



UN CADRE REGIONAL DES FEUILLES DE ROUTE BPF POUR L'INDUSTRIE DE FABRICATION PHARMACEUTIQUE DANS LA CEDEAO





**UN CADRE REGIONAL
DES FEUILLES DE ROUTE BPF
POUR L'INDUSTRIE
DE FABRICATION PHARMACEUTIQUE
DANS LA CEDEAO**

2019



REMERCIEMENTS

Le présent document a été préparé sous la direction générale d'Alastair West (Coordonnateur à l'ONUDI pour la fabrication pharmaceutique en Afrique) avec Kay Weyer agissant comme l'autre auteur principal. Des contributions importantes ont été apportées par Wilko von Klüchtzner (Expert associé en développement industriel), Assane Coulibaly (Coordonnateur de projet régional, Afrique de l'Ouest), Martin Nicholson (Expert de secteur pharmaceutique) et Uche Sonny-Afoekelu (Expert national, Nigéria). Des contributions techniques ont été apportées par Alain Kupferman, Arie Maat, Sue Mann, Nathalie Valle et Ibelema Emeh.

Le présent document a été préparé en étroite collaboration avec l'Organisation Ouest-Africaine de la Santé (OOAS), représentée par Carlos Brito et Sybil Ossei Agyeman Yeboah. Il y a également eu une étroite coopération avec les autorités de régulation nationales de la région, en particulier avec les points focaux nationaux de chaque pays, nommés par leurs Ministres de la santé respectifs. Le secteur privé a également joué un rôle clé tout au long de ce processus, y compris la participation de plusieurs associations sectorielles nationales. Une gratitude particulière est due à l'Association des Fabricants Pharmaceutiques de l'Afrique de l'Ouest (WAPMA) et à son président, Okey Akpa.

Le document s'inscrit dans le cadre de la collaboration en cours entre l'OOAS et l'ONUDI en vue de l'élaboration d'une stratégie de mise à niveau de l'industrie pharmaceutique en Afrique de l'Ouest. Les prochaines étapes prévues au programme comprendront l'élaboration et l'exécution des plans de mise en œuvre aux niveaux régional et national, couvrant le développement de l'industrie pharmaceutique conformément aux normes de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) de l'OMS. La phase actuelle du programme est financée par l'OOAS.



Ce document a été produit sans la révision officielle des Nations Unies. Les désignations utilisées et la présentation des éléments de ce document n'impliquent l'expression d'aucun avis de la part du Secrétariat de l'ONUDI concernant le statut juridique d'un pays, territoire, ville ou région ou de ses autorités, ou concernant la délimitation de ses frontières ou de son système économique ou son degré de développement. Les désignations telles que «développé», «industrialisé» et «en développement» sont destinées à des fins statistiques et n'expriment pas nécessairement un jugement sur le stade atteint par un pays particulier dans le processus de développement. La mention de noms de sociétés ou de produits commerciaux ne constitue en aucun cas une approbation de l'ONUDI.

Les opinions, les données statistiques et les estimations contenues dans le présent document n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et ne doivent pas nécessairement être considérées comme reflétant les vues ou portant l'aval de l'ONUDI. Bien que nous ayons pris grand soin de maintenir l'exactitude des informations contenues dans ce document, ni l'ONUDI ni ses États Membres n'assument aucune responsabilité quant aux conséquences pouvant découler de l'utilisation de ce matériel.

Ce document peut être cité ou reproduit librement, mais la citation de la source est demandée.

AVANT-PROPOS

Un meilleur accès à des médicaments essentiels à des prix abordables et de qualité est une nécessité fondamentale pour permettre à la Communauté Economique Des Etats de l'Afrique de l'Ouest (CEDEAO) et à ses Etats Membres d'améliorer la santé publique de nos citoyens. À l'heure actuelle, notre région dépend des importations pour environ 80% de nos médicaments essentiels.

Cette situation nous rend vulnérables face aux contraintes d'approvisionnement de la majorité de nos médicaments et fait de la réglementation des multiples pays fournisseurs un énorme défi à relever pour les organismes de régulation de la région et limite notre capacité de réaction aux urgences sanitaires de la région. Cette situation nous rend plus dépendants des importations de médicaments financés par les donateurs internationaux, notamment pour le traitement du VIH / sida, du paludisme et de la tuberculose.

L'Organisation Ouest-Africaine de la Santé (OOAS) est l'institution de la CEDEAO qui est chargée de veiller à la réalisation du plus haut niveau possible de protection de la santé des populations de notre région, grâce à une harmonisation des politiques de Santé des États membres et à la mise en commun de ressources pour une coopération entre les Etats membres. Dans le cadre des initiatives visant à remplir son mandat, l'OOAS a développé en 2014 le Plan Pharmaceutique Régional de la CEDEAO (PPRC) dont l'une des composantes principales est la réduction de la dépendance aux importations grâce au développement de l'industrie pharmaceutique dans la région.

Comme indiqué dans le PPRC, le développement du secteur pharmaceutique est une entreprise aux multiples facettes qui nécessite un soutien à long terme de l'industrie locale et des parties prenantes associées, pour faire en sorte que les bonnes pratiques de fabrication (BPF) reconnues à l'échelle internationale puissent être atteintes et maintenues. Ce soutien est nécessaire aux niveaux national et régional et il est impératif que les risques liés à la sécurité et à l'efficacité des médicaments soient minimisés pendant la phase de transition.

