

**Prequalification Team Inspection services
WHO PUBLIC INSPECTION REPORT
of the Vaccines manufacturer**

Part 1	General information
Manufacturers details	
Company information	
Name of manufacturer	Institut Pasteur de Dakar
Corporate address of manufacturer	Institut Pasteur de Dakar 36 Avenue Pasteur - B.P. 220 Dakar, Sénégal. Téléphone : +221 33 839 92 18 (Contact : Dr. Nathalie Robineau) Standard (24H/24): +221 33 839 92 00
Contact person	Dr Amadou Alpha SALL, Administrateur Général Email: asall@pasteur.sn Dr. Nathalie Robineau, Direction Unité de fabrication du Vaccin de la Fièvre Jaune et Pharmacien Responsable Email: nrobineau@pasteur.sn Tel: +221.33.83.99.218 Mobile: +221.77.740.59.04
Inspected sites	
Address of inspected manufacturing site	36 Avenue Pasteur - B.P. 220 Dakar, Sénégal.
Manufacturing license number	L'institut pasteur de Dakar est autorisé pour la fabrication, le conditionnement et la distribution du vaccin contre la fièvre jaune. L'autorisation d'ouverture DPM 006781 datée du 27 juin 2011 et le certificat de bonnes pratiques de fabrication DPM 001447 daté du 27 décembre 2004 sont disponibles.
Inspection details	
Dates of inspection	07 au 11 novembre 2016
Type of inspection	Inspection de routine et d'approbation des changements de remplacement d'équipements critiques et rénovation des locaux de production de l'unité de production du vaccin Amaril® Stabilisé.
Introduction	
Brief summary of the manufacturing activities	L'Institut Pasteur de Dakar (IPD) est autorisé pour la fabrication, le conditionnement et la distribution du vaccin contre la fièvre jaune Amaril® stabilisé 5 doses, 10 doses et 20 doses.



General information about the company and sites	La fabrication du vaccin Amaril® est la seule activité industrielle effectuée sur le site. L'Unité de Vaccin Fièvre Jaune de l'Institut Pasteur de Dakar a pu obtenir une subvention de la Fondation Bill et Melinda Gates d'un montant d'environ 1,5 m€ par l'intermédiaire de GAVI pour financer un projet de rénovation de son bâtiment de production. L'objectif principal de ce projet est de pérenniser l'Unité de Production actuelle en conformité avec la réglementation pharmaceutique jusqu'au démarrage de la Nouvelle Unité prévue en 2019 à Diamniadio (nouveau pôle urbain en cours de développement à environ 25 km de Dakar). Ce projet de rénovation, nommé « Teranga » concerne 4 pôles : • le remplacement du système de traitement d'air et la mise en place de ce traitement dans certains locaux jusqu'alors non classés • la rénovation des zones classées et le remplacement de certains petits matériels et mobiliers • le remplacement d'équipements critiques (airlock de désinfection à l'H₂O₂, autoclave et four de stérilisation à chaleur sèche) • l'introduction d'une machine de répartition automatique pour le vaccin																				
History	Les inspections qui se sont déroulées sur le site IPD sont présentées dans le tableau ci-après : <table><tr><th>Organisme</th><th>Date</th><th>Inspecteurs</th></tr><tr><td>OMS</td><td>11 au 14 septembre 2012</td><td>M. Huib van de Donk : Consultant OMS M. Roland Dobbelaer : Consultant OMS Mme Nora Dellepiane : Scientifique OMS Chef d'équipe M. Madické Diagne : représentant DPM, inspecteur Mme Ndèye Maguette Diaw : représentant LNCM</td></tr><tr><td>DPM</td><td>29 au 30 Aout 2012</td><td>M. Madické Diagne : pharmacien inspecteur/DPM M. Rokhaya Ndiaye Kande : Pharmacien/ DPM Mme Ndèye Maguette Diaw : Pharmacien/LNCM</td></tr><tr><td>OMS</td><td>15 au 18 novembre 2011</td><td>M. Huib van de Donk : expert GMP pour l'OMS Mme Nora Dellepiane : scientifique OMS Chef d'équipe M. Madické Diagne : représentant DPM, inspecteur M. El hadj Ibrahima Touré : représentant LNCM</td></tr><tr><td>DPM</td><td>03 au 05 Octobre 2011</td><td>Dr Madické Diagne : pharmacien inspecteur/DPM Dr Youssou Ndao : pharmacien inspecteur/DPM</td></tr><tr><td>DPM</td><td>02 au 03 Aout 2010</td><td>Dr Madické Diagne : pharmacien inspecteur/DPM Dr Youssou Ndao : pharmacien inspecteur/DPM</td></tr></table>			Organisme	Date	Inspecteurs	OMS	11 au 14 septembre 2012	M. Huib van de Donk : Consultant OMS M. Roland Dobbelaer : Consultant OMS Mme Nora Dellepiane : Scientifique OMS Chef d'équipe M. Madické Diagne : représentant DPM, inspecteur Mme Ndèye Maguette Diaw : représentant LNCM	DPM	29 au 30 Aout 2012	M. Madické Diagne : pharmacien inspecteur/DPM M. Rokhaya Ndiaye Kande : Pharmacien/ DPM Mme Ndèye Maguette Diaw : Pharmacien/LNCM	OMS	15 au 18 novembre 2011	M. Huib van de Donk : expert GMP pour l'OMS Mme Nora Dellepiane : scientifique OMS Chef d'équipe M. Madické Diagne : représentant DPM, inspecteur M. El hadj Ibrahima Touré : représentant LNCM	DPM	03 au 05 Octobre 2011	Dr Madické Diagne : pharmacien inspecteur/DPM Dr Youssou Ndao : pharmacien inspecteur/DPM	DPM	02 au 03 Aout 2010	Dr Madické Diagne : pharmacien inspecteur/DPM Dr Youssou Ndao : pharmacien inspecteur/DPM
Organisme	Date	Inspecteurs																			
OMS	11 au 14 septembre 2012	M. Huib van de Donk : Consultant OMS M. Roland Dobbelaer : Consultant OMS Mme Nora Dellepiane : Scientifique OMS Chef d'équipe M. Madické Diagne : représentant DPM, inspecteur Mme Ndèye Maguette Diaw : représentant LNCM																			
DPM	29 au 30 Aout 2012	M. Madické Diagne : pharmacien inspecteur/DPM M. Rokhaya Ndiaye Kande : Pharmacien/ DPM Mme Ndèye Maguette Diaw : Pharmacien/LNCM																			
OMS	15 au 18 novembre 2011	M. Huib van de Donk : expert GMP pour l'OMS Mme Nora Dellepiane : scientifique OMS Chef d'équipe M. Madické Diagne : représentant DPM, inspecteur M. El hadj Ibrahima Touré : représentant LNCM																			
DPM	03 au 05 Octobre 2011	Dr Madické Diagne : pharmacien inspecteur/DPM Dr Youssou Ndao : pharmacien inspecteur/DPM																			
DPM	02 au 03 Aout 2010	Dr Madické Diagne : pharmacien inspecteur/DPM Dr Youssou Ndao : pharmacien inspecteur/DPM																			
Brief report of inspection activities undertaken																					
Scope and limitations																					
Areas inspected	Unite de production de vaccine de la fièvre jaune (UVFJ) y compris les laboratoires de contrôle de qualité et les magasins de stockage et de dispatching.																				
Restrictions	Le fournisseur du diluent (soluté isotonique de chlorure de sodium 0,9 %), les Laboratoires Renaudin ou Recipharm n'a pas été inspecté dans le cadre de cette inspection.																				



