de données au niveau des équipements de labo n'est pas vérifiée * Absence d'analyse de risque
2	Une coopération étroite doit exister entre l'ensemble des personnels impliqués, tels que le détenteur du processus, le détenteur du système, les personnes qualifiées et le service informatique. Afin d'effectuer les tâches qui lui sont imparties, le personnel doit bénéficier des qualifications et niveaux d'accès appropriés et ses responsabilités doivent être clairement définies.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Les niveaux d'accès sont définis pour certains logiciels: QAD, Qualiproxl	* Les niveaux d'accès ne sont pas définis au niveau des logiciels de commande des équipements de contrôle * Mot de passe communs à plusieurs utilisateurs
3.1	Un contrat formel doit être établi dès lors que le fabricant fait appel à un tiers, tel un fournisseur ou un prestataire de services, qui interviendrait, par exemple, dans l'approvisionnement, l'installation, la configuration, l'intégration, la validation, la maintenance (e.g. via un accès à distance), la modification ou la conservation d'un système informatisé. Il en est de même pour tous services afférents ou dans le cadre d'un traitement de données. Ce contrat doit définir clairement les responsabilités de la tierce partie. Les services informatiques doivent être considérés de manière	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Un contrat est établi avec les prestataires externes intervenant sur les systèmes informatisés	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

	similaire.					
3.2	La compétence et la fiabilité d'un fournisseur sont des facteurs essentiels à prendre en compte lors de la sélection d'un produit ou d'un prestataire de service. La nécessité d'un audit doit être basée sur une évaluation du risque.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* La compétence des fournisseurs ainsi que ces références sont évalués lors du choix d'un produit	* Absence d'analyse de risque
3.3	La documentation accompagnant les produits standards du commerce doit être attentivement examinée par les utilisateurs soumis à la réglementation pharmaceutique, afin de s'assurer qu'ils satisfont aux exigences attendues.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* La documentation est examinée lors de la qualification d'installation du produit	
3.4	Les informations relatives au système qualité et à l'audit des fournisseurs ou des développeurs de logiciels ainsi que les systèmes installés doivent être disponibles, à la demande des inspecteurs de l'agence chargée de l'évaluation de la conformité aux BPF	Faux	0%	Niveau 1 : L'action n'est pas réalisée ou alors de manière très aléatoire.		* Pas d'audit des fournisseurs * Pas d'évaluation des fournisseurs
11.2	PHASE DU PROJET	Informel	36%	Conformité de niveau 2 : Il est nécessaire de pérenniser la bonne exécution des activités		
4.1	La documentation et les rapports de validation doivent couvrir les étapes pertinentes du cycle de vie. Les fabricants doivent être capables de justifier leurs standards, leurs protocoles, leurs critères d'acceptation, leurs procédures et leurs enregistrements, sur la base de leur évaluation du risque	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Selon la procédure en vigueur, un protocole et un rapport sont édités pour chaque validation QI,QO * Validation de certains système informatisés : QAD, Qualiproxi	* Absence d'analyse de risque * Certains SI ne sont pas validés : cas des équipements labo
4.2	La documentation de validation doit inclure, le cas échéant, les enregistrements relatifs à la maîtrise des changements et les rapports de toutes les déviations observées durant le processus de validation	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les changements sont gérés par des formulaires de gestion de changement * Les déviations sont enregistrés et analysées au niveau du rapport de validation	
4.3	Un inventaire à jour de tous les systèmes concernés et leurs fonctionnalités BPF doit être disponible. Pour les systèmes critiques, une description à jour du système détaillant les dispositions physiques et logiques, les flux de données et les interfaces avec d'autres systèmes ou processus, les pré-requis concernant les matériels et les logiciels, ainsi que les mesures de sécurité, doit être disponible.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* La liste des système informatisés est décrite au niveau de la procédure de validation * Une procédure est en place pour chaque logiciel décrivant le système * L'architecture réseau est en place	* Les système de gestion des équipements de labo ne sont pas inclus dans la liste des SI

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

4.4	Les spécifications utilisateurs (« Users Requirements Specifications » - URS) doivent décrire les fonctions requises du système informatisé et être basées sur une évaluation documentée du risque et de l'impact BPF. Les exigences de l'utilisateur doivent être traçables tout au long du cycle de vie	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.		
4.5	L'utilisateur soumis à la réglementation pharmaceutique doit prendre toutes les mesures raisonnables permettant de s'assurer que le système informatisé a été développé conformément à un système approprié de gestion de la qualité. Le fournisseur doit être évalué de manière adéquate	Faux	0%	Niveau 1 : L'action n'est pas réalisée ou alors de manière très aléatoire.		Pas d'évaluation des fournisseurs des systèmes informatisés
4.6	En ce qui concerne la validation de systèmes informatisés sur mesure ou personnalisés, un processus doit être mis en place afin de garantir une évaluation formelle et des retours d'information sur la qualité et les mesures de performance, et ce, pour toutes les étapes du cycle de vie du système	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.		
4.7	L'adéquation des méthodes et des scénarii de tests doit être démontrée. Ainsi, les limites des paramètres du système (processus) et des données ainsi que le traitement des erreurs, doivent être particulièrement pris en considération. L'adéquation des outils automatisés et des environnements de test doit faire l'objet d'une évaluation documentée	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Des scénarii de tests sont appliqués pour vérifier l'utilisation correcte et erronée du système	
4.8	Si des données sont transférées dans un autre format ou vers un autre système, la validation doit notamment garantir que la valeur et/ou la signification des données ne sont pas altérées durant le processus de migration	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.		
11.3	PHASE OPERATIONNELLE	Convaincant	56%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
5	Les systèmes informatisés qui échangent des données électroniques avec d'autres systèmes doivent disposer de contrôles intégrés garantissant la sécurité et l'exactitude des entrées et des traitements des données et ce, afin de minimiser les risques.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Interfaçage QAD/ RAP	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

6	Lorsque des données critiques sont introduites manuellement, il est nécessaire de prévoir un contrôle supplémentaire pour vérifier leur exactitude. Ce contrôle peut être effectué par un deuxième opérateur ou par des moyens électroniques validés. La criticité et les conséquences potentielles de données erronées ou incorrectement saisies doivent être couvertes par la gestion du risque	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Double vérification des données pour les activités à risque	
7.1	Les données doivent être protégées d'éventuels dommages par des moyens physiques et électroniques. L'accessibilité, la lisibilité et l'exactitude des données stockées doivent être vérifiées. L'accès aux données doit être garanti tout au long de la période de conservation.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Un archivage journalier des données sur le réseau est effectué * Les données archivées sont conservés par le service informatique et sont restaurables * La sauvegarde et la restauration sont testés périodiquement * L'accès aux systèmes se fait à travers des MDP * Salle de réseau fermée à clef	* Pas de contrôle d'accès aux données pour les chaînes HPLC * La fréquence et stockage sauvegarde des données de labo est faible (semestrielle)
7.2	Des sauvegardes régulières des données pertinentes doivent être réalisées. L'intégrité et l'exactitude des données sauvegardées, ainsi que la capacité à restaurer les données, doivent être vérifiées pendant la validation et contrôlées périodiquement.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Un archivage journaliers des données est effectué * Les données archivées sot conservés par le service informatique et sont restaurables * L'archivage et la restauration sont testés au niveau de la validation et de lmanière périodique	
8.1	Il doit être possible d'obtenir des copies imprimées et claires des données stockées électroniquement	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Les données sont imprimables	
8.2	Concernant les données nécessaires à la libération des lots, les impressions générées doivent pouvoir indiquer si l'une ou plusieurs d'entre elles ont été modifiées depuis leur saisie initiale	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Audit Trail au niveau du QAD (libération)	* Absence de suivi des modifications pour les chaînes chromatographiques
9	Il doit être envisagé, sur la base d'une analyse de risques, l'inclusion au sein du système informatisé d'un journal (dit « audit trail ») permettant de conserver la trace de toute modification ou suppression survenue sur les données ayant	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière	* Toute modification ou suppression au niveau du QAD est tracée (Date, type et responsable) * Les modifications des procédures sont tracés	* Absence de suivi des modifications "audit trail" pour les chaînes chromatographiques * Absence de revue des

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

	un impact BPF. Toute modification ou suppression d'une donnée ayant un impact BPF doit être justifiée et documentée. L'« audit trail » doit être disponible, convertible dans un format compréhensible et revu à fréquence régulière			informelle.		audits trail
10	Toute modification d'un système informatisé, y compris relative à sa configuration, doit être réalisée de façon maîtrisée et conformément à une procédure définie	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Les modifications sont gérés à travers un formulaire de gestion de changement	
11	Les systèmes informatisés doivent périodiquement faire l'objet d'une évaluation afin de s'assurer qu'ils restent dans un état validé et conforme aux BPF. Ces évaluations doivent inclure, le cas échéant, le périmètre de leurs fonctionnalités, les enregistrements des déviations, les incidents, les problèmes, l'historique des mises à jour et les rapports de performance, de fiabilité, de sécurité et de validation.	Faux	0%	Niveau 1 : L'action n'est pas réalisée ou alors de manière très aléatoire.		* Pas de réévaluation des systèmes Informatisés
12.1	Des moyens physiques et/ou logiques doivent être mis en place afin de restreindre l'accès des systèmes informatisés au seul personnel autorisé. Des méthodes adéquates pour éviter des accès non autorisés au système informatisé peuvent consister en l'utilisation de clés, de badges, de codes personnels associés à des mots de passe, de la biométrie, d'accès limités aux zones où sont situés les équipements informatiques et les stockages des données.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* L'accès à la plupart des SI se fait par mot de passe * Les données de sauvegarde sont gardés par le service informatique dans un endroit fermant à clef	* L'accès au Système de gestion au niveau du labo n'est pas protégé
12.2	L'étendue des contrôles de sécurité dépend de la criticité du système informatisé.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.		* Absence d'analyse de risque
12.3	La création, la modification et l'annulation des autorisations d'accès doivent être enregistrées.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* La liste des niveaux d'accès est disponible pour le QAD et qualipro	* Absence de gestion d'accès pour les logiciels de laboratoire

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

12.4	Les systèmes de gestion des données et des documents doivent être conçus pour enregistrer l'identité des utilisateurs impliqués dans la saisie, la modification, la confirmation ou la suppression de données, y compris la date et l'heure.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* L'identité des utilisateurs impliqués dans la saisie, la modification, la confirmation ou la suppression de données est enregistrée pour le système de gestion des documents et QAD	* Absence de suivi de l'identité au niveau des logiciels de labo
13	Tous les incidents, non pas seulement ceux liés aux défaillances du système et aux erreurs de données, doivent être rapportés et évalués. L'origine d'un incident critique doit être identifiée et constituer la base d'actions correctives et préventives	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les incidents sont gérés par des fiches des non conformités	
14	Les enregistrements électroniques peuvent être signés électroniquement. Les signatures électroniques doivent : a- avoir la même valeur, au sein de l'entreprise, qu'une signature manuscrite ; b- être définitivement liées aux documents auxquels elles se rapportent ; c- comprendre l'heure et la date de leur application.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les signatures électroniques sont utilisés pour l'approbation des documents	
15	Lorsqu'un système informatisé est utilisé pour enregistrer la certification et la libération de lot, il doit être conçu de manière à ce que seules les personnes qualifiées puissent certifier la libération des lots. De plus, la personne libérant ou certifiant les lots doit être clairement identifiée et enregistrée. Cette opération doit être réalisée à l'aide d'une signature électronique	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* L'accès au menu de libération des lots est limité aux personnes autorisées et qualifiées	
16	Les dispositions nécessaires doivent être prises afin d'assurer le bon fonctionnement des procédés critiques abrités par des systèmes informatisés ayant subi une panne (par exemple, en utilisant un mode manuel ou un mode dégradé). Le temps nécessaire à la mise en place de ce mode dégradé doit être basé sur une étude des risques et être approprié au système et à l'activité concernée. Ces modes dégradés doivent être correctement documentés et testés.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Le passage en mode manuel avec renforcement des contrôles se fait en cas de non disponibilité des SI	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