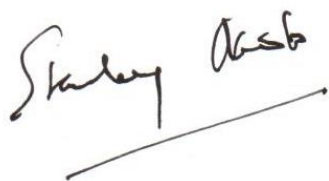
Ce document a été préparé suivant un processus diagnostique rigoureux pour établir dans l'intégralité de la région l'état actuel de l'industrie pharmaceutique et la variation du niveau de qualité actuellement en place. Fait important, il établit un cadre utilisant une approche progressive basée sur les risques liés à la mise à niveau des sites de fabrication, qui peut être adapté à des contextes nationaux spécifiques. Ce faisant, il établit des principes communs pour permettre aux Etats membres de développer leurs secteurs manufacturiers pharmaceutiques de manière à ce que nous puissions évoluer vers un marché pharmaceutique régional de plus en plus défragmenté. Cela profitera à tous les États membres en améliorant l'accès à des médicaments essentiels de haute qualité pouvant être produits à un coût plus abordable si les fabricants desservent un marché régional de plus de 350 millions de personnes plutôt que des marchés plus petits au niveau national.

Le développement de l'industrie pharmaceutique dans la région de la CEDEAO est une entreprise à long terme qui nécessitera que de nombreux problèmes soient traités et l'engagement des principales parties prenantes. À mesure que nous avancerons dans le processus nous en retirerons des avantages substantiels. Par exemple, nous pouvons rapidement atténuer les situations critiques de certains producteurs, qui peuvent conduire par inadvertance à la mise sur le marché de médicaments non conformes aux normes. Les principaux producteurs peuvent atteindre plus rapidement les normes

internationales requises pour approvisionner les marchés des donateurs internationaux. Nous pouvons également élargir la gamme de produits fabriqués dans la région, notamment grâce au transfert de technologie, et ainsi attirer les investissements qui, en plus d'améliorer l'accès aux médicaments de qualité, contribueront aussi au développement économique de la région.

Il est reconnu que le développement de l'industrie pharmaceutique, pour nous permettre de devenir plus autonomes en termes de production de médicaments essentiels, est une entreprise difficile mais éminemment réalisable et ce cadre en est un élément central. En plus, le cadre est un outil permettant d'orienter, de suivre et de soutenir le développement de l'industrie pharmaceutique de manière transparente, tout en garantissant l'unité régionale en ce qui concerne le processus de modernisation de cette industrie.

L'OOAS reste déterminée à réduire la dépendance de la région à l'égard des importations et à améliorer l'accès à des médicaments essentiels abordables de haute qualité. Ce cadre fournit la base technique et les orientations pour la mise à niveau du secteur de la production pharmaceutique locale, permettant d'atteindre des objectifs plus larges de santé publique et de développement.

A handwritten signature in black ink, reading "Stanley Okolo". The signature is written in a cursive style and is positioned above a horizontal line that extends to the right.

Professeur Stanley Okolo

Directeur général

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	i
AVANT-PROPOS.....	ii
TABLE DES MATIERES	iv
LISTE DES ABREVIATIONS	vi
RESUME	viii
1 INTRODUCTION.....	1
2 CONSIDERATIONS GENERALES POUR DEVELOPPER CE CADRE.....	3
3 METHODOLOGIE.....	5
3.1 Normes de référence BPF	5
3.2 Portée du cadre.....	5
3.3 Evaluations de base.....	6
3.4 Développement des CAPAs.....	7
3.5 Notation des observations	7
3.6 Identification des difficultés techniques sur la base des résultats des évaluations réalisées .	8
3.6.1 Outil 1 : Catégorisation de la conformité à chacun des 17 éléments de qualité clés.....	8
3.6.2 Outil 2 : Catégorisation de la conformité globale d'un fabricant de produits pharmaceutiques avec les BPF de l'OMS.....	9
4 RESULTATS DES EVALUATIONS DE BASE.....	13
4.1 Ventilation par classement général	13
4.2 Implications des évaluations de base pour le cadre régional de la feuille de route des BPF	13
5 DEVELOPPEMENT D'UN CADRE PERTINENT POUR TOUS LES PAYS : L'APPROCHE PROGRESSIVE, BASEE SUR LES RISQUES, VERS LES BPF DE L'OMS.....	15
5.1 Points focaux des phases d'amélioration progressive des pratiques de fabrication actuelles au respect des BPF de l'OMS.....	15
5.1.1 Objet de la Phase I	15
5.1.2 Objet de la Phase II	16
5.2 Variations nationales dans l'application du cadre	17

5.3	Points d'entrée des fabricants	19
5.3.1	Points d'entrée pour les fabricants de la catégorie C.....	19
5.3.2	Points d'entrée pour les fabricants de la catégorie B.....	19
5.3.3	Points d'entrée pour les fabricants de la catégorie B.....	20
6	OUTIL D'ORIENTATION TECHNIQUE POUR LES ELEMENTS CLES DE QUALITE BPF	21
7	ATTENUATION DES RISQUES	23
7.1	Considérations pour atténuer les risques liés à la production.....	23
7.2	Considérations relatives à la réduction des risques liés au produit.....	24
8	CONSIDERATIONS STRATEGIQUES POUR LA MISE EN ŒUVRE DU CADRE REGIONAL DE FEUILLE DE ROUTE DES BPF	25
9	RESUME DU CADRE.....	27
	APPENDICE I : ELEMENTS CLES DE QUALITE & PRIORITES D'EVALUATION	29
	APPENDICE II : PROGRAMME D'EVALUATION LORS DES VISITES DE SITE DE PRODUCTION	45
	APPENDICE III : AIDE DE NOTATION DES RISQUES DE NON-CONFORMITE DU « SITE » ET DU « SGQ »	47
	ANNEXE : OUTIL D'ORIENTATION FOURNISSANT DES SPECIFICATIONS TECHNIQUES POUR CHAQUE ELEMENT-CLE DE QUALITE.....	51