Out of scope	Non-applicable
Vaccines covered by the inspection	Vaccin Amaril [®] stabilisé 5 doses: n° AMM 3255 Vaccin Amaril [®] stabilisé 10 doses: n° AMM 3255bis Vaccin Amaril [®] stabilisé 20 doses: n° AMM 3255ter

Part 2: Brief summary of the findings and comments

1. Pharmaceutical quality system Les systèmes de gestion qualité pharmaceutique (QMS) sont en place. Un Service Assurance Qualité dédiée à l'unité de vaccin fièvre jaune, indépendant du Service Qualité général de l'Institut Pasteur Dakar (IPD) assure les principales missions suivantes:

- Définir et coordonner la mise en œuvre de la politique d'assurance qualité (méthodes organisationnelles/process/audit/revue)
- Assurer le fonctionnement du système de management de la qualité de l'unité vaccin fièvre jaune, tout en restant dans le cadre de l'organisation générale de la démarche qualité de l'IPD
- Faire une revue critique des dossiers (récoltes, lots, excipients)
- Assurer le traitement des résultats hors spécifications, déviations, actions correctives et préventives, gestion des changements
- Faire une revue critique et approuver les rapports de qualification des équipements de l'unité vaccin fièvre jaune, ainsi que les rapports de métrologie et de validation
- Piloter et coordonner les enquêtes avec les équipes du laboratoire de production et laboratoire de contrôle qualité
- Assurer le suivi et l'évaluation des actions correctives et préventives et la gestion des changements (modification)
- Faire le suivi de la formation du personnel
- Faire le suivi de la qualification/validation des procédés.

CAPA

La procédure de gestion des actions correctives et préventives (ACP) est en place, l'évaluation de l'efficacité des actions entreprises est vérifiée avant la clôture des ACP. Les tableaux de bord de suivi des ACP en feuille Excel sont en place. Un projet de gestion électronique des documents (GED) est considéré pour le projet AfricAmaril. Il n'y a pas de Change Control en place pour ce projet GED.

Le plan de gestion des ACP générées suite aux audits OMS et DPM en 2011-2012 a été revu. L'ensemble des actions correctives et préventives ont été mises en œuvre.

Quality Risk Management

L'IPD utilise deux processus de gestion du risque. L'approche systématique qui permet de cibler les processus à mettre sous analyse et l'approche gestion des impacts à partir des tendances. Dans la procédure en place «gestion du risque qualité» les outils les plus adaptés sont mis en place. Il est mis en place une équipe d'analyse des risques, l'équipe choisit l'outil. Les analyses de risque réalisées sont évaluées et réorientées en fonction des résultats.

L'IPD mentionne dans le Site Master File (SMF) que l'analyse du risque est effectuée à toutes les étapes critiques des processus d'inoculation, de récolte, de répartition, de lyophilisation et de scellage.

Certains processus ne sont pas soumis à l'analyse du risque: la procédure de décontamination des œufs ainsi que d'autres exemples soulevés lors de l'inspection comme les risques de contamination croisées, le niveau de confinement du virus de la fièvre jaune, les procédures de décontamination du matériel utilisé, les opérations aseptiques de la préparation de l'excipient et les contrôles d'environnement notamment dans les flux laminaires de grade A et avec soufflage d'air horizontal. L'IPD prévoit d'intégrer tous les processus dans le programme de gestion des risques.

Annual Product Quality Review (APQR)

La revue qualité produit est annuelle et est réalisée lors du 1er trimestre de l'année suivante. Elle est effectuée par le Comité de Revue Qualité Produit constitué de l'Administrateur Général, le Pharmacien responsable, le Pharmacien Contrôleur, le Responsable de Production, le Responsable Assurance Qualité UVFJ et le Responsable Service Qualité.

La procédure revue qualité produit définit les participants et les items (revue des actions de l'année précédente, les faits marquants et le contexte, ventes et points financiers, bilan des formations, réclamations, retours et rappels, maîtrise des fournisseurs et prestataires, auto-inspection, autorisation de mise sur le marché (AMM) et variations, bilans produits semi finis et produits finis, état des stocks, réception des matières premières (MP) et des articles de conditionnement (AC), qualification et validations, difficultés et contraintes, points forts et faibles, perspectives, sous-traitances, bilan des contrôles des produits semi finis et produit finis, revue des lots non conformes, suivi des stabilités, suivi des données de l'environnement, déviations, environnement, hygiène et sécurité (EHS), Enquêtes, gestions des changements, dérogations, suivi des ACP, revues des analyses de risque, objectifs de l'année suivante. Les deux documents fournis couvrent des considérations autres que la qualité de produit (budgétaires, ventes).

Il n'y avait pas de rapport formel de l'APQR, mais la traçabilité est faite par une présentation Powerpoint et un compte rendu de réunion de revue qualité produit. Les données concernant le diluant ne sont pas revues. Nécessité de faire un rapport APQR avec un format prédéfini tel que requis par le guide OMS des bonnes pratiques de fabrication.

Les documents Powerpoint résumant des points qualités de l'APQR 2015 et de l'APQR 2014 ont été consultés. Le suivi de tendance avec analyse de résultats n'est pas documenté. Lors de la revue annuelle, un bilan de résultats de lots est présenté. Dans la revue annuelle de l'année 2015 il y a un constat visuel des résultats de contrôle qualité (activité/thermo-stabilité, humidité résiduelle, ovalbumine, azote protéique, endotoxines) de lots de 2012-2015.

Un bilan semestriel des résultats de lots est envoyé à l'OMS et à la DPM.

Les déviations et les non conformités sont suivies dans un tableau de bord par l'AQ et analysés lors de l'AQPR. La gestion des non conformités récurrentes de l'aspect de la pastille du produit lyophilisé a été consultée.

Change Control management

Lorsqu'une modification est apportée à l'un des processus, une gestion des risques de la qualité est effectuée selon la procédure de demande des modifications en place.