17	Les données peuvent être archivées. L'accessibilité, la lisibilité et l'intégrité de ces données doivent être vérifiées. Si des modifications significatives du système doivent être faites (par exemple, un changement d'équipement informatique ou de logiciel), alors la capacité à récupérer les données archivées doit être garantie et testée.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les données sont archivées sur des disques stockés par le service informatique * La restauration des données est possible si nécessaire	* Les données du labo sont archivées avec une fréquence de 6 mois
ANNEXE 15 QUALIFICATION ET VALIDATION		Convaincant	72%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
15.1	ORGANISATION ET PLANIFICATION DE LA QUALIFICATION ET DE LA VALIDATION	Convaincant	64%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
1.1	Toutes les activités de qualification et de validation doivent être planifiées et prendre en considération le cycle de vie des installations, des équipements, des utilités, des procédés et du produit	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Plannings de qualifications et validations en places	
1.2	Les activités de qualification et de validation ne doivent être effectuées que par du personnel dûment formé et se conformant aux procédures approuvées.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Procédure générale de qualification et validation en place	
1.3	Le personnel de qualification/validation doit rendre compte, selon les dispositions décrites dans le système qualité pharmaceutique, même si ce personnel n'en relève pas nécessairement, au service en charge du management de la qualité ou de l'assurance de la qualité. Toutefois, une supervision qualité appropriée doit être effective tout au long du cycle de vie de la validation.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les données de qualifications et validation sont gérées par l'AQ * Un responsable QVM du département qualité assure le suivi de ces activités	
1.4	Les éléments clés du programme de qualification et de validation du site doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (PDV) ou document équivalent.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* PDV en place	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

1.5	Le PDV ou document équivalent doit définir le système de qualification/validation et inclure ou référencer au minimum des informations sur les éléments suivants : i. La politique de qualification et de validation ; ii. La structure organisationnelle incluant les rôles et responsabilités pour les activités de qualification et de validation ; iii. Le récapitulatif des installations, des équipements, des systèmes et des procédés du site et leur statut de qualification et de validation ; iv. La maîtrise des changements et la gestion des déviations appliquées à la qualification et la validation ; v. Les recommandations pour la détermination des critères d'acceptation ; vi. Les références aux documents existants ; vii. La stratégie de qualification et de validation, incluant la requalification, le cas échéant.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Le PDV contient les informations requises * Le récapitulatif des installations et autres avec leurs statut de qualification et validations est gérée sous forme de matrices	
1.7	Une approche de gestion du risque qualité doit être utilisée pour les activités de qualification et de validation. Compte tenu de l'accroissement des connaissances et de l'expérience acquise au travers des changements rencontrés durant le développement ou la production commerciale, les évaluations des risques doivent être répétées selon le besoin. Le mode d'appréciation du risque utilisé pour soutenir les activités de qualification et de validation doit être clairement documenté.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.		L'approche de gestion de risque pour les activités de qualification et validation n'est pas toujours appliquée
1.8	Des vérifications appropriées doivent être intégrées dans les activités de qualification et validation pour garantir l'intégrité de toutes les données obtenues.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Double vérification des données	
15.2	DOCUMENTATION, INCLUANT LE PDV	Conforme	92%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		
2.1	Tous les documents générés au cours de la qualification et la validation doivent être approuvés et autorisés par le personnel compétent tel que défini dans le système qualité pharmaceutique	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Tout les documents sont approuvés par l'AQ	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

2.2	Les liens entre les documents dans les projets complexes de validation doivent être clairement définis	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les liens entre les documents sont gérés par le système de gestion documentaire	
2.3	Des protocoles de validation doivent être préparés en définissant les systèmes, les attributs et les paramètres critiques, ainsi que les critères d'acceptation associés.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Des protocoles sont en place pour chaque qualification/validation avec définition des paramètres critiques et des critères d'acceptation	
2.6	Lorsque des protocoles de validation et d'autres documents sont fournis par un tiers prestataire de services de validation, le personnel compétent du site de fabrication doit confirmer leur adéquation et leur conformité aux procédures internes avant approbation. Les protocoles des fournisseurs peuvent être complétés par des documents ou des protocoles de tests supplémentaires avant utilisation.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les protocoles et rapport des prestataires externes sont évalués en internes. Ils peuvent être complétés par des documents internes le cas échéant	
2.7	Tout changement significatif au protocole approuvé pendant son exécution, (par exemple, concernant des critères d'acceptation, des paramètres de fonctionnement, etc.), doit être documenté comme une déviation et justifié selon une approche scientifique.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les déviations et les écarts sont enregistrés au niveau du rapport	
2.8	Les résultats qui ne satisfont pas aux critères d'acceptation préalablement définis doivent être enregistrés comme une déviation et faire l'objet d'investigation complète conformément aux procédures. Toute répercussion sur la validation doit être argumentée dans le rapport.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les déviations et les écarts sont enregistrés et discutés au niveau du rapport	
2.9	La revue et les conclusions de la validation doivent faire l'objet d'un rapport, et les résultats obtenus être confrontés aux critères d'acceptation. Tout changement ultérieur des critères d'acceptation doit être justifié selon une approche scientifique, et une recommandation finale formulée à l'issue de la validation.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les résultats sont confrontés aux critères d'acceptation et une conclusion sur la validation est effectuée	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

2.10	Une libération formelle autorisant à procéder à la prochaine étape du processus de qualification et de validation doit être obtenue de la personne responsable concernée soit au travers de l'approbation du rapport de validation, soit dans un document de synthèse distinct. L'accord conditionnel autorisant à passer à la prochaine étape de la qualification peut être donné même si certains critères d'acceptation ou certaines déviations n'ont pas été entièrement traités et, dans ce cas, il existe une évaluation documentée confirmant l'absence d'incidence significative sur l'activité suivante.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* L'autorisation de passage à l'étape suivante est formulée au niveau de la conclusion du rapport	
15.3	ETAPES DE LA QUALIFICATION POUR LE MATERIEL, LES INSTALLATIONS, LES UTILITES ET LES SYSTEMES	Convaincant	77%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
3.1	Les activités de qualification doivent prendre en compte l'intégralité des étapes, depuis le développement initial du cahier des charges de l'utilisateur jusqu'à la dernière utilisation des équipements, des installations, des utilités ou des systèmes.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Le cycle de vie de qualification est défini au niveau de la procédure de qualification	
3.2	Les spécifications concernant les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes doivent être définies dans un CCU et/ou une description fonctionnelle. Les éléments essentiels relatifs à la qualité nécessitent d'être intégrés à ce stade, et tout risque associé aux BPF doit être réduit à un niveau acceptable	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Des CDC sont définis pour les nouveaux équipements	
3.3	La qualification de la conception (QC) est l'élément suivant dans le processus de qualification des équipements, des installations, des utilités ou des systèmes où la conformité de la conception avec les BPF doit être démontrée et documentée. Les exigences formulées dans les cahiers des charges de l'utilisateur doivent être vérifiées pendant la qualification de la conception.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.		* Absence de qualification de conception: cas des installations

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

3.4-3.7	3.4 L'équipement, en particulier s'il intègre une technologie nouvelle ou complexe, peut être évalué, le cas échéant, chez le fournisseur avant la livraison. 3.5 Avant l'installation, les équipements doivent être certifiés conformes au CCU ou à la description fonctionnelle, chez le fournisseur, le cas échéant. 3.6 Si cela est approprié et justifié, une revue de la documentation et certains tests peuvent être effectués au moment du TAU, ou à d'autres étapes, sans nécessiter d'être répétés sur site avec les procédures de QI/QO s'il est démontré que le transport et l'installation n'ont aucune incidence sur la fonctionnalité. 3.7 Le TAU peut être complété par l'exécution d'un TAS après réception de l'équipement sur le site de fabrication.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* La réalisation du SAT est décrite au niveau de la procédure de qualification * Le SAT est limité aux équipements complexes	
3.8	La qualification de l'installation (QI) doit être effectuée sur les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* La QI est réalisée pour les installations, utilités et systèmes	
3.9	La QI doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter : i. Vérification de l'installation correcte des composants, de l'instrumentation, des équipements, des canalisations et des utilités par rapport aux schémas techniques et aux spécifications ii. Vérification de la conformité de l'installation par rapport aux critères prédéfinis iii. Collecte et regroupement des instructions de fonctionnement, de mise en œuvre, et des exigences de maintenance du fournisseur iv. Étalonnage des instruments v. Vérification des matériaux de construction	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* La QI comporte les éléments prévus	
3.10	La QO est normalement effectuée après la QI, mais selon la complexité des équipements, l'une et l'autre peuvent être effectuées simultanément dans le cadre d'une qualification de l'installation/des opérations (QIO).	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* La QO suit l'acceptation de la QI	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

3.11	La QO doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter : i. Tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et des équipements pour garantir que le système fonctionne bien comme prévu ; ii. Tests confirmant les limites supérieures et inférieure d'utilisation, et/ou les conditions définissant le pire cas (« horst case »).	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* La QO prévoit de tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et des équipements pour garantir que le système fonctionne bien comme prévu ;	
3.13	La QP doit normalement être effectuée après qu'une QI et qu'une QO aient été menées à bien. Mais dans certains cas, il peut être préférable de l'effectuer en même temps que la QO ou la validation du procédé.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* La QP suit l'acceptation de la QI et QO	
3.14	La QP doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter : i. Tests, utilisant les matériaux de production, des substituts qualifiés ou un produit de simulation présentant un comportement équivalent dans des conditions de fonctionnement normales avec les tailles de lots correspondant au pire cas. La fréquence d'échantillonnage utilisée pour confirmer le contrôle du procédé doit être justifiée ; ii. Les tests doivent couvrir la gamme de fonctionnement du procédé visé, sauf s'il existe des preuves documentées issues des phases de développement qui confirment les gammes opérationnelles.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* La QP des équipement sse fait en utilisant les matériaux de production	* Pas de tests sur toute la gamme opératoire
15.4	RE-QUALIFICATION	Convaincant	50%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
4.1	Les équipements, les installations, les utilités et les systèmes doivent être évalués à une fréquence appropriée pour confirmer qu'ils demeurent bien sous contrôle	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Un fréquence de requalification est fixée pour les équipements et utilités * La requalification des locaux se fait suit aux changements	* Pas de fréquence de qualification périodique des locaux
4.2	Quand une requalification est nécessaire et effectuée selon une périodicité précise, cette périodicité doit être justifiée et les critères d'évaluation définis. Par ailleurs, la possibilité de changements mineurs avec le temps doit être évaluée	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière		* Le choix de la périodicité n'est pas basé sur une évaluation tracée

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

				informelle.		
15.5	VALIDATION DU PROCÉDÉ	Convaincant	57%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
5.1	Les exigences et principes exposés dans ce chapitre s'appliquent à la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques. Ils couvrent la validation initiale des nouveaux procédés, les validations ultérieures des procédés modifiés, les transferts entre sites et la vérification de procédé en continu	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* La validation de process couvre toutes les formes * La validation couvre les nouveaux process, les modifications, les transferts et la revalidation périodique	
5.3	Les procédés doivent impérativement démontrer leur robustesse et garantir une qualité constante du produit avant sa mise sur le marché.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Tout les procédés de fabrication sont validés	
5.4	La validation du procédé pour de nouveaux produits doit couvrir l'intégralité des dosages commercialisés et la totalité des sites de fabrication concernés. L'approche matricielle ou d'encadrement des résultats peut être justifiée pour de nouveaux produits si l'on dispose de connaissances approfondies du procédé dès la phase de développement et d'un programme de vérification continue approprié	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* La validation couvre l'intégralité des dosages	
5.5	Pour la validation du procédé de produits qui sont transférés d'un site à un autre ou sur un même site, le nombre de lots de validation peut être réduit en utilisant l'approche matricielle ou d'encadrement des résultats. Les connaissances existantes du produit, notamment le contenu de la validation précédente, doivent néanmoins être disponibles. Des dosages, des tailles de lots et des tailles de conditionnements/types de contenants différents peuvent aussi utiliser une approche matricielle ou d'encadrement des résultats, si cela est justifié.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* En cas de transfert, la même procédure que celle de la validation des nouveaux produits est appliquée	
5.6	Pour le transfert de produits existants, le procédé de fabrication et les contrôles doivent être conformes à l'autorisation de mise sur le marché et répondre aux normes en cours de l'autorisation de mise sur le marché pour ce type de produit. Si nécessaire, des variations à l'autorisation de mise sur le marché doivent être soumises.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Le référence de fabrication ou de contrôle est toujours le dossier d'AMM	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