LISTE DES ABREVIATIONS

BAD	Banque Africaine de Développement
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA	Plan d'actions correctives et préventives*
CEDEAO	Communauté Économique des États de l'Afrique de l'Ouest
HVAC	Chauffage, ventilation et climatisation
ICH	Conseil international pour l'harmonisation des spécifications techniques de médicaments à usage humain
NAFDAC	Agence nationale pour l'administration et le contrôle des aliments et des drogues (Nigéria)
OOS	Hors spécifications
OOT	Hors tendance
PIC/S	Schéma de coopération en matière d'inspection pharmaceutique
POS	Procédure normalisée d'exploitation (SOP)
PPF	Produit pharmaceutique fini
PPRC	Plan Pharmaceutique Régional de la CEDEAO
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONUDI	Organisation des Nations Unies pour le Développement Industriel
OOAS	Organisation Ouest-Africaine de la Santé
SGQ	Système de gestion de la qualité
TRS	Série de rapports techniques
USP	Pharmacopée des États Unis
WAPMA	Association des Fabricants Pharmaceutiques de l'Afrique de l'Ouest

* Dans ce document le terme CAPA est utilisé dans l'optique de corrections est actions correctives.

RESUME

L'Organisation Ouest Africaine de la Santé (OOAS) a développé le Plan Pharmaceutique Régional de la CEDEAO (PPRC). Celui-ci décrit une approche globale visant à améliorer l'accès aux médicaments essentiels dans la région. Un élément central du plan consiste à réduire la dépendance à l'égard des produits importés de l'extérieur de la région. Le document, tel qu'approuvé par les Ministres de la santé, comprend la mission suivante : « *Le PPRC vise à définir une approche stratégique permettant aux États membres de développer un secteur pharmaceutique efficace et performant, pour les marchés nationaux, régionaux et internationaux* ».

Pourquoi un cadre est-il nécessaire ?

Ce document est la pierre angulaire de cette approche stratégique car il fournit un cadre à travers lequel les pays peuvent développer leurs industries pharmaceutiques afin qu'elles adhèrent aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) internationales. Le respect de cette norme peut garantir de façon constante la qualité, sécurité et efficacité de produits médicamenteux (sous réserve de processus de développement et d'approbation rigoureux de ces produits).

Un cadre unique pour la région est nécessaire étant donné que la défragmentation du marché régional sera bénéfique pour tous et l'un des éléments essentiels à cette fin est qu'un ensemble de normes communes soit appliqué. Néanmoins, la situation en 2018 en ce qui concerne les fabricants de la CEDEAO est extrêmement hétérogène, tant entre pays qu'à l'intérieur des pays. Le Nigeria compte bien plus de 100 fabricants, au Ghana, il en existe au moins 25, tandis que d'autres en ont 4 ou moins et que certains n'ont pas de fabricant pharmaceutique. Au sein des pays, les normes de production varient considérablement, comme l'a démontré le processus d'évaluation de base décrit dans le présent document.

Il est également important de noter que la mise à niveau des normes de fabrication est une entreprise de longue haleine qui nécessite non seulement des connaissances et une expertise techniques, mais également la combinaison de nombreux autres facteurs qui créent un environnement favorable afin que les producteurs puissent se procurer des investissements, des technologies et des ressources humaines. Les fabricants ont besoin de soutien et de conseils pour développer leurs activités et du temps pour mettre en œuvre les plans de mise à niveau qui en résultent. À court et moyen terme, le risque que des fabricants sous licence introduisent sur le marché des produits dangereux peut être atténué par diverses approches décrites dans le présent document. Cependant, au final, le respect des BPF est le meilleur moyen d'assurer la qualité des produits fabriqués sur chaque site de production.

Ce document de référence technique fournit aux fabricants de produits pharmaceutiques de la région des directives et des exigences en matière de mise à niveau de leurs installations. Il s'agit d'un cadre global pour la région qui a été adapté aux contextes nationaux spécifiques sous la forme de feuilles de route nationales pour les BPF et qui aide les entreprises à différents stades de leur développement à se conformer aux normes internationales en matière de BPF.

Pour élaborer ce cadre, une méthodologie robuste a été utilisée, qui comprenait la détermination de la norme de référence des BPF, la définition de la portée du cadre, la réalisation d'évaluations de base normalisées et la mise au point d'une approche pertinente dans toute la région.

BPF de l'OMS comme standard de référence

Les BPF de l'OMS ont été identifiées comme la référence de ce cadre pour un certain nombre de raisons, notamment :

- il s'agit de normes largement acceptées dans le monde entier,
- leur accomplissement est une condition préalable pour accéder aux marchés financés par les donateurs.

En utilisant cette référence comme base, le cadre a été développé pour les produits stériles et non stériles à usage humain mais exclut les produits qui impliquent des molécules biologiques complexes.

Évaluations de base de la conformité des fabricants aux BPF

Les évaluations de base ont été menées dans la région, dans tous les pays où l'industrie manufacturière est active. Afin de garantir la comparabilité entre les évaluations, les 17 éléments clés de qualité identifiés dans les BPF de l'OMS ont été divisés en sous-sections pour servir de base à la réalisation de ses évaluations. De même, un calendrier d'évaluation normalisé a été élaboré et utilisé pour toutes les visites d'usines. De plus, les observations faites lors des évaluations ont été classées selon des catégories prédéfinies en déficiences «critiques», «majeures» et «autres».

