

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

DIRECTION DE LA PHARMACIE

**PROCEDURE DE DELIVRANCE
D'UNE AUTORISATION D'EXPLOITATION
D'UN ETABLISSEMENT DE PRODUCTION
DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES**

PREAMBULE

La commission centrale prévue par le décret 92-265 du 06 juillet 1992 et son modification 93-114 du 12 mai 1993 donne un avis pour l'octroi d'une autorisation d'exploitation d'un établissement industriel. L'article 13 de ce décret précise que l'autorisation est subordonnée à l'examen du dossier d'inspection des locaux.

Compte tenu des délais nécessaires à la réalisation d'un projet, la commission centrale délivre une autorisation provisoire avant inspection sur site. La délivrance de cette autorisation provisoire permet à l'investisseur d'approcher la preuve que le dossier déposé est en conformité avec la réglementation en vigueur.

Les inspections ultérieures notamment celles préalables à l'ouverture de l'établissement, auront à vérifier entre autre la conformité de celui-ci avec le dossier déposé en vue de l'obtention de l'autorisation provisoire susmentionnée.

Les éléments du dossier de demande d'autorisation doivent faire ressortir que l'exploitation de l'établissement de production de produits pharmaceutiques se fera en tenant compte des bonnes pratiques de fabrication et de bonnes pratiques de laboratoires.

La commission ne se prononce que dans le respect des normes exigées par l'industrie pharmaceutique. Toutes autres exigences telle que le respect de l'environnement, étude du sol, sécurité...etc. sont supposées avoir été soumises aux autorités compétentes en la matière.

L'autorisation d'exploitation ne garantit en aucune façon que les produits qui sont fabriqués dans l'établissement autorisé répondent aux normes. Cet aspect relève d'autres exigences réglementaires.

Les membres de la commission ainsi que les personnes qualifiées appelées à être entendues à l'occasion de l'examen de certains dossiers sont soumis à l'obligation de discrétion en ce qui concerne tous les faits et documents dont ils ont eu connaissance en cette qualité (article 23 du décret 92-285 du 08 juillet 1992).

Ils sont tenus d'une part de respecter la confidentialité des délibérations de la commission et d'autre part de ne pas avoir un intérêt direct ou indirect dans le dossier dont ils sont rapporteurs. A cet effet ils signent un engagement de respect de la confidentialité et une déclaration de non-conflit d'intérêt lors de leur désignation pour un dossier précis.

Principales étapes de la procédure

- 1- Dépôt de la demande / accusé de réception
- 2- Exploitation – évaluation – autorisation provisoire
- 3- Inspection sur site
- 4- Autorisation définitive

1. DEPOT DE LA DEMANDE / ACCUSE DE RECEPTION :

Le demandeur retire les documents auprès du secrétariat de la commission. Une fois le dossier constitué, il est déposé auprès du secrétariat qui vérifie que les pièces exigées sont dans le dossier.

Le secrétariat délivre un accusé de réception, le délai d'examen de la demande par la commission commence à courir à partir de la date de la remise de l'accusé de réception.

Dans le cas ou après vérification, un dossier apparaît incomplet alors qu'il a été accepté, le secrétariat saisit le demandeur pour les pièces manquantes.

Lors de la remise de celle-ci, un nouvel accusé de réception est délivré.

Le délai d'examen de la demande par la commission commence à partir de la date de ce dernier accusé de réception.

2. EXPLOITATION – EVALUATION – AUTORISATION PROVISOIRE :

La commission examine le dossier du projet à travers une grille d'évaluation élaborée en fonction de critères objectifs et pertinents (voir présentation ci-joint).

Trois hypothèses :

- a- Le projet répond aux critères : l'autorisation provisoire est délivrée.
- b- Des informations complémentaires sont demandées à l'investisseur, le dossier complété répond aux critères : l'autorisation provisoire est délivrée.
- c- Le projet tel que présenté ne répond pas aux critères : un refus motivé est notifié à l'investisseur.

3. INSPECTION SUR SITE :

L'inspection sur site se fait avant l'ouverture de l'établissement (article 13 du décret n° 92-285 du 06 juillet 1992). Lorsque le projet est réalisé, l'investisseur saisit le secrétariat de la commission pour l'informer que l'établissement est prêt.