Chaque personnel d'un Service peut initier un formulaire de «demande de modification au sein du service» en décrivant l'objectif de la demande et les résultats à atteindre et il la transmet au Responsable du Service. Si le Responsable de Service donne son accord, le demandeur complète la partie concernant le plan d'action à mettre en œuvre et la transmet au Responsable Assurance Qualité qui dirige le Comité de Revue des Modifications. Les responsables des services concernés et le Pharmacien Responsable se réunissent en Comité de Revue de Modification et examinent la demande et évaluent le risque probable de la modification des installations, systèmes et équipements sur le processus/produit ainsi que les risques associés.

Ils désignent un responsable pour l'évaluation des résultats obtenus ou justifient et clôturent le formulaire s'il n'y a pas d'accord. Si le Comité de Revue de Modification accepte la modification demandée, il valide le plan d'actions et les échéances fixées. Le responsable de l'évaluation évalue aux échéances fixées, l'efficacité des résultats obtenus et son impact sur le processus et reporte les résultats sur le formulaire avant transmission au Pharmacien Responsable (PR).

S'il y a des impacts réglementaires, le PR soumet un dossier de variation à la DPM ou une notification.

Lorsque toutes les actions ont été réalisées, le Comité de Revue de Modification approuve ou non l'évaluation, et décide, si nécessaire, des mesures supplémentaires. Le Responsable Assurance Qualité conserve les originaux des deux formulaires, la notification de la DPM (si impact réglementaire) est archivée par le PR.

La liste des maîtrises des changements couvrant la période de 2014 à 2016 a été présentée:

- 31\03\2016, stockage des ampoules de vaccins scellées entre 2°C à 8°C au lieu de - 20°C avant conditionnement. Pas d'impact réglementaire.
- 30\09\2016, Valo: changement de désinfection des œufs EPS: changement de la composition du désinfectant et changement de la méthode d'application du désinfectant.
- 05\06\2016, production: création d'une ouverture sur la porte latérale basse de la remplisseuse Bausch utilisé pour la répartition en ampoule du vaccin. Le schéma aéraulique en condition dynamique a été fait.
- 08\07\2015 : remplacement du système de régulation de l'autoclave utilisé pour la stérilisation finale du Na Cl 0,9 pour cent (changement fait chez Recipharm, fournisseur du solvant en flacons).
- 02\10\2015 : changement du mode de préparation des flacons de stockage de l'excipient. Les flacons de stockage des excipients sont depyrogenés et fermés sous grade A en RLS2 et puis sortis de la zone aseptique pour préparation des excipients dans ZAC polyvalente classe C. Les excipients sont stockés dans le Frigo 02 entre 2°C à 8°C pour une période allant jusqu' à 6 semaines.

Procédure de libération des produits finis

Les produits finis sont libérés par une personne habilitée.

- La Libération au niveau de l'IPD se déroule selon les procédures en place consistant en la revue et la vérification des données et dossiers de lots par les responsables de production de contrôle de qualité et ensuite de l'assurance de qualité. Avant la certification d'un lot préalablement à sa libération, le PR s'assure de la conformité de la fabrication du lot aux exigences du dossier du produit fini, de la conformité du dossier de lot et de l'environnement aux principes et lignes directrices des BPF.
- La libération au niveau des Autorités réglementaires de Contrôle: des échantillons sont transmis au Laboratoire Nationale de Contrôle du Médicament (LNCM) pour le contrôle physico-chimique et microbiologique. Une copie du protocole récapitulatif de la production du vaccin fièvre jaune est transmise au Directeur de la Pharmacie et du Médicament (DPM) du gouvernement Sénégalais (Autorité Nationale de Contrôle), qui délivre le certificat autorisant la mise en circulation du vaccin Amaril[®], sur la base des résultats conjoints du LNCM et de l'Institut Pasteur de Dakar, ainsi que sur la base de la revue du résumé du protocole.

2. Good manufacturing practices for pharmaceutical products

D'une manière générale, les ressources sont disponibles y compris du personnel qualifié et formé, les locaux, les équipements et les services, du matériel, les articles de conditionnement, les procédures et instructions approuvées, les laboratoires et équipements pour les contrôles en cours de processus de fabrication, de libération et autre contrôles. Les opérations de production, instructions et procédures étaient généralement définies et en place. La qualification et la validation des locaux, équipements, opérations de production et méthodes de contrôles de qualités sont adoptées. Les opérateurs sont généralement formés aux procédures et des enregistrements sont pris en compte pour les opérations de production et de contrôles de qualité.

3. Sanitation and hygiene

IPD a mis en place des procédures concernant les aspects sanitaires et d'hygiène pour le personnel dans les locaux de production et de contrôles de qualité. Il n'est pas permis de fumer, manger, boire, mâcher du

chewing-gum, porter des bijoux ou du maquillage dans ces locaux. Les locaux de production sont équipés de vestiaires pour permettre le changement des habits des opérateurs pour accès aux zones classifiées. Les procédures d'habillage sont disponibles dans les vestiaires.

4. Qualification and validation

Globalement, les procédures sont en place pour la qualification et la validation des locaux, équipements, utilités et opérations de production et des laboratoires de contrôle de qualité.

Les rapports de qualification et de validation ont été consultés par sondage. La gestion de la maintenance préventive et de la maintenance curative est en place.

Le projet Teranga

Le projet Teranga de rénovation du bâtiment de la production du vaccin de la fièvre jaune est résumé dans le document TERANGA PROJECT VALIDATION MASTER PLAN. Les rapports de validation et de qualification ont été revus par sondage comme présenté ci-après:

- Les lots de consistance pour la validation des opérations de fabrication du vaccin de la fièvre jaune sont prévus d'être fabriqués en décembre 2016, et ensuite mis en étude de stabilité y compris la stabilité accélérée. Selon les prévisions IPD, les premiers lots commerciaux du vaccin Amaril[®] seront mis sur le marché vers Mars 2017.
- La cuve inox qui remplace la cuve verre est en cours de validation en nettoyage qui sera fait dans la machine à laver. La machine à laver est en cours de validation. Le rapport de validation du nettoyage de la cuve en Inox doit être communiqué à la DPM pour revue et approbation ainsi qu'à l'OMS dans le cadre des ACP suite à cette inspection.
- Qualification de la centrale de traitement d'air (CTA) :
Une CTA fournit l'air filtrée à l'ensemble de la zone de production. Une différence de pression de 15 Pa entre les différentes classes est appliquée. Il y a un renouvellement d'air frais de 14%.

Les résultats de qualification du local pour le remplissage aseptique du vaccin de la fièvre jaune ont été consultés:

- Test de perte de charge des filtres
- Test d'intégrité des filtres
- Uniformité du flux unidirectionnel
- Niveau d'encrassement du filtre absolu
- Intrusion d'air entre deux zones classées
- La classe de la propreté de l'air au repos. La classification de la propreté de l'air en activité a été faite lors des simulations des procédés aseptiques.
- Le sens d'écoulement de l'air, détecter les zones de turbulences et zones de stagnation
- Température et hygrométrie.