5.7	La validation du procédé doit établir si l'ensemble des attributs qualité produit et des paramètres du procédé, qui sont jugés importants pour garantir l'état de validation et la qualité acceptable du produit, peuvent être systématiquement atteints par le procédé. Les motifs qualifiant de critiques ou non critiques les paramètres du procédé et les attributs qualité produit doivent être clairement documentés, et prendre en compte les résultats des activités d'évaluation des risques	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Les attributs qualité produit ainsi que les paramètres critiques du process sont fixés au niveau du protocole de validation process	Absence d'analyse documentée justifiant le choix des paramètres et attributs critiques
5.8	Normalement les lots fabriqués pour la validation du procédé doivent être de la même taille que les lots destinés à l'échelle commerciale, et l'utilisation de toute autre taille doit être justifiée ou précisée au regard d'autres chapitres d'EudraLex, Volume 4, tel que transcrit en droit national par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicaments et des produits de santé (ANSM)	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Les lots de validation ont une taille de lot industrielle	
5.9	Les équipements, les installations, les utilités et les systèmes utilisés pour la validation du procédé doivent être qualifiés. Les méthodes d'analyse doivent être validées pour l'usage prévu.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les équipements, les installations, les utilités et les systèmes utilisés pour la validation du procédé sont qualifiés. * Les méthodes d'analyse sont validées	* Certaines anciennes méthodes ne sont pas validées, la validation n'était pas une exigence du MSP avant
5.10	Pour tous les produits, indépendamment de l'approche utilisée, les connaissances du procédé provenant des études de développement ou d'autres sources doivent être accessibles au site de fabrication, sauf justification contraire, et servir de fondement aux activités de validation.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les connaissances provenant du développement sont résumés dans un rapport de développement pharmaceutique accessible	
5.11	Pour les lots de validation du procédé, le personnel de production, de développement, ou le personnel de transfert entre sites peut intervenir. Les lots ne doivent être fabriqués que par le personnel formé conformément aux BPF au moyen de la documentation approuvée. Le personnel de production devrait normalement intervenir dans la fabrication des lots de validation pour faciliter la compréhension de la fabrication du produit.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* La fabrication des lots de validation se fait par le personnel de production qualifié à ces tâches * La fabrication des lots de validation se fait sous la responsabilité du développement dont le personnel peut intervenir * La fabrication se fait moyennant un dossier de lot approuvé	
5.12	Les fournisseurs des matières premières et d'articles de conditionnement critiques doivent être qualifiés avant la fabrication des lots de validation ; dans le cas contraire, une justification reposant sur l'application des principes de	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de		Le projet d'agrément fournisseurs n'est pas encore clôturé

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

	gestion du risque qualité doit être documentée			manière informelle.		
5.13	Il est particulièrement important que les connaissances qui ont permis le développement initial du procédé soient disponibles pour justifier l'espace de conception (design space) le cas échéant, ou pour le développement de tout modèle mathématique permettant de confirmer la stratégie de contrôle du procédé.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les connaissances provenant du développement sont résumés dans un rapport de développement pharmaceutique accessible	
5.14	La mise sur le marché de lots de validation doit être prédéfinie. Les conditions de production des lots doivent être pleinement conformes aux BPF, aux critères d'acceptation de la validation, aux critères de vérification en continu du procédé (le cas échéant) et à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation d'essai clinique.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les lots de validation sont commercialisés , ils sont fabriqués dans les mêmes conditions que les lots de routine	
5.16	Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'il existe un rapport bénéfice-risque élevé pour le patient, il peut être acceptable que la production de routine commence avant même que le programme de validation soit achevé ; une procédure de validation simultanée peut alors être utilisée. Mais la décision d'effectuer une validation simultanée doit impérativement être justifiée, documentée dans le PDV pour être visible, et être approuvée par le personnel habilité.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Pas de validation simultanée, la fabrication de routine se fait toujours suite aux de lots de validation	
5.18	Dans l'approche traditionnelle, un certain nombre de lots du produit fini sont fabriqués dans des conditions de routine pour confirmer la reproductibilité	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* 3 lots de validation sont fabriqués dans les mêmes conditions	
5.19	Le nombre de lots fabriqués et le nombre d'échantillons prélevés doivent reposer sur des principes de gestion du risque qualité, permettre d'établir la gamme normale de variations et tendances, et produire suffisamment de données pour l'évaluation. Chaque fabricant doit impérativement déterminer et justifier le nombre de lots nécessaire pour démontrer que le procédé de fabrication est systématiquement capable de délivrer un produit de la qualité requise.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* 3 lots de validation sont fabriqués dans les mêmes conditions * La capacité du process est vérifiée au niveau du rapport de validation process	
5.20	Sans préjudice du point 5.19, il est généralement jugé acceptable qu'un minimum de trois lots consécutifs fabriqués dans des conditions de routine puisse constituer	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et	* 3 lots de validation sont fabriqués dans les mêmes conditions * La capacité du process est vérifiée au niveau du	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

	une validation du procédé			réalisée de manière assez convaincante.	rapport de validation process	
5.21	Un protocole de validation du procédé doit être préparé et doit définir les paramètres critiques du procédé (PCP), les attributs qualité produit critiques (AQC) et les critères d'acceptation connexes qui doivent reposer sur les données du développement et les connaissances documentées du procédé	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Les attributs qualité produit les paramètres critiques du process et leurs critères d'acceptation sont fixés au niveau du protocole de validation process	Absence d'analyse documentée justifiant le choix des paramètres et attributs critiques
5.22	Le protocole de validation du procédé doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter : i. Brève description du procédé et référence au Dossier Maître du lot correspondant ; ii. Fonctions et responsabilités ; iii. Résumé des AQC à examiner ; iv. Résumé des PCP et leurs limites ; v. Résumé d'autres caractéristiques et paramètres (non critiques) qui feront l'objet d'un examen ou d'une surveillance pendant la validation, et les motifs de leur inclusion ; vi. Liste des équipements/des installations à utiliser (y compris les équipements de mesure/de surveillance/d'enregistrement) et statut d'étalonnage ; vii. Liste des méthodes analytiques et validation de la méthode, le cas échéant. viii. Contrôles en cours de fabrication proposés avec leurs critères d'acceptation et le(s) motif(s) expliquant la sélection de chacun des contrôles proposés ; ix. Tests supplémentaires à effectuer avec leurs critères d'acceptation ; x. Plan d'échantillonnage et sa justification ; xi. Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats ; xii. Processus de libération et certification des lots (le cas échéant).	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Tous ces éléments sont inclus dans le protocole de validation process	
5.29	Les fabricants doivent surveiller la qualité du produit pour garantir le maintien sous contrôle tout au long du cycle de vie du produit à travers l'évaluation des tendances du procédé concerné.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Evaluation des tendances des paramètres process et des résultats du produit au niveau de la revue annuelle produit	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

5.30	L'ampleur et la fréquence du suivi en continu du procédé doivent être revues régulièrement. À tout moment tout au long du cycle de vie du produit, il peut être approprié de modifier les exigences pour tenir compte du niveau actualisé des connaissances du procédé et de ses performances.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.		
5.31	Le suivi en continu du procédé doit être conduit selon un protocole approuvé ou des documents équivalents, et un rapport doit être préparé pour documenter les résultats obtenus. Des outils statistiques doivent être utilisés, le cas échéant, pour appuyer les conclusions au regard de la variabilité et de la capacité d'un procédé donné, et pour en garantir le contrôle	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Le suivi en continu se fait selon les protocoles de fabrication approuvés et renseignés dans les DL * Analyse de tendance des résultats de suivi continu au niveau du RAP	Pas d'analyses statistiques
5.32	Le suivi en continu du procédé doit être utilisé tout au long du cycle de vie du produit pour appuyer le statut de validation du produit tel que documenté dans la Revue Qualité Produit. Les changements progressifs avec le temps doivent aussi être considérés, et la nécessité de toute mesure supplémentaire, comme par exemple le renforcement de l'échantillonnage, doit être évaluée.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.		
15.6	VÉRIFICATION DU TRANSPORT	Informel	85%	Conformité de niveau 2 : Il est nécessaire de pérenniser la bonne exécution des activités		
6.1	Les produits finis, les médicaments expérimentaux, les produits intermédiaires et vrac et les échantillons doivent être transportés depuis les sites de fabrication conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché, l'étiquetage approuvé, le fichier des spécifications du produit, ou comme justifié par le fabricant	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les étiquettes caisses précisent les conditions spéciales de stockage * Le transport intersites se fait par un camion équipé d'un suivi continu de température * Procédure de suivi des conditions de transport des produits finis	
6.2	Il est reconnu que la procédure de vérification du transport peut être complexe à cause des facteurs variables, cependant les voies de transport doivent être clairement définies. Les variations saisonnières et autres variations des paramètres doivent aussi être considérées durant la vérification du transport.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Procédure de suivi des conditions de transport des produits finis	
6.3	Au cours du transport, une évaluation des risques doit être effectuée pour juger de l'incidence des variables autres que les conditions qui en sont contrôlées ou surveillées en permanence, par exemple les retards durant le transport, les dispositifs de surveillance défaillants, le niveau de remplissage d'azote liquide, la sensibilité du produit et tout	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.		

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

	autre facteur pertinent					
6.4	À cause des conditions variables pendant le transport, la surveillance et l'enregistrement permanents de toute condition environnementale critique à laquelle le produit peut être soumis doivent être effectués, sauf justification contraire.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Le transport intersites se fait par un camion équipé d'un suivi continu de température	
15.7	VALIDATION DU CONDITIONNEMENT	Convaincant	70%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
7.1	La variation des paramètres de fonctionnement des équipements, en particulier pendant le conditionnement primaire, peut avoir une incidence significative sur l'intégrité et le fonctionnement correct de l'emballage, par exemple les blisters thermoformés, les sachets et les composants stériles. En conséquence, les équipements de conditionnement primaire et extérieur du produit fini et du produit vrac doivent être qualifiés.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les équipements de conditionnement primaire sont qualifiés	
7.2	La qualification des équipements utilisés pour le conditionnement primaire doit être effectuée avec les valeurs de fonctionnement minimales et maximales définies pour les paramètres critiques du procédé comme la température, la vitesse de la machine et la pression de scellage, ou pour tout autre facteur	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Une variation des paramètres de fonctionnement est prévu au niveau du protocole de qualification	
15.8	QUALIFICATION DES UTILITE	Convaincant	56%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
8.1	La qualité de la vapeur, de l'eau, de l'air, d'autres gaz, etc., doit être assurée après installation en utilisant les étapes de qualification décrites ci-dessus en section 3.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les utilités sont inclus dans le PDV * Les utilités sont qualifiés	
8.2	La période et l'ampleur de la qualification doivent refléter les variations saisonnières, le cas échéant, et l'usage attendu des utilités.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* La fréquence de qualification des utilités est fixée au niveau du PDV	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