La conformité aux BPF est fonction des aspects physiques de l'usine de fabrication et des problèmes d'organisation, tels que les systèmes et processus de documentation ; ceux-ci sont résumés respectivement par «site» et «Systèmes de Gestion de la Qualité» (SGQ). Sur la base des observations faites lors des visites sur place, chacun des éléments clés de la qualité a été déterminé comme étant : «adéquat», «doit être amélioré» ou «inadéquat». L'examen de ces résultats a été utilisé pour attribuer une note au site et au système de gestion de la qualité comme : présentant un risque faible, moyen ou élevé (1, 2 ou 3 respectivement) en ce qui concerne les conséquences potentielles de non-conformité.

Afin d'obtenir une catégorisation globale de la conformité aux BPF, une approche matricielle a été utilisée, combinant l'évaluation du site et celle du système de gestion de la qualité. La catégorie A représente un fabricant à faible risque largement conforme aux BPF de l'OMS ; la catégorie B représente un fabricant à risque moyen qui n'est pas conforme aux BPF de l'OMS, mais qui présente un risque réduit en matière de sécurité de la production ; la catégorie C représente un fabricant à risque élevé qui n'est pas conforme aux BPF de l'OMS et où l'ampleur des carences pose un risque important pour la sécurité de la production.

Un total de 64 entreprises a été inclus dans les évaluations de base, dont 26 fabricants évalués et classés au Ghana dans le cadre d'un autre projet de l'ONUDI et 38 entreprises évaluées et classées spécifiquement dans le cadre de ce projet du cadre des feuilles de route pour les BPF dans la CEDEAO. Au Nigéria, une méthodologie a été mise au point pour sélectionner un échantillon représentatif de

25 entreprises en fonction des zones géopolitiques, du statut BPF perçu et des formes de produits fabriqués. Tous les autres fabricants opérant dans la région ont été évalués. Les résultats montrent que la majorité des entreprises sont actuellement notées C avec une minorité significative notée B et une petite proportion notée A.

Aperçus des évaluations pour la conception du cadre

Les conclusions des évaluations ont éclairé la structure du cadre en ce sens qu'il devrait :

- Fournir une méthodologie cohérente pour la catégorisation du niveau de conformité aux normes BPF ;
- Fournir des orientations techniques détaillées et des objectifs pour toutes les sous-composantes des 17 éléments clés de qualité (en particulier étant donné que les carences varient selon les pays et les entreprises et que, par conséquent, adapter le cadre à la situation spécifique nécessite notamment un tel document) ;
- Utiliser une approche en deux étapes, basée sur le risque, pour la mise à niveau des fabricants existants avec des délais établis pour que les entreprises obtiennent une note globale de conformité B (c'est-à-dire un risque moyen) puis une note A (c'est-à-dire un risque faible - largement conforme aux BPF de l'OMS) ;
- Inclure l'accord sur le fait que tous les nouveaux fabricants doivent être conformes aux BPF avant de recevoir une licence de fabrication ;
- Inclure des mesures pour atténuer les risques lors de la transition vers le respect des BPF de l'OMS.

En outre, le cadre reconnaît que toutes les entreprises ne commencent pas au même niveau et que, pour les entreprises plus avancées, il serait utile de disposer de normes internationales à court terme, dans la mesure où cela leur permettrait d'accéder plus rapidement aux marchés internationaux financés par des donateurs. Ainsi, pour toutes les entreprises (et pour les régulateurs), les indications détaillées figurant à l'annexe A constituent une source d'information essentielle.

L'élaboration de Plans de Corrections et d'Actions Correctives (CAPA) est une base à partir de laquelle les entreprises peuvent améliorer leurs opérations. Toutes les entreprises évaluées ont été soutenues pour développer de tels plans. Le Nigéria est le seul pays où certaines entreprises n'ont pas été évaluées et n'ont pas développé de CAPA dans le cadre de ce processus. Les moyens spécifiques pour remédier à cette situation sont décrits dans la feuille de route au niveau national.

Le développement et la mise en œuvre des CAPA sont au cœur de la réduction des risques. Cependant, le traitement des problèmes les plus importants observés doit constituer une priorité dans les meilleurs délais.

Un autre domaine de risque concerne la fabrication de catégories de produits et de types de produits. Lors de la mise en œuvre de la feuille de route, les États membres et leurs partenaires au développement pourraient envisager à tout moment de recourir à la classification de conformité aux BPF afin de déterminer quels produits devraient être réservés aux entreprises présentant le moins de

risques. Cependant, la mise en œuvre d'une telle approche nécessite à la fois une évaluation hautement technique des catégories de produits et des produits individuels, ainsi qu'une réflexion rigoureuse sur les conséquences possibles de telles actions.