Bien que les rapports générés soient disponibles, il convient de mieux structurer les rapports de validation et de qualification pour avoir des résultats et des informations claires et sans ambiguïtés de compréhension et/ou d'interprétation. Les rapports de qualification opérationnelle et de performance pour les locaux de production classifiés ne sont pas clairs et manquent de détails pour démontrer ce qui a été réalisé (avec les données générées) et la conclusion faite pour chaque station et/ou local de la zone de production.

Simulation des procédés aseptiques

Les procédures pour la simulation des opérations et des procédés aseptiques sont en place mais ne couvrent pas les simulations aseptiques de la préparation des excipients. La préparation des excipients est réalisée par filtration stérilisante en phase ouverte sous un flux d'air horizontal de grade A, localisé dans la zone polyvalente



de grade C à proximité des incubateurs des œufs (inoculés et non encore inoculés) ainsi que du frigo de stockage des excipients stérilisés.

Validation du procédé aseptique de l'Inoculation et la récolte (VPA) est en place.

La simulation aseptique du mélange vrac, répartition, lyophilisation et scellage est décrite dans un protocole de qualification et validation. Du milieu Tryptic Soy Broth (TSB) est utilisé.

Dans le cadre du projet Teranga, trois VPA ont été fait et sont concluants. Trois MFT ont été fait pour la validation du MFT. Le troisième MFT présente une ampoule contaminée à la lecture après 7 jours d'incubation. Cette ampoule testée au bleu de méthylène sous une cloche à vide montre une pénétration du bleu à l'intérieur donnant comme origine possible de contamination une microfissure non visible à l'œil. 3 MFT ont été refait pour la validation MFT.

Test d'intégrité des ampoules

Le test d'intégrité depuis la reprise de la production est fait selon USP 1147 (350 mbar/min). Cependant ce test n'est pas encore validé.

Autoclave

Un nouvel autoclave a été installé dans le cadre du projet Teranga. 5 cycles et 5 charges (max et min) sont qualifiés. Le rapport de qualification de performance de la stérilisation de la charge caoutchouc (cycle 4) a été consulté. Les résultats sont conformes pour les 3 runs en charge max et les 3 runs en charge min. Le temps d'équilibration n'a pas été considéré. Le séchage du matériel n'est pas considéré satisfaisant, des gouttelettes d'eau ont été observées dans les emballages des vêtements pour la production.

Les qualifications des charges stérilisées dans l'autoclave sont faites annuellement. Le Bowie Dick test est fait chaque semaine mais le test de vide n'est fait qu'annuellement.

Four de depyrogénéation

Le rapport de qualification de performance de la depyrogénéation de la charge ampoule a été consulté. La charge max validée est composée de 12 boîtes de 867 ampoules, deux éprouvettes de 1L et un béccher de 10L, la charge minimale est une boîte de 867 ampoules. 3 runs ont été faits pour les charges max et 3 runs pour les charges min. Les résultats présentés par la firme sont conformes aux spécifications.

Le rapport de qualification de performance de la depyrogénéation de la charge mixte a été consulté: la charge max est composée des couvercles de 12 boîtes d'ampoules, une éprouvette de 2L, un ballon de 4L, un béccher de 10L, 16 flacons de 1L et trois tuyaux d'excipients. La charge min est composée de trois tuyaux d'excipients. 3 runs ont été fait pour chaque charge et les résultats présentés par la firme sont conformes aux spécifications. Les qualifications sont refaites annuellement.

Machine à remplir les ampoules:

Les volumes remplis sont de 0.3 et de 0.5 ml. En qualification opérationnelle, le volume de remplissage a été vérifié pour 5 ampoules toutes les 10 minutes. Et en qualification de performance, le volume de remplissage est vérifié pour 39 ampoules par lot de 10000 ampoules remplies. Une extrapolation de ces données a été faite et en routine, une seule ampoule est échantillonnée pour la vérification du volume de remplissage par mesure de poids. Les ampoules remplies sont pesées et ensuite vidées, séchées et tarées en fin du processus de remplissage en vue de calculer la différence du poids entre ampoule remplie et ampoule vide. Cette pratique ne permettra pas de voir s'il y a une dérive du volume de remplissage durant le processus de remplissage.

Validation du nettoyage

La validation du nettoyage du matériel utilisé pour le mélange pulpes et excipients et la validation du matériel

utilisé pour le remplissage aseptique des ampoules ne sont pas encore disponibles.

Lyophilisateur

Le nettoyage en place NEP a été fait à la validation initiale en 2010. Il n'y a pas de revalidation du NEP en place.

SEP est fait annuellement.

Validation de désinfection du matériel au H₂O₂ dans le SAS pour entrer en zone aseptique.

La validation de décontamination de deux charges matérielles avec 12% H₂O₂. Une heure pour temps de contact et 30 min pour le temps d'épuration. Quantité H₂O₂ utilisée est de 135g. Des indicateurs biologiques ont été utilisés lors de cette validation. Les résultats des 3 tests des indicateurs biologiques sont conformes aux spécifications établies. Aucun indicateur chimique n'a été utilisé pour démontrer l'accessibilité de l'agent désinfectant sur la charge validée et essentiellement les endroits difficiles d'accès.

Validation de la méthode de décontamination des œufs au H₂O₂

La charge de 1150 œufs EOPS a été validée. Une heure pour le temps de contact et 30 min pour le temps d'épuration. Quantité H₂O₂ utilisée est de 135g. Des surfaces très petites sont en contact avec le support et ne seront pas accessibles par l'agent désinfectant. De l'alcool iodée est utilisée pour désinfecter les surfaces des œufs avant entrée sous flux de grade A, avant l'opération de decalotage. Les résultats des trois tests pour les indicateurs biologiques utilisés sont acceptables. Pas d'indicateurs chimiques utilisés.

Monitoring des gaz et de la vapeur propre

L'azote utilisé lors des opérations de fabrication est fourni en bombonnes. Un contrôle est fait à la réception avant sa libération pour la production. L'azote n'est pas testé pour l'aspect microbiologique ni pour les particules.

Le contrôle des vapeurs a été fait une seule fois en mars 2013 sur les caractères, conductivités, substances oxydables, nitrates, stérilité et endotoxines bactériennes. Le contrôle des vapeurs doit être mis en place d'une manière régulière.

Nettoyage des zones de production:

Le nettoyage des sols, murs, plafonds et surfaces est fait en utilisant de l'alcool 70% stérile, du Surfanios ou Microbact.

Maintenance préventive (PM).

Un plan de maintenance préventive pour les équipements de production et de contrôles de qualité est en place.