La commission désigne des inspecteurs pour se rendre sur site.

Les inspecteurs établissement un procès verbal après inspection de l'établissement, deux cas sont possibles :

1^{er} cas : l'inspection sur site n'émet pas de réserves à l'exploitation de l'établissement ; la commission se prononce par un avis favorable.

2^{ème} cas : l'inspection émet des réserves, l'investisseur est informé, lorsque les réserves sont levées, une nouvelle inspection sur site est faite et qui donne lieu à un nouveau procès verbal.

La commission saisit le Ministère de la santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière qui délivre l'autorisation d'exploitation.

Il est rappelé que cette autorisation d'exploitation est donnée à un établissement tel que présenté dans le dossier.

- Toute modification significative (ultérieurement définie) donne lieu à un examen de la commission.
- L'article 2 alinéa 3 du décret n° 92-285 du 06 juillet 1992 stipule « l'autorisation prévue ci-dessus peut être suspendue en cas de manquement grave aux dispositions du présent décret »

GRILLE D'EVALUATION

GLOSSAIRE

AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (A.M.M.)

Document officiel émis par l'autorité compétente en matière de réglementation pharmaceutique qui précise la composition et la formulation détail du médicament, les normes de la pharmacopée ou les autres normes reconnus auxquelles doivent satisfaire le produit fini et ses constituants, ainsi que les délais relatifs au conditionnement, à l'étiquetage et à la durée d'utilisation du produit.

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (B.P.F.)

Les bonnes pratiques de fabrication sont un des éléments de l'assurance qualité, elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché.

CONDITIONNEMENT DE PRODUITS EN VRAC

Ensemble des opérations y compris le remplissage et l'étiquetage que doit subir un produit VRAC avant de devenir un produit fini. Normalement le remplissage stérile n'est pas considéré comme faisant partie du conditionnement ; dans ce cas, le récipient primaire rempli, mais non encore totalement conditionné, est considéré comme le produit VRAC.

CONTROLE SOUS-TRAITE

Les conditions d'analyse en sous-traitance doivent être correctement précisées. Un écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et la sous-traitance en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie.

Le contrat doit clairement préciser la façon dont la personne autorisée libérant chaque lot de produit destiné à la vente ou délivrant un certificat d'analyse exercera sa pleine responsabilité.

D C I

Dénomination Commune Internationale

DONNEUR D'ORDRE

Il appartient au donneur d'ordre d'évaluer la capacité du sous-traitant à réaliser correctement le travail ou les analyses demandées ; il lui exigé aussi de s'assurer, par contrat, que les principes de bonnes pratiques de fabrication sont respectées.

EXIGENCES REGLEMENTAIRES

Textes régissant l'activité pharmaceutique (Annexe V)

FABRICATION

Ensemble des opérations concernant l'achat de matière première, articles de conditionnement, la production, le contrôle de qualité, la libération, le stockage et la distribution de ce produit fini ainsi que les contrôles de correspondants.

FORMES PHARMACEUTIQUES

Formes d'un médicament tel qu'il est administré au malade exemple : comprimé, capsule, ampoule injectable...etc.

GENÉRIQUE

Selon leur statut, les génériques répondent à différents types de définition, Dans le présent document le terme générique signifie produit pharmaceutique équivalent fabriqué et commercialisé après échéance du brevet du découvreur de molécule originale.

PRODUCTION

Ensemble des opérations concernant la préparation d'un produit pharmaceutique. Depuis la réception des matières premières et articles de conditionnement, en passant par leur transformation et le conditionnement jusqu'à l'obtention du produit fini.

PRODUIT FINI

Produit partiellement manufacturé qui doit encore subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit VRAC.

PRODUIT VRAC

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

SOUS TRAITANT

Personne ou organisme indépendant qui exécute une opération ou une vérification pour le compte d'une personne ou d'un organisme qui est le donneur d'ordre. Le sous traiteur doit posséder des locaux et un matériel adéquat, une expérience et une connaissance suffisante et un personnel compétent effectuer de façon satisfaisante le travail demandé par le donneur d'ordre.