Principales caractéristiques du cadre

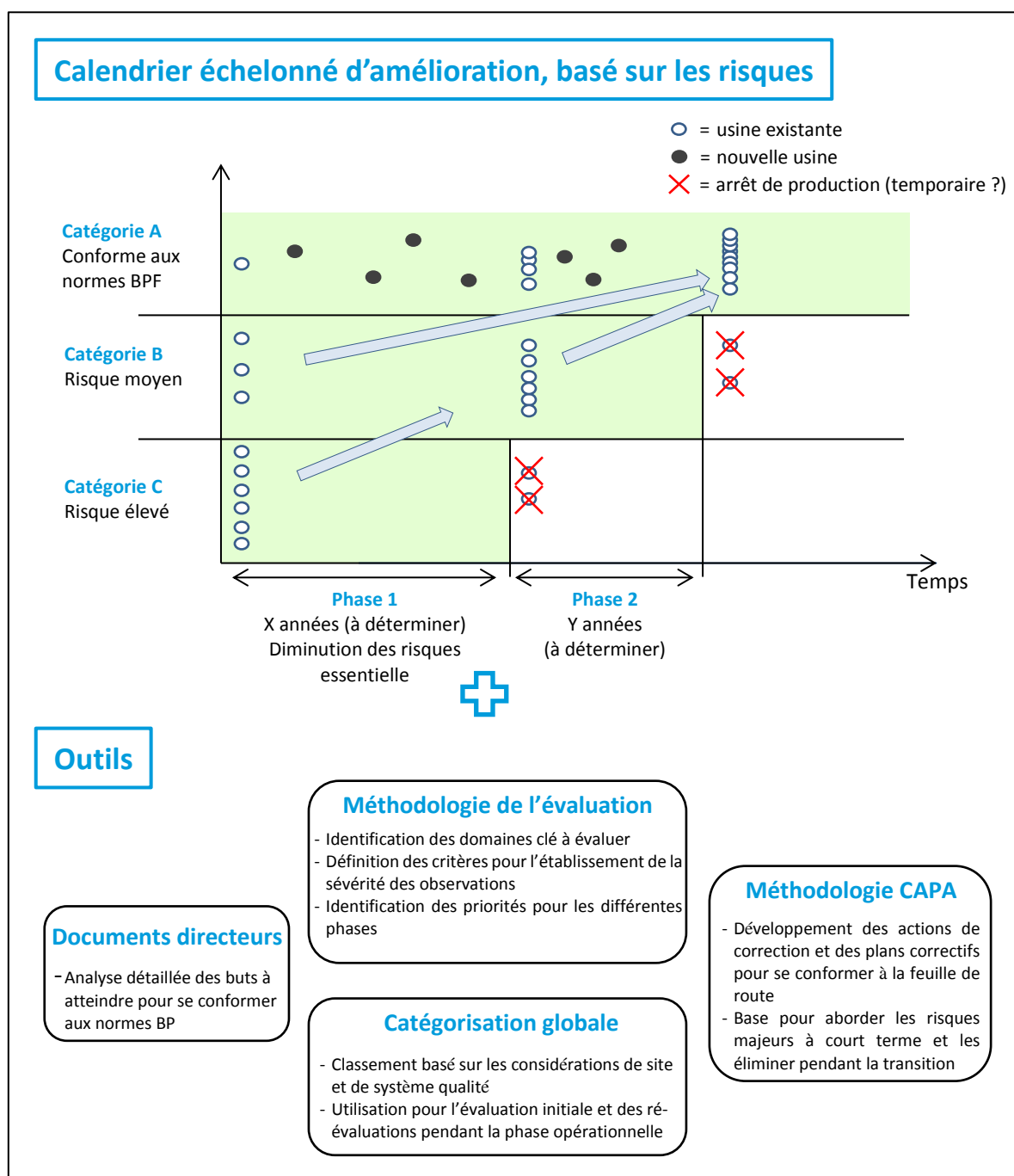
Le cadre comprend des outils et des conseils, ainsi qu'un calendrier échelonné basé sur les risques pour la mise à niveau des normes (voir ci-dessous pour une représentation schématique). Il comprend les outils et conseils suivants :

- Un outil pour évaluer et classer le niveau de conformité des fabricants individuels avec chacun des 17 éléments clés de qualité couverts par les BPF de l'OMS.
- Un outil pour catégoriser (et re-catégoriser) le niveau global de conformité aux BPF de chaque fabricant : A (risque faible), B (risque moyen) et C (risque élevé).
- Un document d'orientation qui décompose chacun des 17 éléments clés de qualité en spécificités techniques et définit les actions et les jalons pour la mise en œuvre, en séparant ceux qui se rapportent aux aspects des BPF liés au site et au système de gestion de la qualité.

Le calendrier de mise à niveau comprend les éléments suivants :

1. Une approche progressive de la mise à niveau des normes BPF avec une phase 1 impliquant tous les fabricants atteignant au moins la note B et une étape 2 impliquant tous les fabricants atteignant la note A conformément aux BPF de l'OMS. (Les délais pour chaque phase doivent être déterminés) ;
2. Une approche fondée sur les risques, qui s'attaque en premier aux faiblesses techniques qui posent le plus grand risque pour la sécurité ;
3. Mesures d'atténuation de risque pendant la transition vers les normes BPF de l'OMS ;
4. L'exigence que toutes les nouvelles installations soient conformes aux normes BPF de l'OMS avant d'être autorisées à produire.

Représentation schématique des composants clés du cadre régional de la feuille de route des BPF



Validation du cadre

Ce cadre régional de feuille de route relatif aux BPF pour les États membres de la CEDEAO a été validé en décembre 2018 lors du troisième atelier régional tenu à Abidjan, en Côte d'Ivoire, en présence de l'OOAS, de l'ONUDI, des membres du groupe de travail PPRC sur les BPF, des régulateurs de tous les États membres de la CEDEAO et des partenaires locaux tels que la Pharmacopée des États-Unis (USP) et la Banque Africaine de Développement (BAD). La réunion était présidée par le président de WAPMA.

Principaux avantages d'une approche-cadre pour la mise à niveau des normes de fabrication de produits pharmaceutiques dans la région

En utilisant ce cadre et les feuilles de route des BPF nationales associées, conjointement avec un plan de mise en œuvre complet :

- Les industries de la région peuvent suivre une approche unifiée pour se moderniser et atteindre les BPF de l'OMS ;
- Les fabricants plus avancés peuvent atteindre les normes internationales à relativement court terme, une condition essentielle pour accéder aux marchés des donateurs internationaux ;
- Les risques pour la santé publique peuvent être atténués pendant que les fabricants se mettent aux normes internationales.