5. Complaints

La procédure "Traitement des réclamations" a été consultée. Le PR est désigné comme ayant la responsabilité de traiter les réclamations. Le PR décide des mesures à prendre en fonction du type de réclamation et en collaboration avec le responsable de l'assurance qualité et les services concernés par la réclamation. Cette procédure s'applique pour toutes les réclamations concernant le vaccin de la fièvre jaune. Les réclamations sont classées en type I pour celles provoquées par un défaut ou une non-conformité susceptible de nuire à la santé du patient; en type II pour celles provoquées par un défaut ou une non-conformité non susceptible de nuire à la santé du patient et en type III pour la réclamation qui n'a aucune incidence médicale et où le lot concerné est conforme.

Il n'y a pas de réclamation enregistrée depuis 2010.

Il existe un système de pharmacovigilance mis en place par les autorités du pays qui décrit le circuit de transmission des notifications ainsi que les délais de transmission pour les manifestations postvaccinales

indésirables MAPIs. Ce système impose aux fabricants de transmettre à l'autorité un rapport trimestriel incluant les zéro cas ainsi qu'un rapport annuel.

La Procédure de pharmacovigilance du vaccin de la fièvre jaune a été revue. Cette procédure s'applique aux vaccins produits et distribués à titre onéreux ou gratuit. Dans cette procédure, il est mis en place un comité de pharmacovigilance qui se réunit sur convocation de l'administrateur général sur proposition du PR qui assure le secrétariat. Le comité a pour mission d'évaluer les informations reçues, de proposer des enquêtes et travaux, de s'interroger sur l'imputabilité et sur la nécessité de retirer les lots du marché.

En 2015, un cas grave a été notifié et investigué. Cependant, le rapport produit par l'IPD avait conclu à une absence d'implication du vaccin lors de cet incident et décidé de ne pas procéder à un rappel du vaccin. Aucune preuve de la collaboration avec les autorités lors de l'investigation de ce cas n'a été trouvée, alors que l'imputabilité et la prise de décision de retirer ou non un lot du marché, est aussi du ressort des autorités sanitaires selon l'arrêté mettant en place le système national de pharmacovigilance.

En 2016, un cas a été notifié au premier trimestre: il s'agissait d'un prurit généralisé qui était apparu quatre jours après avoir reçu le vaccin; et un autre cas au troisième à type de pleurs incessant pendant 24h après la vaccination.

6. Product recall

La procédure de rappel de lot a été revue. Selon la procédure, le déclenchement du rappel de lot est de la responsabilité du PR. Il existe un comité de gestion de crise composé du PR, du responsable de l'AQ, du responsable de la production, du pharmacien contrôleur, du responsable logistique ou du directeur administrative et financier, du responsable du suivi, du service technique et infrastructure, de la DRH et de l'administrateur. Ce comité est convoqué en cas de problème pour statuer et prendre une décision.

Cependant, il est à préciser qu'il n'y a pas un délai défini pour le rappel de lot, en fonction du type de criticité de la réclamation.

En 2010, un rappel de lot avait été initié à Bangui suite à une réclamation, mais l'acheminement jusqu'à l'IPD des lots rappelés n'a pu se faire. Il a été décidé de détruire les produits sur place avec établissement d'un document attestant la destruction effective.

Cependant, il est à noter que conformément au point 6.8 du TRS986, il est demandé une simulation du processus de rappel de temps en temps et celle-ci n'a pas été réalisée depuis 2005.

De plus aucune modification de la procédure n'a été faite suite à l'application d'une nouvelle procédure c'est à dire celle consistant à la destruction des produits au niveau du pays où le rappel a été initié contre production d'un justificatif.

7. Contract production, analysis and other activities

La procédure de gestion des fournisseurs et sous-traitant a été revue. Cette procédure décrit le processus d'agrément du couple fournisseur/produit et sous-traitant/activité externe ou non rattachés à l'UVFJ. Un certain nombre de critères est défini pour la sélection des fournisseurs, les documents à mettre en place, l'évaluation annuelle du fournisseur mais également une possibilité de désapprobation du fournisseur. Les mêmes étapes sont utilisées pour l'approbation des sous-traitants.

Les contrats des fournisseurs ont été revus. Des déficiences ont été soulevées et l'IPD a fourni un plan des actions correctives et préventives acceptable.

8. Self-inspection, quality audits and suppliers' audits and approval

Audit interne

Il existe une procédure générale d'audit interne. Le service qualité est responsable du programme, de la désignation des auditeurs et du suivi et de l'évaluation des auditeurs. Les auditeurs ne peuvent pas auditer leur

propre service. Il existe une liste d'habilitation et de suivi des auditeurs qui définit les zones pour lesquels ils sont habilités en fonction de leur domaine de compétence et de leur expérience à faire des audits techniques ou des audits assurance qualité.

L'audit interne est également réalisé par un auditeur externe avec qui l'IPD a signé un contrat d'accompagnement.

Tous les services de la production et les services prestataires sont audités et un rapport produit. Les ACPs issus de ces audits font l'objet d'un suivi.

Il existe une procédure d'auto-inspection qui a été revue et qui est spécifique à l'unité vaccin fièvre jaune. Un plan d'auto-inspection est établi sur la base d'une analyse du risque, ce programme est validé et partagé avec les auditeurs. Après chaque auto-inspection un rapport est rédigé et transmis dans la semaine qui suit l'activité. Les auditeurs transmettent au besoin, une ACP dans les quinze jours qui suivent la réception du rapport. Un suivi et une vérification de la mise en œuvre et de l'efficacité des actions correctives sont réalisés par le responsable du service de l'AQ

Approbation et audits des fournisseurs

De manière générale l'évaluation des fournisseurs est faite en se basant sur ses références, le respect des termes du contrat ou du cahier des charges, la qualité des prestations fournies, l'examen des certificats d'analyses et le re-contrôle de tout ou une partie des matières premières fournies.

9. Personnel Les responsabilités individuelles sont clairement définies et décrites dans des fiches de fonction. L'organigramme présenté est validé et daté. Il y'a une séparation entre la production et le contrôle qualité.

Le personnel en activité au niveau du site est réparti comme suit:

Au niveau de la production:

- 1 responsable de la production
- 6 techniciens
- 2 agents de laboratoire
- 3 manœuvres spécialisés
- 14 agents de tri

Au niveau du laboratoire de contrôle:

- 1 pharmacien contrôleur
- 1 pharmacien contrôleur adjoint
- 4 techniciens
- 4 autres agents

Au niveau de l'Assurance Qualité (AQ):

Deux personnes travaillent à temps plein au sein de ce département d'AQ. Un renforcement de l'équipe assurance qualité est recommandé.