8.3	Une évaluation du risque doit être effectuée en cas de contact direct éventuel avec le produit, par exemple le système de chauffage, de ventilation et de climatisation (HVAC), ou de contact indirect avec les échangeurs thermiques par exemple pour réduire tout risque de défaillance	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.		Absence d'analyse de risque documentée
15.9	VALIDATION DES MÉTHODES D'ANALYSE	Convaincant	80%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
9.1	Toutes les méthodes analytiques utilisées dans pour la qualification, la validation ou les opérations de nettoyage doivent être validées avec une limite de détection et de quantification appropriée	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* La validation des méthodes analytiques est incluse dans le PDV	* La validation des certaines anciennes méthodes n'est pas faite
9.2	En cas d'analyse microbiologique du produit, la méthode doit être validée pour confirmer que le produit n'a pas d'incidence sur la croissance des micro-organismes	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Un programme de validation des méthodes microbiologique en place	
9.3	En cas d'analyse microbiologique des surfaces dans une salle propre, la validation doit être effectuée sur la méthode de prélèvement pour confirmer que les agents désinfectants n'ont pas d'incidence sur la croissance des micro-organismes	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.		
15.10	VALIDATION DU NETTOYAGE	Convaincant	83%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
10.1	La validation du nettoyage doit être effectuée pour confirmer l'efficacité des procédures de nettoyage pour chaque équipement en contact avec le produit. Des agents factices peuvent être utilisés sous réserve d'une justification scientifique appropriée. Le regroupement d'équipements du même type appelle une justification de l'équipement choisi pour la validation du nettoyage.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* La validation des méthodes de nettoyage de tous les équipements est prévue au niveau du PDV	* Le programme de validation des méthodes de nettoyage selon les nouvelles exigences n'est pas achevé
10.2	Un examen visuel de la propreté constitue une partie importante des critères d'acceptation de la validation du nettoyage. L'utilisation de ce critère à lui seul n'est généralement pas acceptable. La répétition du nettoyage et des analyses jusqu'à obtention d'une valeur acceptable pour	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et	* L'examen visuel constitue un critère déterminant dans la validation de nettoyage * 3 autres critères sont utilisés * Tous résultat non conforme est tracé au niveau d'un constat d'anomalie	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

	les résidus n'est pas considérée comme une approche acceptable			tracée.		
10.3	Il est reconnu qu'un programme de validation du nettoyage peut être long et la validation avec vérification après chaque lot peut être nécessaire pour certains produits, par exemple les médicaments expérimentaux. Les données résultant de la vérification doivent être suffisantes pour appuyer la conclusion que les équipements sont propres et prêts à être utilisés.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* La validation de nettoyage se fait sur la base du choix des worst case de nettoyage * 3 lots successifs sont suivis dans le cadre de validation de nettoyage	
10.4	La validation doit considérer le niveau d'automatisation du procédé de nettoyage. En cas d'utilisation d'un procédé automatique, la plage normale de fonctionnement spécifiée pour les utilités et les équipements doit être validée	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Non applicable: pas de procédé de nettoyage automatique	
10.5	Pour tous les procédés de nettoyage, une évaluation doit être effectuée pour déterminer les facteurs variables qui influencent l'efficacité et les performances du nettoyage, par exemple les opérateurs, le niveau de détail des procédures comme les durées de rinçage, etc. Si des facteurs variables ont été identifiés, les situations correspondant au pire cas doivent être utilisées comme base pour les études de validation du nettoyage	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les facteurs influençant le nettoyage sont décrit au niveau de la procédure de validation de nettoyage	
10.6	Les limites de contamination résiduelle du produit doivent reposer sur une évaluation toxicologique. La justification des limites sélectionnées doit être documentée dans le cadre d'une évaluation du risque incluant toutes les données support. Des limites doivent être établies pour l'élimination des agents de nettoyage utilisés. Les critères d'acceptation doivent considérer l'effet cumulatif potentiel des différents éléments des équipements utilisés dans le train d'équipements du procédé. Si l'analyse de certains résidus de produit spécifiques n'est pas possible, d'autres paramètres représentatifs peuvent être choisis, par exemple le carbone organique total (COT) et la conductivité	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Le niveau toxicologique des produits est pris en compte lors du choix du worst case produit * L'élimination des agents de nettoyage fait partie de la validation de nettoyage * Pour le train d'équipement, la somme de résidus est calculée et prise en compte	
10.7	Le risque présenté par une contamination microbienne et par une contamination par des endotoxines doit être considéré durant le développement des protocoles de validation du nettoyage	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de	* Validation de l'absence de contamination microbiologique	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

				manière assez convaincante.		
10.8	L'influence du temps écoulé entre la fabrication et le nettoyage, et du temps écoulé entre le nettoyage et l'utilisation doit être prise en compte pour définir la durée maximale de l'état sale et de l'état propre dans le procédé de nettoyage.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Validation de la durée maximale de l'état sale et de l'état propre est faite	
10.9	En cas de fabrication par campagne, l'incidence sur la nettoyabilité à la fin de la campagne doit être envisagée et la durée maximale d'une campagne (en temps et/ou nombre de lots) doit servir de base pour la validation du nettoyage.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Le nombre maximal de lots à fabriquer lors de campagne est fixé	
10.10	En cas d'utilisation d'une approche par le pire cas comme modèle de validation de nettoyage, une justification scientifique doit être fournie pour la sélection du pire cas, et l'incidence des nouveaux produits sur le site doit être évaluée. Les critères pour définir le pire cas doivent inclure la solubilité, la nettoyabilité, la toxicité et l'activité thérapeutique.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Utilisation de l'approche pire cas * Les critères utilisés sont: la solubilité, la nettoyabilité, la toxicité et l'activité thérapeutique	
10.11	Les protocoles de validation du nettoyage doivent préciser ou référencer les points à échantillonner, la justification de la sélection de ces points, et définir les critères d'acceptation.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Le choix des points de prélèvement et les critères d'acceptation sont définis au niveau protocole	
10.12	Le prélèvement d'échantillon doit être effectué par écouvillonnage et/ou rinçage ou par d'autres moyens selon l'équipement de production. Les matériaux et les méthodes d'échantillonnage ne doivent pas influencer sur le résultat. La récupération doit s'avérer possible pour chacune des matières prélevées en contact avec l'équipement et pour chacune des méthodes d'échantillonnage utilisées	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* L'échantillonnage se fait par écouvillonnage u rinçage * Les matériaux et les méthodes sot standardisés au niveau de la procédure * Le rendement de récupération est calculé et pris en compte au niveau de la validation	
10.13	La procédure de nettoyage doit être effectuée un nombre de fois suffisant en fonction d'une évaluation du risque et doit répondre aux critères d'acceptation afin de prouver que la méthode de nettoyage est validée	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* La validation se fait sur 3 lots successifs	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

10.15	En cas de nettoyage manuel de l'équipement, il est particulièrement important que l'efficacité du procédé manuel soit confirmée à une fréquence justifiée.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	Validation des méthodes de nettoyage manuel	
15.11	CONTRÔLE DES CHANGEMENTS	Convaincant	83%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
11.1	Le contrôle des changements constitue une partie importante de la gestion des connaissances et doit être traité au sein du système qualité pharmaceutique	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les changements sont gérés par des formulaires de gestion de changement	
11.2	Des procédures écrites doivent être en place pour décrire les mesures à prendre en cas de changement planifié pour une matière première, un composant du produit, un procédé, un équipement, des locaux, une gamme de produits, une méthode de production ou d'analyse, une taille de lot, un espace de conception, ou tout autre changement au cours du cycle de vie susceptible d'affecter la qualité ou la reproductibilité du produit.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Procédure de gestion de changement en place * Formulaire type pour les changements majeurs	
11.3	En cas d'utilisation d'un espace de conception, l'incidence des changements apportés à l'espace de conception doit être considérée par rapport à celui défini dans l'autorisation de mise sur le marché, et la nécessité de mesures réglementaires doit être évaluée	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les changements sont gérés par des formulaires de gestion de changement	
11.4	La gestion du risque qualité doit être utilisée pour évaluer les changements planifiés afin de déterminer l'incidence potentielle sur la qualité du produit, le système qualité pharmaceutique, la documentation, la validation, le statut réglementaire, l'étalonnage, l'entretien et sur tout autre système afin d'éviter toute conséquence involontaire et planifier la nécessité de validation, vérification ou nouvelle qualification du procédé	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Le formulaire de gestion de changement prévoit une analyse d'impact	
11.5	Les changements doivent être autorisés et approuvés par les personnes responsables ou le personnel compétent en la matière conformément au système qualité pharmaceutique	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée,	* Les changements sont approuvés par les experts du sujet, l'AQ et le PRT	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

				améliorée et tracée.		
11.6	Les données supports, par exemple les copies de documents, doivent être revues pour confirmer que l'impact du changement a été démontré avant l'approbation finale.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Revue par l'AQ	
11.7	Après mise en œuvre, une évaluation de l'efficacité du changement doit, le cas échéant, être effectuée pour confirmer la réussite dudit changement.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Suivi de l'efficacité des changements par l'AQ	
Annexe 16: CERTIFICATION PAR UNE PERSONNE QUALIFIEE ET LIBERATION DES LOTS		Conforme	94%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		
16.1	PROCESSUS DE CERTIFICATION	Convaincant	86%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
1.1	Chaque lot de produit fini doit être certifié par une Personne Qualifiée au sein de l'UE avant d'être libéré pour la vente ou la distribution dans l'UE ou pour l'exportation. La certification peut uniquement être effectuée par une Personne Qualifiée du fabricant et/ou de l'importateur tels que décrits dans l'AMM	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	La certification des lots se fait par le PRT ou le RAQ par délégation	
1.2	Toute Personne Qualifiée impliquée dans la certification ou dans la confirmation d'un lot doit posséder une connaissance approfondie des étapes pour lesquelles elle engage sa responsabilité. Les Personne Qualifiées doivent être en mesure de prouver leur formation continue concernant le type de produit, les procédés de production, les progrès techniques et les évolutions des BP	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Dossiers de formation , d'expérience	
1.6	La Personne Qualifiée doit s'assurer personnellement que les responsabilités opérationnelles suivantes sont accomplies avant la certification d'un lot pour libération sur le marché ou pour l'exportation : i. la certification est autorisée conformément aux dispositions de l'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique ; ii. toutes les obligations et exigences additionnelles de la	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Tout PF est identifié en quarantaine et stocké dans une zone dédiée en attendant sa certification (quarantaine physique et informatique) * La certification est tracée par une feuille de libération	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

	législation nationale sont respectées ; iii. la certification est enregistrée dans un registre ou dans un document équivalent.					
1.7.1	Toutes les activités en lien avec la fabrication et le contrôle du médicament ont été réalisées conformément aux principes et aux lignes directrices des BPF.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Revue de conformité des dossiers de fabrication et contrôle	
1.7.2	L'ensemble de la chaîne d'approvisionnement de la substance active et du médicament jusqu'à l'étape de certification est documenté et tenu à la disposition de la Personne Qualifiée. Cette documentation doit inclure les sites de fabrication des matières premières et des articles de conditionnement pour le médicament ainsi que tout autre composant considéré comme critique à la suite d'une évaluation des risques du procédé de fabrication. Il est recommandé de présenter le document sous forme d'un diagramme complet intégrant chaque partie impliquée, y compris les sous-traitants d'étapes critiques telles que la stérilisation des composants et de l'équipement pour un procédé aseptique	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Le DL examiné avant la certification inclus toutes les matières et les AC entrant dans le lot avec leurs BA	
1.7.3	Tous les audits des sites impliqués dans la fabrication et le contrôle des médicaments ainsi que dans la fabrication de la substance active ont été effectués et les rapports d'audit sont tenus à la disposition de la Personne Qualifiée en charge de la certification.	Plutôt Faux	30%	Niveau 2 : L'action est réalisée quelques fois de manière informelle.	* Tous les audits du site sont diffusés au PRT	Pas d'audit des fournisseurs des MP
1.7.4	Tous les sites de fabrication, d'analyse et de certification sont en conformité avec l'AMM pour le territoire de destination.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Tous le site est agréé par le MSP	
1.7.5	Toutes les activités de fabrication et de contrôle sont conformes à celles décrites dans l'AMM	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les fabrications et contrôles se font conformément aux dispositions de l'AMM	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