Considérations pour la mise en œuvre

Ce document est un document de référence. Un plan de mise en œuvre détaillé est nécessaire pour permettre aux fabricants de la région de respecter ces exigences et aux parties prenantes d'appuyer, d'exiger et de suivre les progrès accomplis. En outre, d'autres dimensions de l'accès (prix abordable, disponibilité, accessibilité, etc.) doivent être correctement prises en compte. La section 9 aborde certaines de ces questions comme un moyen de souligner l'importance d'un tel plan de mise en œuvre pour atteindre les objectifs techniques de ce cadre et les feuilles de route des BPF nationales associées, de manière à pouvoir concrétiser la vision du PPRC.

1 INTRODUCTION

En 2015, les chefs d'État de la Communauté économique des États de l'Afrique de l'Ouest (CEDEAO) ont approuvé le Plan Pharmaceutique Régional de la CEDEAO (PPRC), développé par l'Organisation Ouest-Africaine de la Santé (OOAS), qui a été créée en 1987 en tant qu'institution spécialisée. Sa mission est :

« ...d'atteindre le plus haut niveau possible et de protéger la santé des peuples de la région grâce à l'harmonisation des politiques des États Membres, à la mise en commun des ressources et à la coopération entre eux et avec d'autres pour un combat collectif et stratégique contre les problèmes de santé de la région ».

Le document PPRC reconnaît explicitement que les systèmes de santé reposent sur la disponibilité en continu de produits pharmaceutiques sûrs, abordables et de qualité garantie, et que le développement de l'industrie pharmaceutique au sein de la région contribuerait grandement à répondre à ce besoin. Le PPRC est un document prospectif qui établit une vision à long terme des produits pharmaceutiques dans la région, reconnaissant les avantages de la proximité de la production au point d'utilisation en ce qui concerne la durabilité de l'offre. Son objectif est d'augmenter les produits pharmaceutiques fabriqués localement de 30% à 60%.

Le document définit une approche globale du développement du secteur pharmaceutique dans la région afin de contribuer à l'amélioration de la santé publique et au développement économique de la région. L'objectif principal étant d'aider l'industrie locale à se développer non seulement pour répondre aux besoins de la région, mais également pour être une source d'exportations de grande qualité. La mission du PPRC inclut :

« Le Plan pharmaceutique régional de la CEDEAO vise à définir une approche stratégique permettant aux États membres de développer un secteur pharmaceutique efficace et efficient, capable de fabriquer et de fournir des médicaments sûrs et de bonne qualité, pour les marchés nationaux régionaux et internationaux ».

Le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) internationales est essentiel pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. Cependant, les BPF impliquent une vaste gamme d'exigences, qui peuvent s'avérer énormes pour les fabricants qui ne les connaissent pas, en particulier lorsqu'elles sont associées à des investissements considérables en termes de temps et de ressources financières, sans parler de toute l'expertise requise.

L'OOAS a reconnu la nécessité d'appliquer des normes BPF internationalement acceptées pour les fabricants de la région, mais admet que cela ne peut se faire du jour au lendemain et qu'une approche structurée aidant les fabricants à atteindre cet objectif est nécessaire. Il est également reconnu que les secteurs de la fabrication pharmaceutique en Afrique de l'Ouest sont très hétérogènes, notamment en termes de taille. Le Nigéria compte plus de 100 fabricants actifs, le Ghana au moins 25 et d'autres entre 0 et 4 fabricants. Cette hétérogénéité signifie que des solutions techniques et politiques spécifiques doivent être développées pour chaque État membre afin de garantir que la fabrication de produits pharmaceutiques respecte les BPF. Cependant, il est également nécessaire de

mettre en place un cadre régional global, auquel tous les États membres souscrivent, définissant les exigences fondamentales pour la mise aux normes internationales du secteur sur une période donnée. De cette manière, une approche cohérente peut être appliquée dans toute la région, ce qui contribuera au moins au processus d'harmonisation réglementaire en cours et permettra aux entreprises de bénéficier d'une rentabilité découlant d'un accès à des marchés plus vastes.

C'est pourquoi l'OOAS, en collaboration avec l'Organisation des Nations Unies pour le Développement Industriel (ONUDI), a entrepris un processus d'évaluation et de diagnostic afin de déterminer les normes de fabrication actuelles dans la région, en vue de développer des feuilles de route BPF pour chaque État membre. Le processus impliquait également l'élaboration de ce cadre régional garantissant que tous les États membres puissent développer leurs capacités existantes et / ou développer de nouvelles capacités répondant aux exigences des BPF internationales basées sur une approche commune dans la région.

Ce cadre régional de feuille de route relatif aux BPF pour les États membres de la CEDEAO a été validé en novembre 2018 lors du troisième atelier régional tenu à Abidjan, en Côte d'Ivoire, en présence de l'OOAS, de l'ONUDI, des membres du groupe de travail PPRC sur les BPF, des régulateurs de tous les États membres de la CEDEAO pays et des partenaires locaux tels que l'USP et la Banque Africaine de Développement. La réunion était présidée par le président de l'Association des Fabricants Pharmaceutiques Ouest-Africains.

2 CONSIDERATIONS GENERALES POUR DEVELOPPER CE CADRE

Le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) est essentiel pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. Pour aider les fabricants de produits pharmaceutiques de la CEDEAO à se conformer aux BPF de l'OMS, un cadre technique a été mis au point pour définir les approches et activités à appliquer au niveau des pays afin de guider le développement du secteur de la fabrication de produits pharmaceutiques industriels vers l'atteinte de ses normes BPF OMS. Le cadre présenté dans ce document doit être compris comme un document maître décrivant une approche qui permet une cohérence dans la philosophie, l'approche et les exigences auxquelles les feuilles de route au niveau national peuvent adhérer.