Il existe dans l'organigramme un poste de directeur de l'unité vaccin de la fièvre jaune et un poste de PR qui est placé sous l'autorité du directeur de l'unité. Les deux postes sont cumulés par le PR et il existe une seule fiche de poste pour le PR. Il n'y a pas de fiche de fonction pour la personne occupant le poste de directeur du site.

10. Training

Il existe un plan de formation mis à jour par le PR qui prévoit des formations en bonnes pratiques de fabrication BPF pour le personnel impliqué dans la production et dans les contrôles de laboratoire. Cependant ce programme intègre d'autres formations qui n'ont rien à voir avec les bonnes pratiques.

Certaines formations BPF planifiées sont remplacées par un audit sans aucune re planification, documentation ou justification.

Les formations ne sont pas systématiquement enregistrées avec les supports de formation. Il n'y a également pas une évaluation systématique des formations dispensées.

Une procédure d'habillage en fonction de la zone a été revue. Cependant dans l'instruction de travail de stérilisation des combinaisons, le nombre de passage n'est pas spécifié. Selon le responsable de la production, les opérations de qualification pour l'habillage ont été réalisées avec les anciennes tenues qui ont fait plus de 100 passages et les résultats ont prouvé qu'il n'y a avait pas de relargage. Pour les nouveaux vêtements acquis, 15 passages ont été enregistrés à ce jour, une fiche d'enregistrement pour le nombre de passage est mise en place et le nombre de passage est en cours de suivi.

Habilitation et formation du personnel du contrôle de qualité: la formation et l'habilitation des opérateurs sont décrites dans la procédure de plan générale de qualification et de validation. Le dossier de formation d'un analyste a été vérifié. Il n'y a pas de mention de requalification des opérateurs et les conditions pour la requalification, ainsi que le nombre d'essais requis.

11. Personal hygiene

Tout le personnel avant et après recrutement subit un examen médical annuel. Le personnel réalisant le mirage subit le même contrôle médical annuellement. Le contrôle visuel chez l'ophtalmologiste est fait tous les 2 ans.

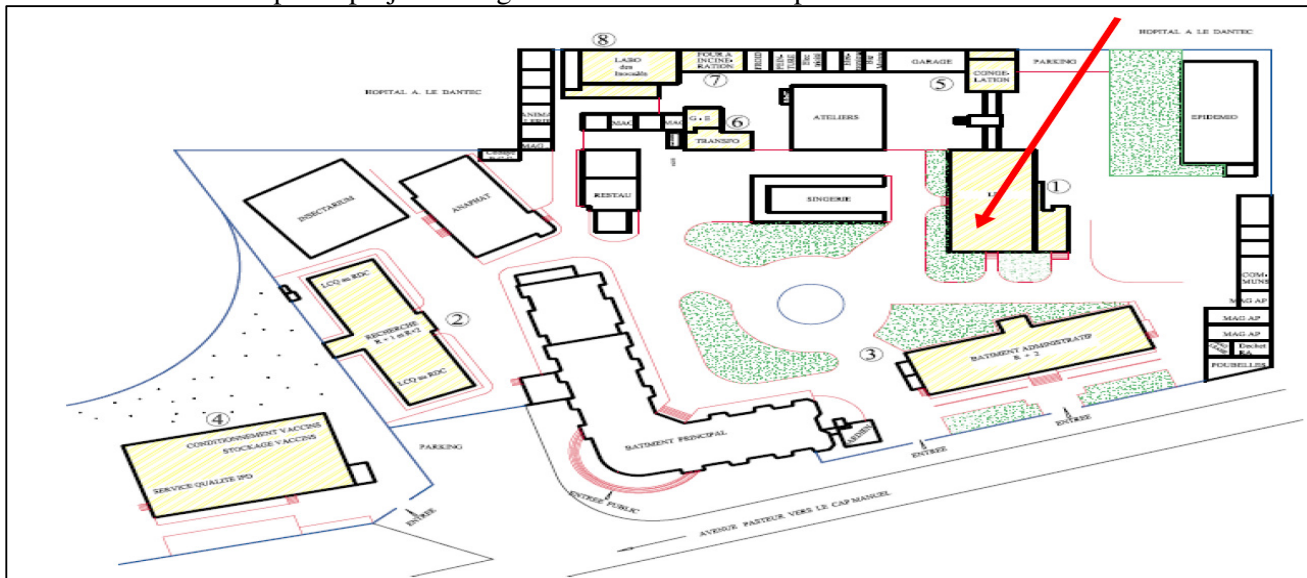
12. Premises and Equipment

Le site de l'IPD s'étend sur 1.6 hectares et compte une vingtaine de bâtiments.

Comme mentionné ci-dessus, à l'occasion du projet de rénovation Teranga le système de traitement d'air et la mise en place de ce traitement dans certains locaux jusqu'alors non classés ainsi que la rénovation des zones classées et le remplacement de certains petits matériels et mobiliers ont eu lieu. La machine de répartition automatique pour le vaccin ainsi que le remplacement d'équipements critiques comme détaillé ci-dessous ont installés.



Le bâtiment concerné par le projet Teranga est le bâtiment LP de production:



Les bâtiments où sont réalisés des activités liées à la fabrication ou à l'expédition du vaccin sont au nombre de sept (en jaune):

1. LP : bâtiment dans lequel se fait la production du vaccin. Il abrite également le bureau du responsable de la production et du responsable assurance qualité.
2. LCQ : bâtiment dans lequel se fait le contrôle qualité du vaccin.
3. Bâtiment administratif, dans lequel se trouve le bureau du PR. Ce bâtiment abrite les services centraux de l'institut (direction générale, RH, Financier, etc.)
4. Bâtiment vaccin: bâtiment où sont stockés les vaccins produits. Certains locaux servent au tri et au conditionnement des ampoules.
5. TRANSFO/GE: ces deux bâtiments abritent le TGBT du bâtiment LP ainsi que le groupe électrogène de secours. A noter qu'il y a un GE pour tout l'institut et un autre GE dédié à la fièvre jaune.
6. Local INCINERATEUR: c'est le local dans lequel sont incinérés les déchets de l'institut y compris ceux de la fièvre jaune.
7. Animalerie: c'est le bâtiment dans lequel les tests sur les souris et les cobayes sont menés. Il est physiquement distinct du LCQ.

Le stockage des produits se fait dans le bâtiment des vaccins pour les ampoules de vaccin conditionnés et dans la salle des congélateurs pour les ampoules vrac.

Traitement de l'air (climatisation, ventilation, différence pression) pharmaceutique

La Centrale de Traitement d'Air (CTA) est installée au niveau du toit du bâtiment de production et assure le traitement de l'air des zones à atmosphère contrôlée.

L'air est soufflé au travers des filtres absolus et repris dans chacun des locaux.