1.7.6	L'origine et les spécifications des matières premières et des articles de conditionnement utilisés dans le lot sont en conformité avec l'AMM. Les systèmes de gestion de la qualité du fournisseur sont mis en place et permettent de garantir que seuls des matières premières et articles de conditionnement ayant la qualité requise ont été approvisionnés.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Contrôle des MP et AC à réception pour vérifier leur origine et spécifications * Système de maîtrise des intrants: suivi des différentes réceptions et comparaison pour détecter des éventuels changements	Projet d'agrément fournisseur en cours
1.7.8	L'importation de substances actives utilisées pour la fabrication de médicaments à usage humain doit satisfaire aux exigences de l'article 46(b) de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée 46 (b): de ne céder les médicaments autorisés qu'en conformité avec la législation des États membres concernés;	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.		
1.7.9	Pour les médicaments qui relèvent du champ d'application de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, les excipients ont été fabriqués conformément aux BPF en vigueur	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Fabrication selon les BPF	
1.7.10	S'il y a lieu, le statut de l'EST (encéphalopathie spongiforme animale transmissible) de toutes les matières utilisées dans la fabrication du lot, doit être conforme à l'AMM.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Certificats TSE/BSE déposés	
1.7.11	Tous les enregistrements sont complets et approuvés par du personnel approprié. L'ensemble des contrôles en cours de fabrication et des vérifications requis ont été effectués	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Double vérifications des enregistrements et des contrôles en cours au niveau de la production * Vérification par l'AQ lors de l'évaluation du dossier	
1.7.12	Tous les procédés de fabrication et de contrôle demeurent dans un état validé. Le personnel est formé et qualifié de manière appropriée.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Programme de validation process et analytiques en place * Programme de formation et qualification personnel en place	
1.7.13	Les résultats du contrôle qualité du produit fini doivent être conformes aux spécifications du produit fini décrite dans l'AMM ou, dans les cas autorisés, le programme de contrôle	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est	* Contrôle et libération par rapport aux spécifications décrites au niveau de l'AMM	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

	d'essais de libération en temps réel.			réalisée, améliorée et tracée.		
1.7.14	L'ensemble des engagements réglementaires post-commercialisation en lien avec la fabrication ou le contrôle du produit ont été pris en compte. Les données du programme de suivi de la stabilité permettent d'appuyer la certification.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Tous les engagements sont pris en compte * Données de stabilité jusqu'à péremption disponibles avant commercialisation	
1.7.15	L'impact de toute modification sur la fabrication ou le contrôle du produit a fait l'objet d'une évaluation et toutes les vérifications et contrôles additionnels ont été terminés	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les modifications sont gérés à travers des formulaires de gestion de changement * L'impact des modifications est évalué * Une copie de la GC est jointe au DL des produits concernés	
1.7.16	Toutes les investigations qui portent sur le lot à certifier (notamment les investigations des résultats hors spécifications ou hors tendance) ont été menées jusqu'à un niveau suffisant pour appuyer la certification.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Tous les OOS et OOT sont traités avant la libération et une copie est jointe au DL des produits concernés lors de l'évaluation	
1.7.17	Les réclamations, investigations ou rappels en cours ne vont pas à l'encontre des conditions requises pour la certification du lot concerné	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les réclamations, investigations ou rappel sont pris en compte	
1.7.19	Le programme d'auto-inspection est actif et tenu à jour	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Programme en place et à jour	
1.7.20	Les modalités appropriées sont mises en œuvre pour la distribution et l'expédition	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Registre de distribution en place	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

10.1.1	La certification d'un médicament est enregistrée par la Personne Qualifiée dans un registre ou dans un document équivalent prévu à cet effet	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Fichier à jour tenu par le PRT	
1.7.22	Le rapport de contrôle, ou toute autre preuve de libération sur le marché en question, basée sur un système équivalent, doit être mis à disposition pour le lot concerné afin d'être exempté de tout contrôle ultérieur lors de son entrée dans un autre État membre	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Bulletin d'analyse joint au Dossier de lot * La traçabilité du contrôle conservée au labo par lot * Feuille de libération classées	
16.2	ÉVALUATIONS DE BPF RÉALISÉES PAR LES TIERCES PARTIES	Conforme	90%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		
2.2	Le rapport d'audit doit porter sur les exigences générales de BPF, telles que, par exemple, le système de gestion de la qualité, toutes les procédures appropriées relatives à la production et au contrôle de la qualité ayant trait au produit fourni, par exemple la fabrication de la substance active, les analyses de contrôle de la qualité, le conditionnement primaire, etc. Tous les domaines audités doivent être décrits avec précision dans le cadre d'un rapport détaillé de l'audit	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les audits portent surtout sur le système de gestion qualité * Les domaines audités sont décrits au niveau des rapports	
2.2	Il convient de déterminer si la fabrication et le contrôle de la qualité de la substance active et du médicament sont conformes aux BPF	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	Fabrication et contrôle selon les BPF	
2.2	La Personne Qualifiée doit s'assurer qu'une évaluation et une approbation écrites finales des rapports d'audit de la tierce partie ont été effectuées. La Personne Qualifiée doit avoir accès à l'ensemble de la documentation qui facilite l'examen des conclusions de l'audit et de la prise en compte continue de l'activité externalisée.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Evaluation et approbation du rapport * L'examen de la documentation de l'audit se fait par I4AQ et le PRT	
16.3	GESTION DES DÉVIATIONS NON PLANIFIÉES	Conforme	100%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		
3.1	une Personne Qualifiée peut envisager de confirmer la conformité ou de certifier un lot lorsqu'une déviation inattendue relative au procédé de fabrication et/ou aux méthodes de contrôle analytique par rapport aux items	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée,	* Examen et investigation des déviations avant la libération du lot	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

	contenues dans l'AMM et/ou dans les BPF est survenue. La déviation doit faire l'objet d'une enquête approfondie et la cause principale doit être corrigée			améliorée et tracée.		
3.2	L'impact doit faire l'objet d'une évaluation selon un processus de gestion du risque qualité, par le biais d'une méthode appropriée telle que celle décrite dans la partie III du Guide des BPF. Le processus de gestion du risque qualité doit inclure les étapes suivantes : i. l'évaluation de l'incidence potentielle de la déviation sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du ou des lots concernés et la conclusion que l'impact est négligeable ; ii. la prise en compte de la nécessité d'inclure le(s) lot(s) affecté(s) dans le programme de suivi de la stabilité ;	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* L'impact de toute déviation est évalué * La nécessité de suivi en stabilité est examinée	
3.3	la Personne Qualifiée qui procède à la certification d'un lot de médicament doit connaître et prendre en compte toute déviation susceptible d'avoir un impact sur la conformité avec les BPF et/ou sur la conformité avec l'AMM.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les déviations sont incluses au niveau du DL produit et examinées avant la certification	
16.4	LIBÉRATION DE LOT	Conforme	100%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		
4.1	Les lots de médicaments ne peuvent être libérés pour la vente ou la distribution sur le marché qu'après leur certification par une Personne Qualifiée, tel que décrit précédemment. Jusqu'à ce qu'un lot soit certifié, il doit rester sur le site de fabrication ou être expédié en quarantaine vers un autre site approuvé à cette fin par l'autorité compétente appropriée.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les PF sont stockés en statut quarantaine dans une zone dédiée jusqu'à leur libération	
4.2	Des dispositifs de protection permettant de garantir que les lots non certifiés ne sont pas transférés vers un stock destiné à la vente doivent être mis en œuvre ; ils peuvent être de nature physique, par exemple le recours à la séparation et à l'étiquetage des lots, ou de nature électronique, par exemple. l'utilisation de systèmes informatisés validés. Lorsque des lots non certifiés sont déplacés d'un site autorisé vers un autre, les dispositifs de protection empêchant toute libération anticipée doivent être maintenus	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les lots non certifiés sont stockés à part et étiquetés "en quarantaine" * Quarantaine informatique aussi: les lots non certifiés ne peuvent pas être vendus et facturés	
LD19 ÉCHANTILLON DE RÉFÉRENCE ET ÉCHANTILLON MODÈLE		Conforme	93%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

19.2	PRINCIPE	Conforme	100%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats	
2.2	le site fabricant, le site importateur ou le site libérateur du lot doit conserver des échantillons de référence et/ou des échantillons modèles de chaque lot de produit fini. Le site fabricant doit également conserver un échantillon de référence de chaque lot de matière première et/ou de chaque lot de produit intermédiaire. Des échantillons de référence de chaque lot d'article de conditionnement primaire et imprimé doivent être conservés dans chaque site de conditionnement.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Conservation d'échantillon de chaque matière, AC primaire, AC imprimés et PF
2.4	Les enregistrements relatifs à la traçabilité des échantillons doivent être conservés et tenus à la disposition des autorités compétentes.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Des Fiches de suivi par produit et par lot
19.3	DURÉE DE CONSERVATION	Convaincant	85%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités	
3.1	Les échantillons de référence et les échantillons modèles de chaque lot de produit fini doivent être conservés pendant au moins un an après la date de péremption. L'échantillon de référence doit être contenu dans son conditionnement primaire ou dans un conditionnement composé du même matériau que le conditionnement primaire dans lequel le produit est mis sur le march	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les échantillons de PF sont conservés pendant 6 ans (la plus grande validité étant 5 ans) * Les échantillons PF sont conservés dans leur AC primaire
3.2	Les échantillons de matières premières (autres que les solvants, les gaz ou l'eau utilisés dans les procédés de fabrication) doivent être conservés pendant au moins deux ans après la libération du produit, sauf lorsque la législation de l'Etat Membre où a lieu la fabrication exige une période plus longue. Cette durée peut être raccourcie si la durée de stabilité de la matière première, mentionnée dans ses spécifications, est inférieure. Les articles de conditionnement doivent être conservés pendant toute la durée de vie du produit fini concerné.	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Les MP sont conservés pendant toute la durée de stabilité de la matière
19.4	TAILLE DES ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE ET DES ÉCHANTILLONS MODÈLES	Conforme	100%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats	

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

4.1	L'échantillon de référence doit être d'une taille suffisante pour permettre de réaliser au moins deux analyses complètes en conformité avec le dossier d'autorisation de mise sur le marché, évalué et approuvé par les autorités compétentes.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Une quantité nécessaire pour deux analyse est conservée	
4.3	Les échantillons de référence doivent être représentatifs du lot de matière première, de produit intermédiaire ou de produit fini dont ils sont issus. D'autres échantillons peuvent également être prélevés dans le but de surveiller les étapes les plus critiques d'une production (par exemple le début ou la fin d'un procédé de fabrication).	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Des échantillons représentatif des MP, AC et PF sont prélevés * Des échantillons début, milieu et fin sont prélevés du PF	
19.5	CONDITIONS DE CONSERVATION	Convaincant	70%	Conformité de niveau 3 : Il est nécessaire de tracer et d'améliorer les activités		
5.1	La conservation d'échantillons de référence de produits finis et de substances actives doit être réalisée en conformité avec les recommandations relatives aux conditions de stockage des médicaments et des substances actives	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Le stockage des échantillons se fait dans un local dédié à cet effet * Un suivi journalier des conditions du local est réalisé	
5.2	Les conditions de conservation doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché (par exemple : stockage réfrigéré si nécessaire).	Plutôt Vrai	70%	Niveau 3 : L'action est formalisée et réalisée de manière assez convaincante.	* Respect des conditions particulières de stockage pour les MP sensibles	
19.6	CONTRATS DE SOUS-TRAITANCE	Conforme	100%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		
6.1	Quand le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'est pas la même entité légale que celle(s) du (des) responsable(s) de la libération de lot dans l'Espace Economique Européen, la responsabilité du prélèvement et de la conservation des échantillons de référence et/ou des échantillons modèles doit être définie par contrat écrit entre les différentes parties	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les responsabilités de prélèvement et de conservation sont définis au niveau des contrats sous traitance	
19.7	ÉCHANTILLONS DE RÉFÉRENCE – GÉNÉRALITÉS	Conforme	100%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		