UNITE DE VENTE

Unité de conditionnement final telle quelle présentée au consommateur (Conditionnement pour hôpitaux ou officines)

VALIDATION

Opération destinée à montrer, document à l'appui, qu'une procédure, un procédé, un matériel, une substance, une activité ou un system conduit effectivement aux résultats escomptés.

GRILLE D'ÉVALUATION DES PROJETS PRÉSENTES EN VUE DE L'OBTENTION DE L'AUTORISATION D'EXPLOITATION D'ÉTABLISSEMENT DE PRODUCTION DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES

- 1- La grille d'analyse permet une évaluation du niveau technologique recherché par le projet présenté en tenant compte des priorités en matière de santé publique.
- 2- Elle a pour objectif de favoriser la promotion d'une industrie pharmaceutique nationale aux normes et critères de qualité exigés pour la fabrication des médicaments.
- 3- La grille distingue trois cas de figures :
 - 1^{er} cas : le projet est présenté par un investisseur national.
 - 2^{ème} cas : le projet est présenté par un investisseur national associé à un partenaire étranger.
 - 3^{ème} cas : le projet est présenté par un investisseur étranger.Dans ces deux derniers cas des paramètres d'appréciation supplémentaires ont été introduits afin de situer l'apport technologique étranger.
- 4- Six critères d'appréciation caractéristiques de l'industrie pharmaceutique ont été retenus pour permettre l'évaluation des projets :
 - Critère 1 : étape prévue en vue de la production.
 - Critère 2 : organisation du contrôle de la qualité.
 - Critère 3 : formes pharmaceutiques prévues à la fabrication.
 - Critère 4 : part des produits essentiels dans la gamme des produits prévus à la fabrication.
 - Critère 5 : équipements
 - Critère 6 : partenariat (dans le cas où l'investisseur est associé à un partenaire étranger) ou présentation de l'investisseur étranger seul.

Ces critères sont appliqués au dossier sur la base des informations figurants dans les formulaires et les différentes pièces de celui-ci.

- 5- Les critères sont affectés d'un coefficient tenant compte du niveau technologique et de l'intérêt de la santé publique.
- 6- Chacun des critères est composé d'un certain nombre de paramètres
- 7- Il est à signaler que certains paramètres ne donnent pas lieu à bonification quand :
 - a. L'investisseur national est associé à un partenaire étranger pour fabriquer une gamme où la part des produits essentiels inférieure à 40%.
 - OU – en utilisant de l'équipement rénové
 - OU – lorsque le partenaire n'est pas fabricant de médicament.
 - b. L'investisseur étranger seul présente un projet :
 - pour fabriquer une gamme où la part des produits essentiels est inférieure à 50%
 - OU - en utilisant de l'équipement rénové
 - OU – en faisant sous-traiter son contrôle de la qualité
 - OU – pour faire du simple conditionnement
 - OU – lorsque celui-ci n'est pas fabricant de médicaments.

Cette évaluation tout en prenant en compte les priorités de santé publique permet :

- 1- De ne pas pénaliser l'investisseur national qui n'a pas les capacités technologiques dès lors qu'il n'est pas associé à un étranger.
- 2- D'apprécier d'apport technologique de l'étranger en favorisant celui qui réalise un réel apport.

Cette grille ne s'applique qu'à la production destinée au marché Algérien.

Elle ne s'applique pas lorsqu'une part ou la totalité de la production est destinée à l'exportation.

Elle ne s'applique pas aussi dans le cas de délocalisation de l'usine.

TEXTES LEGISLATIFS

DOSSIER A FOURNIR EN QUATRE EXEMPLAIRES A L'APPUI D'UNE AUTORISATION D'EXPLOITATION D'UN ETABLISSEMENT DE PRODUCTION DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES

- Une demande en quatre exemplaires signée par le Pharmacien Responsable Technique de l'établissement pharmaceutique (Formulaire A II D 3, ci-joint) y compris lorsque l'établissement est la propriété d'une société.
Les informations et pièces ci-dessous énumérées doivent être jointes à chacun des exemplaires.
- Les noms, adresses, le N° d'inscription au conseil de l'ordre et les justificatifs de la qualification et expériences professionnelles du Directeur Technique responsable (cf. arrêté du 12 juin 1995).
- Dans le cas où l'établissement est la propriété d'une société, les statuts de celle-ci.
- Toutes les pièces justifiant qu'à l'ouverture de l'établissement le Pharmacien ou la société sera propriétaire ou locataire des locaux.
- Un plan d'ensemble de l'établissement au 1/100^{ème} avec aménagement et affectation des locaux (1).
- Une liste des équipements de production et leur utilisation précisant s'il s'agit de matériels neufs ou rénovés (2).
- Une liste des équipements de contrôle précisant s'il s'agit de matériel neufs ou rénovés et une note explicative sur le type et l'organisation des contrôles prévus. (3) (formulaire A II D 4)
- Une copie de la partie technique des éventuels accords de transfert de technologie et de concessions de licence.
- Etapes de fabrication prévues (formulaire A II D 5)
- Gammes de produits sous leurs D.C.I. et les quantités prévues à la fabrication exprimées en unité de vente.
- Formes prévues à la fabrication (formulaire A II D 6)
- Présentation des partenaires (formulaire A II D 7)
- Les points (1), (2) et (3) doivent tenir compte des bonnes pratiques de fabrication et bonnes pratiques de laboratoire.

DECRETS

- Décret n° 80-142 du 17/05/1980 fixant les attributions, la composition et le fonctionnement de la commission centrale de la nomenclature des produits pharmaceutiques destinés à la médecine humaine.
- Décret exécutif n° 91-192 du 01/06/1991 relatif aux laboratoires d'analyses de la qualité.
- Décret exécutif n° 92-65 du 12/02/1992 relatif au contrôle de la conformité des produits fabriqués localement ou importés.
- Décret exécutif n°92-272 du 06/07/1992 fixant la composition et prérogatives du C.N.P.C. (Conseil National de Protection des Consommateurs)
- Décret exécutif n° 92-284 du 06/06/1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine.
- Décret exécutif n° 92-285 du 06/07/1992 relatif à l'autorisation d'exploitation de production et/ou de distribution de produits pharmaceutiques, modifiée par le décret exécutif n° 93-114 du 12/05/1993.
- Décret exécutif n°92-286 du 06/06/1992 relatif à l'information médicale et scientifique sur les produits à usage de la médecine humaine.
- Décret exécutif n° 93-115 du 12/05/1993 relatif aux modalités de détermination des structures de prix des médicaments et produits vétérinaires.
- Décret exécutif n° 93-140 du 14/06/1993 portant création, organisation et fonctionnement du Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques

ARRETES

- Arrêté n° 11 du 12 juin 1993 fixant les conditions de qualification et d'expérience du Pharmacien Directeur Technique d'un établissement de production et/ou de distribution de produits pharmaceutiques.
- Arrêté du 12 juin 1993 fixant la composition et les conditions de fonctionnement de la commission centrale d'agrément d'établissement de distribution de produits pharmaceutiques.
- Arrêté n° 17/MSP/CAB du 29/09/1992 fixant les attributions, la composition et le fonctionnement de la commission nationale de nomenclature de produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine.
- Arrêté du 07/09/1993 fixant la liste du matériel et produits médicaux importés par les centres hospitalo-universitaires et établissements spécialisés du secteur public ou pour leur compte bénéficiant de l'exemption des droits et taxes.
- Arrêté n° 41 du 08/06/1995 portant les modalités d'enregistrement administratifs des médicaments à usage de la médecine humaine.
- Arrêté n° 47 du 10/07/1995 portant organisation et fonctionnement du comité technique d'évaluation.
- Arrêté n° 57 du 23/07/1995 fixant les règles de bonnes pratiques de fabrication, de conditionnement de contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques.
- Arrêté n°61 du 05/06/1995 portant création d'annexes du Laboratoire Nationale de Contrôle de Produits Pharmaceutiques.
- Arrêté interministériel n°63 du 02/06/1995 modifiant et complétant l'arrêté n° 37 du 17/05/1995 relatif aux marges plafonds applicables à la production et à la distribution des médicaments à usage de la médecine humaine.
- Arrêté n° 126 du 07/12/1995 fixant la procédure de la délivrance d'autorisation d'exploitation d'établissement de production de produits pharmaceutiques.