- ZAC IR (classe A) : la CTA est combinée avec un plafond soufflant.
- ZAC RLS (classe B) : plafonds soufflants au niveau du poste de répartition (classe A) de la scelleuse (classe A).
- ZAC POLY (classe C): plafond soufflant à la sortie de l'autoclave (classe A) et hotte à flux laminaire (classe A) pour la préparation et la filtration stérilisante de l'excipient stabilisant.

Systèmes de traitement des eaux

L'eau ppi utilisée dans la fabrication pour les formulations (excipient, récolte et vaccin) est une eau ppi stérile achetée chez un fournisseur.

Suivant l'utilisation qui en sera faite dans les différents processus de production ou de contrôle de qualité, plusieurs systèmes de traitement sont installés en série afin d'obtenir des eaux de qualités différentes (adoucissement, osmose, distillation).

Les nouveaux équipements de production au bâtiment 14 installés à l'occasion du projet Teranga sont les suivants :

Sas de désinfection H₂O₂:

Ce sas vient en remplacement du sas précédemment utilisé pour entrer les œufs et le matériel par désinfection aux vapeurs de formol. La mise en place d'un sas industriel avec une chambre entièrement soudée permet d'atteindre la réduction microbiologique attendue et de garantir la sécurité pour les opérateurs.

Autoclave:

Le remplacement de l'autoclave se fait pratiquement à l'identique. L'objectif est d'assurer la pérennité de la production pour les 5 années à venir, sachant que l'autoclave existant est relativement ancien.

Machine de répartition/scellage:

L'objectif principal de la mise en place de cette machine est de supprimer la répartition manuelle au profit d'une répartition automatisée permettant de supprimer le risque de passage des gants des opérateurs au-dessus des ampoules. La vitesse de remplissage des ampoules étant inférieure à la répartition manuelle, une nouvelle validation du mélange et de la durée de répartition sera réalisée. Concernant le scellage, la machine à sceller actuelle sera maintenue jusqu'à la validation du scellage par la nouvelle machine.

Four de dépyrogénéisation

Le four de dépyrogénéisation a été remplacé par un four garantissant une classe A pendant les étapes de dépyrogénéisation. Par ailleurs, le four a été déplacé permettant un approvisionnement direct des ampoules dans le local de répartition, évitant ainsi la contrainte du double emballage nécessaire à l'approvisionnement des ampoules depuis la classe C jusqu'à la classe A.

Passe-plats et sas à œufs:

Des passe-plats sont mis en place à différents niveaux permettant d'améliorer les flux:

- passe-plat 1: introduction des ampoules dans le local de lavage des ampoules séparé du sas personnel. Une modification de l'emballage des ampoules a été menée en parallèle de façon à sécuriser le flux matériel et éviter l'éventuelle contamination des locaux via les contenants.
- passe-plat 2: ce passe-plat permettra la sortie de l'ensemble du matériel sale et des déchets liés au process



- Sas à oeuf : ce sas permettra de réceptionner les cartons d'œufs EOPS depuis l'extérieur et de les stocker avant déballage des cartons pour initiation des opérations de contrôle à réception (dont le 1er mirage). Ainsi, les cartons ne seront plus introduits dans la laverie de classe D.
- sas de sortie des tenues : afin d'éviter de stocker les tenues sales dans le sas personnel de classe D, un système sera mis en place afin que les tenues sales soient éliminées directement vers l'extérieur sans stockage dans le sas personnel.
- sas de sortie des déchets : un système d'élimination des déchets sera directement connecté depuis la laverie vers l'extérieur afin d'éviter le croisement de sortie des déchets et l'entrée de matériels, tenues propres ou matières premières et consommables.

Le laboratoire de contrôle Qualité:

Locaux

L'entretien et la préparation des cellules PS (Pig kidney epithelial (PS) cells) pour le contrôle de l'activité/thermostabilité se fait dans le même local utilisé pour la manipulation du vaccin/vrac liquide pour ce même contrôle. Les deux phases du contrôle doivent être séparées afin d'éviter les risques de contamination des plaques et les risques de surestimer le titre viral et de libérer un lot non conforme sous dosé.

Gestion des équipements

La procédure générale de gestion des équipements est celle de la direction d'achats. Un projet de GMAO pour tout le site est en cours, et tiendra compte des aspects de maintenance et de métrologie, et harmonisera la codification des équipements.

La maintenance et la métrologie sont effectuées par le service maintenance et métrologie respectivement. Les laboratoires de production et de contrôle ont chacun leur correspondant métrologie/maintenance qui fait une demande d'intervention par mail (maintenance) ou bon de commande (métrologie). La maintenance de niveau 1 (nettoyage et interventions mineures) est effectuée par les opérateurs et le niveau 2 ou critique par le service maintenance.

La fiche de fonction du correspondant maintenance du laboratoire de Production n'est pas très clair (PR 04/01-DRH). Elle est à harmoniser avec celui du laboratoire LCQ.

La codification des équipements n'est pas harmonisée dans les services. La Direction de l'Achat et des Finances attribue à tous un code IMO ensuite le service concerné est libre d'attribuer un autre code. L'attribution de ce code n'est pas décrite dans un document.

14. Materials

A chaque réception de matière première pharmaceutique, article de conditionnement primaire et secondaire, consommable critique il est établi une fiche de réception par lot. Cette fiche associée à un numéro d'ordre de réception qui est spécifique à chaque couple réception/lot. Les matières premières sont échantillonnées et testées selon les procédures en place pour libération. Les zones de stockage sont disponibles. Des déficiences concernant les lieux et condition de stockage des matières ont été soulevées et l'IPD a fourni un plan d'actions correctives et préventives acceptable.

15. Documentation

Cette rubrique n'a pas été inspectée en détail. Globalement, La gestion documentaire est une gestion manuelle. Les documents maîtres sont archivés par l'assurance qualité.

16. Good practices in production Les locaux de production du vaccin de la fièvre jaune sont dédiés. Des procédures de nettoyage, de désinfection et de décontamination sont en place pour réduire les risques de contamination et de cross-contamination. La fabrication du vaccin de la fièvre jaune ne comprend aucune étape de stérilisation. L'ensemble des activités de production en phase ouverte sont réalisées dans des locaux classifiés de grade A avec un arrière fond de grade B et ou dans des hottes à flux laminaire de grade A. Les opérations de production sont réalisées dans des locaux et équipements qualifiés, selon des procédures validées et avec des opérateurs formés. Les enregistrements des opérations de production et activités associées sont enregistrées et disponibles.

La seule opération lors de la production qui comprend une étape de filtration stérilisante concerne les excipients. La filtration stérilisante des excipients a lieu dans la zone à atmosphère contrôlée polyvalente de classe C, sous un flux d'air horizontal de grade A. La hotte de flux d'air est dans la zone polyvalente de grade C à proximité des incubateurs des œufs (inoculés et non encore inoculés) ainsi que du frigo de stockage des excipients stérilisés. La simulation de ce procédé aseptique n'est pas prise en compte.