L'approche adoptée pour l'évolution des fabricants de Produits Pharmaceutiques Finis (PPF) vers les BPF de l'OMS reconnaît la nécessité d'atténuer les risques pendant la transition des pratiques de fabrication actuelles vers une conformité totale aux BPF de l'OMS. Ce cadre comprend également des outils pour la normalisation des méthodologies de catégorisation des fabricants de PPF en fonction de leur conformité avec les BPF de l'OMS. L'Annexe technique, au cœur de ce cadre, identifie des activités spécifiques et des jalons pour la mise en œuvre des éléments clés de la qualité qui doivent être traités au cours de la transition entre les pratiques de fabrication actuelles et les BPF de l'OMS. En outre, ce document décrit les approches permettant d'atténuer les risques liés à la production et aux produits lors de la mise en œuvre de ce cadre.

3 METHODOLOGIE

Afin de développer les feuilles de route BPF nationales et un cadre régional, une méthodologie robuste et scientifiquement établie a été utilisée. Les composants critiques de cette méthodologie étaient :

- Déterminer les normes BPF de référence sur lesquelles ce travail est basé ;
- Définir la portée du cadre et donc les feuilles de route au niveau national ;
- Réaliser des évaluations de base sur le niveau de conformité aux BPF dans la région à l'aide d'outils standard pour la collecte de données afin d'identifier les principaux problèmes techniques, ainsi que pour évaluer les observations et la conformité globale aux BPF ;
- Élaborer un cadre de feuille de route sur les BPF adapté à tous les pays de la région ;
- Inclure des moyens d'atténuer les risques lors de la transition vers la conformité aux BPF.

3.1 Normes de référence BPF

La norme BPF reconnue internationalement et utilisée comme référence pour l'évaluation des fabricants de produits pharmaceutiques dans la région de la CEDEAO est la norme BPF telle que définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans le document « Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques. Un recueil de lignes directrices et de matériel connexe. Volume 2, 2e édition mise à jour. Bonnes pratiques de fabrication et inspection. Organisation mondiale de la santé, Genève, 2007 », mis à jour ultérieurement dans la série de rapports techniques de l'OMS, en particulier TRS 986, annexe 2.

Les BPF de l'OMS fournissent une norme unifiée basée sur les principes et les pratiques convenus par les principales agences de réglementation du monde et est donc largement acceptée à l'échelle internationale. En outre, de nombreux fabricants pharmaceutiques de la région de la CEDEAO s'efforcent de se conformer aux BPF de l'OMS, dans la mesure où cela fait partie des exigences relatives à la pré-qualification de leurs produits par l'OMS.

3.2 Portée du cadre

La portée de ce cadre est conforme au Plan pharmaceutique régional de la CEDEAO. La portée inclut :

- Les fabricants de produits pharmaceutiques finis à usage humain (PPF) qui fabriquent des
 - Médicaments contenant des principes actifs de faible poids moléculaire,
 - Formes posologiques stériles et non stériles.

La portée exclut :

- Les fabricants de produits pharmaceutiques finis à usage humain produisant des médicaments contenant des principes actifs de haut poids moléculaire, tels que les produits biopharmaceutiques ;
- Fabricants de produits pharmaceutiques finis pour usage vétérinaire ;

- Les producteurs pharmaceutiques autres que les fabricants de produits pharmaceutiques finis tels que les distributeurs, les importateurs, les grossistes, les fabricants de matières premières et les fabricants de matériaux d'emballage.

3.3 Evaluations de base

Le nombre de fabricants de produits pharmaceutiques actifs varie considérablement dans la région. Il convient de noter que l'ONUDI a déjà effectué des évaluations de référence de tous les fabricants au Ghana. À l'exception du Nigéria, tous les autres pays ont au plus quatre fabricants entrant dans le champ d'application du cadre dont l'intégralité a été évaluée pendant ce projet.

Au Nigeria, on estime à 182 le nombre de fabricants de produits pharmaceutiques en activité. Afin de recueillir des données en temps voulu, un échantillon représentatif de ces fabricants devait être incorporé. À cette fin, une méthodologie d'échantillonnage a été mise au point pour s'assurer qu'un échantillon représentatif des fabricants soit couvert dans le cadre de l'évaluation de base. Cet outil était basé sur les évaluations de la conformité aux BPF de l'Agence nationale pour l'administration et le contrôle des aliments et des drogues au Nigéria (NAFDAC) et garantissait la couverture de différentes zones géopolitiques ainsi que la prise en compte de différentes formes de produits pharmaceutiques. Après avoir effectué un classement sur la base de ces différents critères, les entreprises ont été invitées à se porter volontaires pour participer aux évaluations. Au total, 25 entreprises ont été évaluées.

Les évaluations étaient basées sur les 17 éléments de qualité clés des BPF de l'OMS :

1. Système de Qualité Pharmaceutique
2. Installations ayant une incidence sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF)
3. Nettoyage et hygiène
4. Qualification et validation
5. Réclamations
6. Rappels de produits
7. Externalisation de la production, du contrôle de la qualité et autres activités
8. Auto-inspection, audits qualité et audits et approbation des fournisseurs
9. Personnel
10. Formation
11. Hygiène personnelle
12. Locaux
13. Equipement
14. Matières premières
15. Documentation
16. Bonnes pratiques de fabrication
17. Bonnes pratiques en matière de contrôle de la qualité

Chacun des éléments clés de qualité a été divisé en sous-sections pour lesquelles les objectifs d'évaluation ont été définis. Grâce à cette approche, il a été possible de s'assurer que les mêmes normes et critères étaient applicables à tous les fabricants de produits pharmaceutiques évalués. L'Annexe I contient le document décrivant les sous-sections et le centre de l'évaluation pour chacun des éléments clés de qualité mentionnés ci-dessus.