ORDONNANCES ET LOIS

Ord. N° 66-156 du 08/06/1966 portant code modifiés et complétés

Ord. N° 73-62 du 21/11/1973 portant création de l'I.N.A.P.I.

Ord. N° 75-58 du 26/09/1975 portant code civil, modifiée et complétée

Ord. N° 75-59 du 26/09/1975 portant code de commerce, modifiée et complétée par le décret législatif n° 93-08 du 25/04/1994.

Loi n° 79-07 du 21/07/1979 portant code des douanes modifiée et complétée

Loi n° 85-05 du 16/02/1985 relative à la protection et à la promotion de la santé modifiée et complétée.

Loi n° 88/08 du 26/01/1988 relative aux activités de médecine vétérinaire et la protection de la santé animale.

Loi n° 89-02 du 07/02/1989 relative aux règles générales de protection du consommateur.

Loi n° 89-23 du 19/12/1989 relative à la normalisation

Loi n° 90-10 du 14/04/1990 relative à la monnaie et au crédit.

Loi n° 93-17 modifiée et complétée par la loi n° 91-14 du 14/09/1991

Loi n° 90-22 du 18/08/1990 relative au registre du commerce.

Loi n° 91-25 du 18/12/1991 portant loi des finances pour 1991.

COMMISSION CENTRALE CHARGEE DE LA DELIVRANCE D'AUTORISATION D'EXPLOITATION
D'ETABLISSEMENT DE PRODUCTION DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES

DEMANDE D'AUTORISATION

Date Arrivée.....

Numéro d'inscription : W D N.....

Observations :.....

.....

.....

.....

.....

Je soussigné, le Pharmacien Responsable Technique de
l'établissement de production pharmaceutique

.....

adresse

.....

.....

(s'il y a lieu celle du siège

social).....

.....

.....

.....

demande l'autorisation d'exploitation de l'établissement suscitée conformément au décret n° 92-285
du 06 juillet 1992.

Date

Signature de Pharmacien

**COMMISSION CENTRALE CHARGEE DE LA DELIVRANCE D'AUTORISATION D'EXPLOITATION
D'ETABLISSEMENT DE PRODUCTION DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES**

N° d'inscription

W.....D.....N°.....

C O N T R O L E D E Q U A L I T E

- Est-il prévu une infrastructure OUI NON
- Est-il prévu des procédures OUI NON
- Nombre et qualification des personnes prévues pour le contrôle :
 -
 -
 -
 -
- Dans une note succincte décrite le type et l'organisation du contrôle qui devra faire ressortir les intentions générales et l'orientation de l'entreprise en matière de contrôle de la qualité.
- Contrôle sous-traité OUI NON

**COMMISSION CENTRALE CHARGEE DE LA DELIVRANCE D'AUTORISATION D'EXPLOITATION
D'ETABLISSEMENT DE PRODUCTION DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES**

N° d'inscription

W.....D.....N°.....

ETAPES PREVUES A LA FABRICATION

Production à partir de matières premières	OUI	NON
Production à partir de matières intermédiaires	OUI	NON
Conditionnement de production VRAC	OUI	NON

(A I I D 5)

**COMMISSION CENTRALE CHARGEE DE LA DELIVRANCE D'AUTORISATION D'EXPLOITATION
D'ETABLISSEMENT DE PRODUCTION DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES**

FORMES PHARMACEUTIQUES PREVUES A LA FABRICATION

Les formes pharmaceutiques prévues à la fabrication devront être sous forme d'un tableau :

- 1) Les produits sont classés dans les rubriques suivantes :
 - a. Forme liquide stérile.
 - b. Forme sèche : préciser : comprimé, gélule.....etc.
 - c. Forme liquide non stérile.
 - d. Forme pâteuse ou semi-pâteuse.

Les quantités prévisionnelles sont exprimées en unité de fabrication par année.

GAMME DES PRODUITS FABRIQUES PAR LE PARTENAIRE

D.C.I.	SPECIALITE	GENERIQUE	POSSEDANT UNE AMM DANS SON PAYS