Bien que globalement les bonnes pratiques soient déployées lors de l'ensemble des processus de fabrication du vaccin, des déficiences ont été soulevées et l'IPD a fourni un plan d'actions correctives et préventives acceptable.

17. Good practices in quality control Les contrôles effectués par le laboratoire de Contrôle Qualité concernent essentiellement les matières premières, les articles de conditionnement primaires et secondaires, la pulpe vaccinale, le vaccin vrac, le vaccin en ampoule ainsi que les fluides comme eaux, azote et vapeur propres.

Gestion des réactifs et des références

La liste des réactifs utilisés dans le laboratoire est disponible. Le suivi des stocks et de la conservation des références et des cellules PS est en place. Les réactifs qui sont critiques pour les méthodes analytiques sont déterminés lors de l'évaluation de la robustesse de la méthode. Par contre la liste de ces réactifs ainsi que l'action à mettre en œuvre lors de changement de fournisseur ou de lot ne sont pas formalisées.

La référence Fièvre Jaune (référence secondaire) a été calibrée versus la référence internationale NIBSC 99/616. Cependant, il n'a pas de vérification périodique de la dérive de la référence secondaire par rapport à la référence primaire.

La procédure d'attribution de date de péremption après ouverture des contenants des matières premières est en place.

Les produits chimiques non ouverts sont conservés dans une armoire (avec les signes produits dangereux) dans le couloir. Il faudra considérer la conservation de certains de ces produits dans l'armoire ventilé plutôt que dans le couloir et d'afficher la liste de produits dans les armoires.

Le stock de WSL : afin de prolonger le stock, des essais ont été réalisés afin de diluer le WSL inoculé. La dilution optimale a été sélectionnée sur la base du titre viral de la pulpe. Par contre l'impact de ce changement sur la qualité du produit fini n'a pas été déterminé.

Méthode analytique

- Activité/thermostabilité:

Une démonstration de répartition de cellules a été faite. La phase de culture cellulaire et de titrage de vaccins «activité/thermostabilité» est réalisée dans l'intégralité dans la même pièce avec les hottes non dédiées. Le risque de contamination des cellules et donc d'avoir une surestimation des titres est élevé.

Les données sont vérifiées par le pharmacien contrôleur avant la transmission au laboratoire de production. L'analyse des données est réalisée par une feuille de calcul Excel qui a été validé en 2001 versus le logiciel. La feuille est sécurisée par un mot de passe et une seule version est présente dans les deux ordinateurs dans le bureau des opérateurs. Les données sont sauvegardées mensuellement dans un disque dur externe.

Il n'y a pas de vérification périodique de la feuille de calcul. Le changement de formule de calcul suite au passage aux Unités Internationales de la référence Fièvre Jaune n'a pas été tracé.

La méthode a été validée en 2004 (dossier de validation disponible). Aucune revue de cette validation n'a été réalisée depuis.

Articles de conditionnement

Le contrôle dimensionnel des ampoules (hauteur et diamètre interne) est en place.

Suivi de tendance

En ce qui concerne le suivi de tendance et les cartes de contrôle, un suivi est réalisé par le pharmacien contrôleur mais qui n'est pas formalisé selon une procédure. Des limites d'alerte ont été instaurées pour certaines méthodes mais doivent être appliquées à toutes les méthodes analytiques quantitatives.

Gestion des résultats hors spécification

La gestion des résultats hors spécifications (RHS) et des résultats hors tendance (RHT) sont faites selon la procédure. La procédure de gestion des résultats hors spécifications et hors tendance décrit la marche à suivre et les responsabilités des opérateurs, responsable du laboratoire et l'AQ.

Gestion des déchets

La décontamination des déchets est réalisée dans la laverie: une seule autoclave est disponible dans les laboratoires de contrôles qui est utilisée à la fois pour la stérilisation du matériel et à la décontamination. La planification de la décontamination et de stérilisation sont affichées dans la laverie.

Stabilité

Le programme annuel de suivi de stabilité consiste en la mise en stabilité d'un lot de vaccin tous les 26/27 lots produits. Cela veut dire que 3 lots sont mis dans le programme avec une production annuelle d'environ 80 lots. Des lots supplémentaires sont mis dans le programme de stabilité suite à des changements, mais ceci n'est pas mentionné dans la procédure.

18. Distribution and expédition

Le vaccin Amaril[®] stabilisé doit être transporté et conservé au frais entre 2 et 8 °C. Le diluant ne doit pas être congelé, il peut se conserver à température ambiante.

Le service expédition réalise les tâches suivantes lors des expéditions :

- S'assure de la disponibilité du vaccin en quantité (par rapport à la commande) et qualité (vaccin libéré conforme) ainsi que de la disponibilité des documents devant accompagner les colis.
- Conditionne les vaccins en caisse avec «ice packs» et traceur de température
- Joint les documents nécessaires à l'expédition
- Réalise un contrôle qualité avant la fermeture finale des caisses (par le LCQ)
- Assure le cerclage des caisses (inviolabilité)
- Remet les colis au transitaire chargé de l'expédition
- Renseigne les différents documents relatifs à la préparation de l'expédition
- Si une discordance est observée, il remplit une fiche de déviation et informe immédiatement le Responsable AQ de l'unité de vaccin fièvre jaune et le responsable du laboratoire de Production.

La maîtrise de la chaîne du froid se fait à 3 niveaux:

- Validation du conditionnement tertiaire permettant une conservation de plus de 3 jours à moins de 8 °C.
 - caisse avec paroi en polyuréthane
 - 36 poches d'eau glacée
 - quantité de 1000 ampoules de vaccin maximum
- Traceur température/caisse. Le système Q TAG[®] permettant d'enregistrer puis de stocker les valeurs de la température en continu.
- Etiquettes VVM (Vaccine Vial Monitoring). Chaque contenant de vaccin est étiqueté avec un VVM. La notice précise les modalités de lecture des VVM: le vaccin peut être utilisé tant que le carré intérieur est plus clair que l'anneau extérieur.

PART 3: CONCLUSION

Based on the areas inspected, the personnel met and the documents reviewed, and considering the findings of the inspection, including the deficiencies listed in the Inspection Report, as well as the Corrective Actions taken and planned, Institut Pasteur de Dakar, was considered to be operating at an acceptable level for compliance with WHO GMP guidelines.

All the non-conformances observed during the inspection that were listed in the full inspection report as well as those reflected in the WHO Public Inspection Report (WHOPIR), were addressed by the manufacturer, to a satisfactory level, prior to the publication of the WHOPIR.

This WHOPIR will remain valid for 3 years, provided that the outcome of any inspection conducted during this period is positive.