Annexe 2- Autodiagnostic de conformité aux lignes directrices des BPF

7.1	Les échantillons de référence sont destinés à l'analyse et, par conséquent, doivent être mis à disposition d'un laboratoire possédant des méthodes validées. Au sein de l'Espace Economique Européen, les contrôles analytiques des matières premières doivent être effectués dans l'établissement assurant leur mise en œuvre. Pour les produits finis fabriqués dans l'Espace Economique Européen, les analyses doivent être effectuées dans l'établissement où ils sont fabriqués.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Le suivi des substances de référence est sous la responsabilité du contrôle qualité	
19.8	ÉCHANTILLONS MODÈLES – GÉNÉRALITÉS	Conforme	100%	Conformité de niveau 4 : BRAVO ! Maintenez et communiquez vos résultats		
8.1	Les échantillons modèles doivent être conservés dans les locaux d'un établissement fabricant autorisé, de manière à être rapidement mis à disposition des autorités compétentes.	Vrai	100%	Niveau 4 : L'action formalisée est réalisée, améliorée et tracée.	* Les échantillons modèles du PF sont conservés au niveau du site de fabrication	

Annexe 3- Analyse du risque relative aux processus Production

Etape de processus	Mode de défaillance	Effet	G	Cause	F	Contrôle actuel	D	C	Actions correctives	G'	F'	D'	C'
Réception des matières du magasin	Réception de matière erronée (lot, produit)	Contamination croisée du PF à fabriquer	4	Absence d'identification	2	- Contrôle par le magasin et le CQ lors du prélèvement et libération matière - Contrôle par l'agent de fabrication au niveau du SAS	1	8	- Agrément des fournisseurs - Système de maîtrise des intrants	4	1	1	4
				Absence de vérification par l'agent de production	2	- Réconciliation des MP retournés par les agents du magasin - Contrôle du PF par le CQ	1	8	- Plan d'habilitation du personnel - Formation continue des opérateurs	4	1	1	4
				Non respect de flux: présence de plusieurs produits dans le SAS en même temps	2	- Contrôle visuel	1	8	- Plan d'habilitation du personnel - Formation continue des opérateurs	4	1	1	4
	Mauvaise étanchéité du SAS	contamination particulaire et microbienne de la production	4	Défaillance du système de traitement d'air (DDP non conforme)	2	- Suivi journalier de la DDP au niveau du SAS - Monitoring journalier des paramètres de la CTA	1	8	Maintenance préventive des CTA	4	1	1	4
				Ouverture de deux portes de deux côtés du SAS en même temps	2	- Monitoring de la pression à travers les manomètres - contrôle visuel	1	8	Installation d'un système d'interlockage automatique de deux portes (blocage de l'un si l'autre est ouvert)	4	1	1	4

Annexe 3- Analyse du risque relative aux processus Production

Etape de processus	Mode de défaillance	Effet	G	Cause	F	Contrôle actuel	D	C	Actions correctives	G'	F'	D'	C'
Pesée/double pesée	Nettoyage insuffisant	Contamination microbienne et particulaire des PF	4	Méthode de nettoyage non adaptée	2	Contrôle visuel : double vérification suite au nettoyage	3	2 4	- Validation des méthodes de nettoyage - Contrôle du PF	4	1	2	8
				Non-respect de la procédure de nettoyage	2	- Contrôle visuel : double vérification suite au nettoyage - Double vérification d la check-list de nettoyage	3	2 4	- Plan d'habilitation du personnel - Formation continue des opérateurs - Contrôle du PF	4	1	2	8
				Délai entre deux nettoyages élevé	2	Le respect du délai de nettoyage e est suivi au niveau du DL	1	1 2	- Valider le holding time propre	4	1	1	4
	Apport de contamination durant la pesée	Contamination microbienne et particulaire des PF + Contamination croisée des PF	4	Comportement non approprié des agents de pesée	2		3	2 4	- Plan d'habilitation du personnel - Formation continue des opérateurs - Contrôle du PF	4	1	2	8
				Habillage des opérateurs	2		3	2 4	- Plan d'habilitation du personnel - Formation continue des opérateurs - Contrôle du PF	4	1	2	8
				Matière pulvérulente	3	- Contrôle visuel	2	2 4	- Travailler sous flux laminaire ouvert 30min avant la pesée - Définir un ordre de pesée des matières (excipients avant PA et liquides avant poudre)	4	1	2	8
				Matière contaminée par la poussière	2	Contrôle visuel	1	8	- Dépoussiérage/ nettoyage de MP au niveau du magasin avant livraison à la production	4	1	1	4

Annexe 3- Analyse du risque relative aux processus Production

Etape de processus	Mode de défaillance	Effet	G	Cause	F	Contrôle actuel	D	C	Actions correctives	G'	F'	D'	C'
Pesée/double pesée	Apport de contamination durant la pesée	Contamination microbienne et particulaire des PF + Contamination croisée des PF	4	Flux laminaire défaillant (filtres, ventilateurs...)	2	- Contrôle visuel	1	8	Maintenance préventive des flux	4	1	1	4
				Non-respect de l'ordre de pesée	2		3	2 4	- Plan d'habilitation du personnel - Formation continue des opérateurs - Contrôle du PF	4	1	1	4
				Erreur d'identification des sacs pesés	1	- Contrôle visuel - Double vérification tracée	1	4					
Fabrication / Conditionnement primaire	Produit contaminé par le produit précédent	Contamination croisée	4	Vide de ligne non efficace	2	Contrôle visuel	2	1 6	- Mettre en place un check list de vide de ligne - Double vérification du vide de ligne	4	1	1	4
				Vide de ligne non effectué	1	- Vérification par le resp lors du lancement	1	4					
				Matière pulvérulente	2	Contrôle visuel	1	8	- Instaurer une DDP entre les locaux et le couloir (confinement de la poudre) - Instaurer un taux de renouvellement horaire de la salle (100 % air neuf soufflé) - Nettoyage du local et du matériel entre 2 produits	4	1	1	4
				Erreur d'identification des MP	1	- Contrôle du PF - Organisation du flux: pesée d'une seule matière à la fois	1	4					

Annexe 3- Analyse du risque relative aux processus Production

Etape de processus	Mode de défaillance	Effet	G	Cause	F	Contrôle actuel	D	C	Actions correctives	G'	F'	D'	C'
Fabrication / Conditionnement primaire	Produit contaminé par le produit précédent	Contamination croisée	4	Mauvaise conception du matériel: présence de bras mort et recoins	2	Contrôle visuel	2	16	- Qualification de conception des équipements - Validation de nettoyage des équipements	4	1	1	4
				Mauvaise conception du local: recoins droit, luminaires non encastrés...	2	Contrôle visuel	1	8	- Qualification de conception des équipements	4	1	1	4
	Nettoyage non efficace	Contamination particulaire et microbiologique		Méthode de nettoyage non adaptée	2	Contrôle visuel : double vérification suite au nettoyage	3	24	- Validation des méthodes de nettoyage - Contrôle du PF	4	1	2	8
				Non-respect de la procédure de nettoyage	2	- Contrôle visuel : double vérification suite au nettoyage - Double vérification du check list de nettoyage	3	24	- Plan d'habilitation du personnel - Formation continue des opérateurs - Contrôle du PF	4	1	2	8
				Délai entre deux nettoyages élevé	2	Le respect du délai de nettoyage est suivi au niveau du DL	1	12	- Valider le holding time propre	4	1	1	4
	Air du local contaminé	Contamination particulaire et microbiologique	4	Filtre colmaté	2	- Monitoring de la DDP entre les filtres	1	8	- Fixer une fréquence de changement des filtres	4	1	1	4
				Traitement d'air non efficace	1		3	12	- Contrôle particulaire et microbiologique régulier	4	1	1	4
	Mauvaise étanchéité de la salle	Contamination particulaire et microbiologique	4	Défaillance du système de traitement d'air	2	- Suivi journalier de la DDP au niveau des locaux	1	8	Maintenance préventive des CTA	4	1	1	4

Annexe 3- Analyse du risque relative aux processus Production

				(DDP non conforme)		- Monitoring journalier des paramètres de la CTA							
Etape de processus	Mode de défaillance	Effet	G	Cause	F	Contrôle actuel	D	C	Actions correctives	G'	F'	D'	C'
Fabrication / Conditionnement primaire	Mauvaise étanchéité de la salle	Contamination particulaire et microbiologique	4	Mauvaise étanchéité des portes	2	- Suivi journalier de la DDP au niveau des locaux	1	8	Maintenance régulière des locaux	4	1	1	4
	Apport de contaminants lors des interventions maintenance	Contamination particulaire et microbiologique	4	Matériel de maintenance contaminé	2	Contrôle visuel	1	8	- Utilisation de matériel dédié à la production - Désinfection régulière du matériel de MNT	4	1	1	4
				Absence de procédure d'intervention de MNT dans la production	1	Système de gestion documentaire	1	4					
				Matière/ lubrifiant salissant	2	Contrôle visuel	1	8	- Procédure de gestion des lubrifiants - Lister les lubrifiants avec les qualités agréées - Prévoir une désinfection des équipements suite aux interventions	4	1	1	4
	Croisement de flux	Contamination croisée	4	Mauvaise conception des locaux (ne suit pas l'ordre des opérations)	3	Contrôle visuel	1	12	- Plan des Flux MP/AC, PF et personnel - Qualification de conception des locaux	4	1	1	4
				Encombrement des locaux	3	Contrôle visuel	1	12	- Instruction de flux par salle - Qualification de conception des locaux	4	1	1	4

Annexe 3- Analyse du risque relative aux processus Production

Etape de processus	Mode de défaillance	Effet	G	Cause	F	Contrôle actuel	D	C	Actions correctives	G'	F'	D'	C'
Fabrication / Conditionnement primaire	Non respect des règles d'habillage et hygiène	Contamination microbologique et particulaire	4	Habillage des opérateurs	2		3	24	- Plan d'habilitation du personnel - Formation continue des opérateurs - Instruction au niveau des SAS - Contrôle microbologique régulier et inopiné des habits des agents - Contrôle du PF	4	1	1	4
				Contamination manuportée: lavage et désinfection insuffisants	2		3	24	- Plan d'habilitation du personnel - Formation continue - Instruction au niveau des SAS	4	1	1	4
				Contamination manuportée: pas de port de gants	2	Contrôle visuel	1	8	- Plan d'habilitation du personnel - Formation continue	4	1	1	4
				Contamination manuportée: non respect de la fréquence de changement des gants	2	Contrôle visuel	1	8	- Plan d'habilitation du personnel - Formation continue - Contrôle microbologique régulier et inopiné des gants des agents de production	4	1	1	4
	Transmission des particules métalliques	Contamination particulaire	4	Relarguage des particules par les équipements	2	Contrôle visuel	2	16	- Qualification de conception des équipements - Contrôle du PF - Utilisation du détecteur de métaux en ligne	4	1	1	4

Annexe 3- Analyse du risque relative aux processus Production

Etape de processus	Mode de défaillance	Effet	G	Cause	F	Contrôle actuel	D	C	Actions correctives	G'	F'	D'	C'
Fabrication / Conditionnement primaire	Transmission des particules métalliques	Contamination particulaire	4	MP contaminée par du métal	2	Contrôle à réception	2	16	- Agréments des sources des MP - Contrôle du PF - Utilisation du détecteur de métaux en ligne	4	1	1	4
	Présence de deux produits dans le même local	Contamination croisée	4	Local non identifié: absence affichage du produit en cours	1	Contrôle visuel	1	4					
				Non respect de la procédure (un produit, un lot à la fois)	1	Contrôle visuel	1	4					
Conditionnement secondaire	Produit contaminé par le produit précédent	Contamination croisée	4	Vide de ligne non efficace	2	Contrôle visuel	2	16	- Mettre en place un check list de vide de ligne - Double vérification du vide de ligne	4	1	1	4
				Vide de ligne non effectué	1	- Vérification par le resp lors du lancement	1	4					
				Erreur d'identification du PF	1	- Contrôle du PF - Organisation du flux: un seul produit par salle	1	4					
	Apport de contaminants par les articles secondaires	Contamination particulaire	3	Relarguage des particules par les cartons de AC	3	Contrôle visuel	1	13	- Décartonnage des AC dans une zone dédiée autre que la salle de conditionnement	4	1	1	4
			3	AC contaminés	1	Contrôle à réception	1	4					
	Nettoyage non efficace	Contamination particulaire et microbiologique	4	Méthode de nettoyage non adaptée	2	Contrôle visuel : double vérification suite au nettoyage	3	24	- Validation des méthodes de nettoyage - Contrôle du PF	4	1	1	4

Annexe 3- Analyse du risque relative aux processus Production

Etape de processus	Mode de défaillance	Effet	G	Cause	F	Contrôle actuel	D	C	Actions correctives	G'	F'	D'	C'
	Nettoyage non efficace	Contamination particulaire et microbiologique	4	Non-respect de la procédure de nettoyage	2	- Contrôle visuel : double vérification suite au nettoyage - Double vérification du check list de nettoyage	3	24	- Plan d'habilitation du personnel - Formation continue - Contrôle du PF	4	1	1	4
				Délai entre deux nettoyages élevé	2	La validité du nettoyage est vérifiée niveau du DL	1	12	- Valider le holding time propre	4	1	1	4
	Présence de deux produits dans le même local	Contamination croisée	4	Local non identifié: absence affichage du produit en cours	1	Contrôle visuel	1	4					
				Non respect de la procédure (un produit, un lot à la fois)	1	Contrôle visuel	1	4					
	Non respect des règles d'habillage et hygiène	Contamination microbiologique et particulaire	4	Habillage des opérateurs	2		3	24	- Plan d'habilitation du personnel - Formation continue - Instruction au niveau des SAS - Contrôle microbiologique régulier des habits	4	1	1	4
				Contamination manuportée: lavage et désinfection insuffisants	2		3	24	- Plan d'habilitation du personnel - Formation continue - Instruction au niveau des SAS	4	1	1	4
				Contamination manuportée: pas de port de gants	2	Contrôle visuel	1	8	- Plan d'habilitation du personnel - Formation continue	4	1	1	4

Etape de processus	Mode de défaillance	Effet	G	Cause	F	Contrôle actuel	D	C	Actions correctives	G'	F'	D'	C'
Lavage/ Nettoyage	Contamination des équipements apportée par le nettoyage	Contamination microbologique et particulaire du PF	4	Qualité du détergent non satisfaisante	1		3	12	Validation du nettoyage du détergent	4	1	1	4
				Mauvaise conception de la laverie: absence de séparation des zones propres et sales	2	Contrôle visuel	1	8	- Qualification de conception des locaux - Instruction flux - Prévoir deux salles différentes un pour le lavage et l'autre pour séchage et stockage propre	4	1	1	4
				Mauvaise conception de la laverie: Absence zone de séchage	2	Contrôle visuel	1	8	- Qualification de conception des locaux - Prévoir une zone de séchage	4	1	1	4
				Application du film protecteur avant le séchage complet des équipements	2	Contrôle visuel	1	8	- Plan d'habilitation du personnel - Formation continue - Instruction de nettoyage	4	1	1	4
				Identification propre /non propre non effectuée	2		2	16	- Plan d'habilitation du personnel - Formation continue - Double vérification suite au nettoyage	4	1	1	4

Annexe 4- Diagnostic de conformité du système d'intégrité des données

Critères		Dispositions en place	Niveau de maturité	Actions
Données gérées par les systèmes informatisés				
Attribuables	Les systèmes informatisés utilisent un identifiant unique	L'utilisation d'un identifiant unique est promu mais non généralisée à tout les systèmes (mot de passe en commun) - Pas de gestion des accès pour les équipements de laboratoire	Niveau 3	- Prévoir l'achat de nouvelles sessions pour ne plus avoir à utiliser des sessions communes - Formation du responsable équipements labo sur la maitrise de l'intégrité des données au niveau des SI - Paramétrer les niveaux accès au niveau des équipements de labo
	Un audit trail	La présence d'audit trail n'est pas généralisée à tous les systèmes (absence pour les équipements de laboratoire)	Niveau 3	- Contacter les Frs des équipements labo et voir la possibilité d'intégrer un audit trail au niveau de ces équipements
	Le système enregistre la personne ayant certifié les lots	Le système enregistre la personne ayant certifié les lots	Niveau 4	
	Le personnel formé sur l'intégrité des données de manière à ne pas divulguer leurs mots de passe	- Sensibilisation du personnel dans ce sens - Pratique de divulguer les mots de passe existante	Niveau 3	Prévoir une formation sur l'importance de l'intégrité des données
Lisibles	Vérification des données archivées	Pas de fréquence de vérification des données archivées	Niveau 1	Prévoir une fréquence pour la revue des données archivées
	L'audit trail peut être converti en information lisibles	L'audit trail peut être converti en information lisibles Pas de revue de l'audit trail	Niveau 3	Prévoir une fréquence de revue de l'audit trail

Annexe 4- Diagnostic de conformité du système d'intégrité des données

Critères		Dispositions en place	Niv de maturité	Actions
Données gérées par les systèmes informatisés				
Lisibles	Désactivation de l'audit trail par les utilisateurs	Le droit de désactiver l'audit trail est limité à l'administrateur	Niveau 4	
	Back up	- La sauvegarde des données est effectuée régulièrement - La fréquence de sauvegarde des données du labo est faible	Niveau 3	- Formation du responsable équipements labo sur la maîtrise de l'intégrité des données au niveau des SI - Changer la fréquence de sauvegarde des données
Originales	Le système ne permet pas la suppression des données originales	- La suppression des données est sous la responsabilité de l'administrateur - Pour les équipements de labo, la suppression est possible	Niveau 3	- Formation du responsable équipements labo sur la maîtrise de l'intégrité des données au niveau des SI - Paramétrer les niveaux d'accès pour limiter le droit de suppression à l'administrateur
Contemporaines	Le système génère automatiquement la date et l'heure de réalisation	L'heure et la date sont automatiquement générées	Niveau 4	
	Les utilisateurs peuvent changer les données relatives à l'heure et la date	L'heure et la date sont modifiés par l'administrateur	Niveau 4	
	Protection contre l'utilisation de support non autorisés de stockage	Interdiction d'utilisation Pas de mesure de protection	Niveau 2	Bloquer les ports USB des ordinateurs Interdiction d'utiliser les supports de stockage sans l'autorisation du service informatique

Annexe 4- Diagnostic de conformité du système d'intégrité des données

Critères		Dispositions en place	Niv de maturité	Actions
Données gérées par les systèmes informatisés				
Exactes	Validation des systèmes informatisés	- Procédure en place - La plus part des systèmes ne sont pas validés	Niveau 3	Mettre en place un programme de validation des SI
	Les données archivées sont protégées	Les données sauvegardées sont gardées sur des disques stockés dans un coffre fort fermant à clef	Niveau 4	
	Un système de gestion des accès, pour assurer que seulement les personnes autorisées peuvent accéder aux données	- Accès aux données critiques de l'ERP limité - Pas de gestion d'accès pour les équipements de labo - Accès aux feuilles de calcul limité - Absence d'une liste régissant les accès	Niveau 2	- Paramétrer les niveaux accès au niveau des équipements de labo

Annexe 4- Diagnostic de conformité du système d'intégrité des données

Critères		Dispositions en place	Niv de maturité	Actions
Données gérées sous format papier				
Attribuables	Liste de signatures et initiales des employés travaillant dans les zones BPF	Liste définie, contrôlée et mise à jour régulièrement	Niveau 4	
	Date et signature des enregistrements	Formation du personnel dans ce sens Application en routine	Niveau 4	
Lisibles	Les données sont enregistrées en utilisant une ancre permanente	Sensibilisation dans ces sens et interdiction d'utilisation des crayons	Niveau 4	
	La mise en place des logbook est contrôlée, toutes les pages sont paginées	Les logbook sont gérés par l'AQ: listing, N°, et présence de pagination	Niveau 4	
	La responsabilité de l'archive	L'archivage des données se fait par une personne indépendante du service AQ désignée à cet effet	Niveau 4	
	Les corrections des données initiales	Les corrections se font par un trait simple accompagné des initiales et date Pratiques non constante	Niveau 3	Sensibilisation du personnel dans ce sens
Contemporaines	Le personnel enregistre les données au moment de la réalisation des actions	- Sensibilisation du personnel dans ce sens - Pratiqué en routine	Niveau 4	
	Des pratiques d'antidater des données sont en place	- Interdiction de ces pratiques	Niveau 4	

Annexe 4- Diagnostic de conformité du système d'intégrité des données

Critères		Dispositions en place	Niv de maturité	Actions
Données gérées sous format papier				
Originale	Des copies non officielles sont utilisées pour les activités BPF	L'utilisation des copies non officielles est interdite Possibilité d'impression de copies non maîtrisées via Qualiproxl	Niveau 3	Migrer vers la version sécurisée des documents au niveau du qualipro
	Les activités sont réalisées selon des protocoles approuvés	Les activités sont réalisées selon des protocoles approuvés	Niveau 4	
	Les dossiers originaux sont disponibles pour les autorités	Les données originales sont disponibles tout au long de leur durée d'archivage réglementaire	Niveau 4	
	Sécurité de la zone d'archivage	La zone d'archivage est fermée à clé L'accès est limité au personnel autorisé	Niveau 4	
Exactes	Une double vérification	Double vérification tracée des données critiques	Niveau 4	
	Les déviations et les OOS sont investiguées	- Procédures en place - Suivi et investigation par l'AQ	Niveau 4	
	Pratique de contrôle jusqu'à conformité	Procédure de gestion des OOS: tout résultat conforme n'invalide pas un résultat non conforme non justifié	Niveau 4	

Annexe 4- Diagnostic de conformité du système d'intégrité des données

Critères	Dispositions en place	Niv de maturité	Actions
Culture de l'organisation			
Sensibilisation générale de l'importance de l'intégrité des données	Sensibilisation générale sur le sujet Les principes d'intégrité des données sont incorporés dans les processus	Niveau 4	
Rapport des erreurs, omission et résultats non conformes	La culture de l'organisation encourage le rapport des erreurs, omission et résultats non conformes Sensibilisation du personnel dans ce sens	Niveau 4	
Système qualité	Un système qualité en place, le personnel suit les standards qualités	Niveau 4	
Politique et procédures en place relatifs à l'intégrité des données	Des procédures en place couvrant les aspects clés de l'intégrité des données	Niveau 4	
Formation du personnel sur les bonnes pratiques documentaires	Formation générale des principales exigences	Niveau 3	Sensibilisation du personnel dans ce sens
Management des risques tout au long de cycle de vie des données	Absence d'analyse de risques documentée concernant l'intégrité des données	Niveau 1	Mettre en place une analyse de risque
Gestion des copies	- Procédures de gestion des copies maîtresses en place - Possibilité de faire des copies non maîtrisées par l'AQ via qualiproxl	Niveau 3	Migrer vers la version sécurisée des documents au niveau du qualipro

Annexe 4- Diagnostic de conformité du système d'intégrité des données

Critères	Dispositions en place	Niv de maturité	Actions
Culture de l'organisation			
Gestion de l'archive	- L'accès est limité aux personnes autorisées - La durée de conservation est définie	Niveau 4	
Audit du système	Audit des BPF	Niveau 3	Prévoir des audits du système de gestion des données

Annexe 5 - Evaluation de la criticité des données

Processus	Type d'enregistrements	Impact	Criticité
Tous les processus	Planning	- Pas d'impact direct sur la qualité des produits ou la sécurité des patients Le plus importants dans ce cas, sont les données de la réalisation effective de ce qui planifié.	Faible
	Procédure	L'impact dépend de la procédure en question et de l'enregistrement qui lui est associé. Il peut varier de faible à élevé. Il a été décidé de considérer le pire cas et de classer l'impact comme élevée	Elevée
Ressources humaines	- Dossiers de formations - Grille de gestion de compétences - Fiches de fonctions/postes - Dossiers individuel du personnel	- Pas d'impact direct sur la qualité des produits - Pas d'impact direct sur la sécurité des patients	Faible
QHSE	- Rapports d'investigations - Fiche de déviations/ non conformité	Les rapports d'investigation et les déviations servent de base de prise de décisions qui peuvent affecter directement la qualité et la sécurité de patients	Elevée
	Rapports d'audit	Les audits servent à détecter des non conformité afin d'y remédier et assurer une amélioration continue des processus. Ils n'ont généralement pas d'impact direct sur la qualité et la sécurité	Moyenne
	Fiche de gestion de changement	Ces fiches servent de base pour analyser les impacts des changements et mettre en place des plans d'actions pour les maîtriser. Ils peuvent servir pour la prise de décision, leur impact est donc élevé	Elevée
	Revue annuelle produit	La RAP permet une analyse de tendance des résultats de contrôle et production des différents lots sur une année	Moyenne

Annexe 5 - Evaluation de la criticité des données

Processus	Type d'enregistrements	Impact	Criticité
Développement	Protocoles et rapports de validation	Ces données ont un impact indirect sur la qualité et la sécurité. Elles servent de preuve de conformité aux exigences	Moyenne
	Dossier d'AMM	Regroupe toutes les spécifications, étapes et documents déposés auprès du MSP pour avoir l'autorisation de commercialisation. Il constitue la référence de base de fabrication, contrôle et libération des médicaments	Elevée
	Bulletins d'analyse MP, AC et PF	Ces données correspondant aux spécifications utilisées pour la libération des lots, d'où leur impact est jugé élevé	Elevée
	Copies master des DL	Contiennent les spécifications du produit fin, le process et les contrôles en cours. Utilisées pour la décision de libération d'où leur impact direct	Elevée
Développement, CQ	Résultats de contrôle Cahiers de techniciens	Utilisées pour la décision de libération d'où leur impact direct	Elevée
Contrôle qualité	Logbook équipements labo	Suivi de l'ensemble des contrôles réalisés sur l'équipement en question. Utile en cas de non conformité. Pas d'impact direct sur la qualité du produit ou sur la sécurité des patients	Faible
	Enregistrements des paramètres environnementaux du labo	Peut impacter la qualité des échantillons à analyser si le produit est sensible	Moyenne
	Protocole et rapport de stabilité	Impact direct sur la qualité et la sécurité	Elevée
Maintenance, CQ	Rapports métrologiques Enregistrement de maintenance préventive Rapport de qualification des équipements	Impact direct sur la qualité des produits ou la sécurité des patients vu qu'ils impactent la décision de conformité	Elevée

Annexe 5 - Evaluation de la criticité des données

Processus	Type d'enregistrements	Impact	Criticité
Production	Enregistrements des paramètres environnementaux à la production	Impact direct sur la qualité des produits ou la sécurité des patients, vu le risque de contamination microbiologique et particulière associés	Elevée
	Dossiers de lots (enregistrements)	Utilisé pour la décision de libération d'où leur impact direct	Elevée
	Log book de nettoyage (équipements et locaux) Protocole et rapport validation de nettoyage	Le nettoyage affecte directement la qualité et la sécurité des patients, vu le risque de contamination croisée associé à un nettoyage non efficace ou non effectué	Elevée
Gestion de stock	Enregistrements des paramètres environnementaux des magasins	Impact sur la qualité des produits ou la sécurité des patients moins important que celui au niveau de la production	Moyenne
	Registres de distribution	Utilisé lors d'un rappel éventuel des lots, d'où leur impact est jugé direct sur la sécurité des patients	Elevée
	Bon de réception	Suivi et enregistrement des réceptions: vérification de l'identification, de l'emballage.... d'où l'impact important sur la qualité	Moyenne
Satisfaction client	Réclamations	Impact sur la qualité des produits	Moyenne
Achat	Fichier d'évaluation des fournisseurs Fichier maitrise des intrants Questionnaires et CDC fournisseurs	La maitrise des fournisseurs est un élément important de la maitrise de la qualité des produits	Moyenne

Annexe 6- Analyse de risque " Data Integrity"

Etape	Mode de défaillance	Effet	S	Cause	P	Contrôle actuel	D	C	Actions correctives	S'	P'	D'	C'
Création	Omission ou perte des données critiques	Absence de traçabilité des activités réglementées	E	Utilisation d'un enregistrement erronée	M	- Double vérification - Utilisation des identifiants uniques pour les documents (code +version) - Procédure de gestion des copies en place	E	2	- Limiter l'accès à la photocopieuse à l'AQ - Passer à la version sécurisée du Qualiproxl	E	F	E	3
				Enregistrement non contemporain des données	E		M	1	- Plan d'habilitation du personnel - Formation continue	E	F	M	2
				Instructions non claires	F	Vérification et approbation de toutes les instructions	E	3					
	Changement non autorisé	Décision erronée	E	Modification des copies Master	F	Stockage des copies Master au niveau des bureaux de l'AQ	E	3					
				Falsification ou remplacement des enregistrements	F	- Utilisation des identifiants uniques pour les documents (code +version) - Utilisation de papier spécial marqué original pour les copies - Pagination de dossiers et logbook	E	3					

Annexe 6- Analyse de risque " Data Integrity"

Etape	Mode de défaillance	Effet	S	Cause	P	Contrôle actuel	D	C	Actions correctives	S'	P'	D'	C'
Distribution	Utilisation de document obsolète	Non validité des données	M	Présence de copies non gérée au niveau des services	M	- Double vérification - Utilisation de papier spécial marqué original pour les copies	E	3	- Limiter l'accès à la photocopieuse à l'AQ - Audit documentaire	M	F	E	3
				Le document périmé n'est pas retiré	F	- Procédure en place - Liste de retrait et distribution par document signée par l'AQ et les destinataires	E	3					
				Nombre élevé de copies distribuées dépassant le besoin	F	- Liste de retrait et distribution par document signée par l'AQ et les destinataires	E	3					
Remplir les documents	Enregistrement des données erronées	Décisions erronées	E	Enregistrement non contemporain des données	E		M	1	- Plan d'habilitation du personnel - Formation continue	E	F	M	2
				Enregistrement par une personne différente de celle exécutant la tâche	F	- Liste de noms, signature et fonctions en place	E	3					
	Confusion ou mauvaise interprétation	Décisions erronées	E	Ecriture non lisible	M	Double vérification	E	2	- Plan d'habilitation du personnel - Formation continue	E	F	E	3

Annexe 6- Analyse de risque " Data Integrity"

Etape	Mode de défaillance	Effet	S	Cause	P	Contrôle actuel	D	C	Actions correctives	S'	P'	D'	C'
Remplir les documents	Confusion ou mauvaise interprétation	Décisions erronées	E	Espace non suffisant	F	Vérification et approbation des documents avant diffusion	E	3					
				Effacement des données: utilisation du crayon	F	- Double vérification - Instruction d'interdiction	E	3					
	Utilisation des données non originales	Décisions erronées	E	Falsification ou remplacement des données	F	- Utilisation de papier spécial marqué original pour les copies - Pagination de dossiers et logbook - Procédure de gestion des copies	E	3					
				Re-édition des enregistrements	F	- Utilisation de papier spécial marqué original pour les copies - Pagination de dossiers et logbook	E	3					
				Utilisation de support d'enregistrements temporaires	M		F	1	- Audit documentaires - Sensibilisation du personnel	E	F	M	2

Annexe 6- Analyse de risque " Data Integrity"

Etape	Mode de défaillance	Effet	S	Cause	P	Contrôle actuel	D	C	Actions correctives	S'	P'	D'	C'
Retrait et stockage	Destruction des données critiques	- Traçabilité non retrouvée - Non disponibilité en cas d'investigation	E	Non respect de la période réglementaire de stockage	F	- Procédure en place décrivant la période de stockage de chaque type de document - Présence d'une personne désignée pour gérer l'archive - Liste de documents à détruire validée par le RAQ	E	3					
				Destruction volontaire des documents	F	- Présence d'une personne désignée pour gérer l'archive - Accès interdit aux personnes non autorisée - Archive fermant à clef	E	3					
				Situation d'urgence: incendie, déversement de liquide	F	- Instruction d'interdiction - Détecteur d'incendie	M	2	Procédurier les actions à mettre en place en cas de situation d'urgence	E	F	E	3

Annexe 6- Analyse de risque " Data Integrity"

Etape	Mode de défaillance	Effet	S	Cause	P	Contrôle actuel	D	C	Actions correctives	S'	P'	D'	C'
Saisie des données	Erreur	Contenu non valide Copie erronée Endommagement des données	E	Fausse Manipulation des SI	M	Double vérification des données critiques	E	2	- Formation continue des utilisateurs - si possible, instaurer un système des demandes de validation des actions	E	F	E	3
				Manipulation par une personne non autorisée	M	- Audit trail dans certains SI - Verrouillage des sessions après 15 min	M	1	- Paramétrer les droits d'accès et émettre une liste pour les gérer - Prévoir l'achat de nouvelles sessions pour ne plus avoir à utiliser des sessions communes - Assurer le verrouillage des sessions pour les PC des équipements labo	E	F	M	2
				Version erronée du logiciel	F	Contrôle visuel La gestion des versions est sous la responsabilité du service informatique	E	3					
	Perte	Absence de traçabilité	E	Suppression/ modification volontaire / sabotage des serveurs	F	Salle des serveurs fermant à clef	M	1	- Paramétrer les droits d'accès et émettre une liste pour les gérer - Limiter la suppression à l'administrateur - Instaurer un système d'audit trail	E	F	E	2
				Attaque par un virus	M	Antivirus Accès internet limité	E	2	Bloquer les ports USB des ordinateurs	E	F	F	3

Annexe 6- Analyse de risque " Data Integrity"

Etape	Mode de défaillance	Effet	S	Cause	P	Contrôle actuel	D	C	Actions correctives	S'	P'	D'	C'
Saisie des données	Perte	Absence de traçabilité	E	Endommagement du matériel informatique	M	- Planning de maintenance préventive - Sauvegarde journalière des données sur réseau	E	2	- Réviser la fréquence de sauvegarde des données au niveau des équipements de labo	E	F	E	3
				Perte de tension / coupure de courant	E		M	1	Généraliser la présence des onduleurs	E	F	M	2
				Situation d'urgence : Incendie	F	Sauvegarde journalière Stockage de données sauvegardées dans un coffre fort dans un endroit séparé des lieux de production	E	3					
Conversion et interprétation des données	Confusion ou mauvaise interprétation	Décisions erronées	E	Format illisible	F	Contrôle visuel	M	2	Validation des SI et test de la conversion des données	E	F	F	3
				Données non convertibles lors de la restauration	F	Contrôle visuel	M	2	Validation des SI et test de la conversion des données	E	F	F	3
				Perte lors de l'interfaçage	F	Contrôle visuel	M	2	Validation des SI	E	F	F	3

Résumé

L'industrie pharmaceutique a la particularité d'être directement liée à la santé publique. Une réglementation rigoureuse doit être en place afin de garantir la qualité des produits et la sécurité des patients notamment à travers les bonnes pratiques de fabrication.

Afin de démontrer la conformité aux bonnes pratiques de fabrication européennes, un autodiagnostic a été réalisé au sein de notre industrie. Les différentes exigences citées ont été comparées aux dispositions en place afin de dégager les écarts à corriger et les pratiques à consolider. Une analyse de risque était également réalisée permettant de dégager les vulnérabilités potentielles du SMQ.

Le niveau d'application des BPF européennes au sein de notre industrie était trouvé convaincant. La plus part des dispositions étaient formalisées à travers un système documentaire maîtrisé.

L'intégrité des données, composante principale du SMQ, était évaluée. Les pratiques en place dans l'industrie, permettent un niveau satisfaisant de maîtrise de la sécurité et l'intégrité de l'information y compris la protection de la confidentialité et la disponibilité des données. Une défaillance au niveau des systèmes informatisés était notée. Une formation sur l'intégrité des données, était préconisée et des mesures correctives ont été proposées. Un suivi de l'efficacité de ces actions s'impose.

Les BPF, outils important garantissant la qualité au sein des industries pharmaceutiques, doivent être constamment appliquées et consolidées d'une part par un système d'amélioration continue et d'autre part par un système de gestion de risque, intégrés au sein des processus opérationnels.