Sur la base des éléments clés de qualité définis et des domaines d'intervention, un calendrier d'évaluation a été élaboré et appliqué uniformément à tous les fabricants de produits pharmaceutiques concernés. Chaque fabricant a été évalué sur deux jours complets. Le calendrier d'évaluation est présenté à l'annexe II.

3.4 Développement des CAPA

À la suite des évaluations, chaque entreprise a reçu un rapport sur les résultats. Sur la base de ces constatations et à la suite d'une formation sur l'élaboration de plans de correction et de mesures correctives (CAPA), les entreprises ont mis au point des CAPA afin de combler les lacunes constatées. Les experts en matière de BPF travaillant pour le compte de l'ONUDI ont fourni des orientations sur la manière d'affiner ces plans. Toutes les entreprises évaluées ont maintenant des CAPA qui devraient constituer la base de leur développement. La question des évaluations supplémentaires et du développement de CAPA pour le Nigéria est traitée dans la feuille de route nationale sur les BPF (des entreprises volontaires ont reçu un soutien pour développer des CAPA). Au niveau de l'entreprise, ce sont ces CAPA qui définissent l'approche technique permettant de répondre aux exigences de mise à niveau vers les BPF internationales.

3.5 Notation des observations

Les déficiences observées ont été notées sur la base de la compilation des procédures en matière d'inspections et d'échange d'informations dans l'UE (Londres, 3 octobre 2014, EMA / 572454/2014 Rev 17) et adaptées au processus d'évaluation :

Déficience critique :

Une déficience qui a engendré ou conduit à un risque important de fabrication d'un produit nocif pour le patient.

Déficience majeure :

Une déficience non critique,

qui a donné lieu ou peut donner lieu à un produit qui n'est pas conforme à son autorisation de mise sur le marché ;

ou

qui présente un écart majeur par rapport aux bonnes pratiques de fabrication ;

ou

qui présente un écart majeur par rapport aux consignes de l'autorisation de fabrication ;

ou

qui présente un écart par rapport aux procédures de libération des lots ou un manquement de la part de la personne autorisée à s'acquitter de ses obligations réglementaires ;

ou

une combinaison de plusieurs «autres» déficiences, aucune d'elles n'étant en soi majeure, mais qui mises ensemble peuvent représenter une déficience majeure et doivent être expliquées et rapportées comme telles.

Déficience autre :

Une déficience, qui ne peut être classée ni comme critique ni comme majeure, mais qui indique un écart par rapport aux bonnes pratiques de fabrication. (Une déficience peut être «autre» soit parce qu'elle est jugée mineure, soit parce que les informations sont insuffisantes pour la classer comme majeure ou critique.)

3.6 Identification des difficultés techniques sur la base des résultats des évaluations réalisées

Afin d'évaluer le niveau de conformité des fabricants de produits pharmaceutiques avec les BPF de l'OMS, d'identifier les principaux défis techniques rencontrés par l'ensemble de ces fabricants et d'établir une base de référence, deux outils ont été développés pour assurer la standardisation des résultats :

Outil 1 : Catégorisation de la conformité à chacun des 17 éléments clés de qualité ;

Outil 2 : Catégorisation de la conformité globale d'un fabricant de produits pharmaceutiques au respect des BPF de l'OMS.

3.6.1 Outil 1 : Catégorisation de la conformité à chacun des 17 éléments clés de qualité

Cet outil permet de mesurer la conformité du fabricant à chacun des éléments clés de la qualité. L'utilisation des évaluations simples des observations individuelles effectuées lors de chaque évaluation n'est pas appropriée en raison de la variété des observations individuelles. Par conséquent, sur la base de la notation des observations faites lors des évaluations BPF, la conformité à chaque élément clé de la qualité a été déterminée à l'aide d'une clé de notation. Cela a permis de faire un classement agrégé des éléments clés de qualité en fonction de la combinaison d'observations spécifiques, reflétant ainsi la conformité globale de chaque élément clé de qualité avec les exigences BPF de l'OMS. Dans ce contexte les catégories suivantes ont été appliquées :

- **Acceptable** : la conformité d'un élément clé de qualité avec les BPF de l'OMS est jugée «acceptable» si aucune ou que des déficiences « autres» (c'est-à-dire «mineures») n'ont été observées dans les domaines associés.
- **Améliorable** : la conformité d'un élément clé de qualité avec les BPF de l'OMS est jugée «nécessitant une amélioration» (en bref: «améliorable») si seulement quelques déficiences (inférieures ou égales à 5) majeures ont été observées dans les domaines associés.
- **Inadéquat** : la conformité d'un élément clé de qualité avec les BPF de l'OMS doit être considérée comme "inadéquate" si au moins une déficience "critique" et/ou un nombre considérable (>5) de déficiences « majeures » sont observés dans les domaines associés, ou si l'intégralité de l'élément clé de qualité n'est pas disponible chez le fabricant.

Cette clé d'évaluation permettait de répondre à l'obligation d'évaluation de la performance des fabricants de PPF en ce qui concerne la conformité aux normes BPF de l'OMS pour chaque élément clé de la qualité.

En outre, l'outil d'évaluation décrit permet de hiérarchiser et de rationaliser les activités de CAPA au niveau du fabricant en identifiant les éléments clés de qualité ayant le plus grand impact sur la conformité du fabricant avec les BPF de l'OMS.

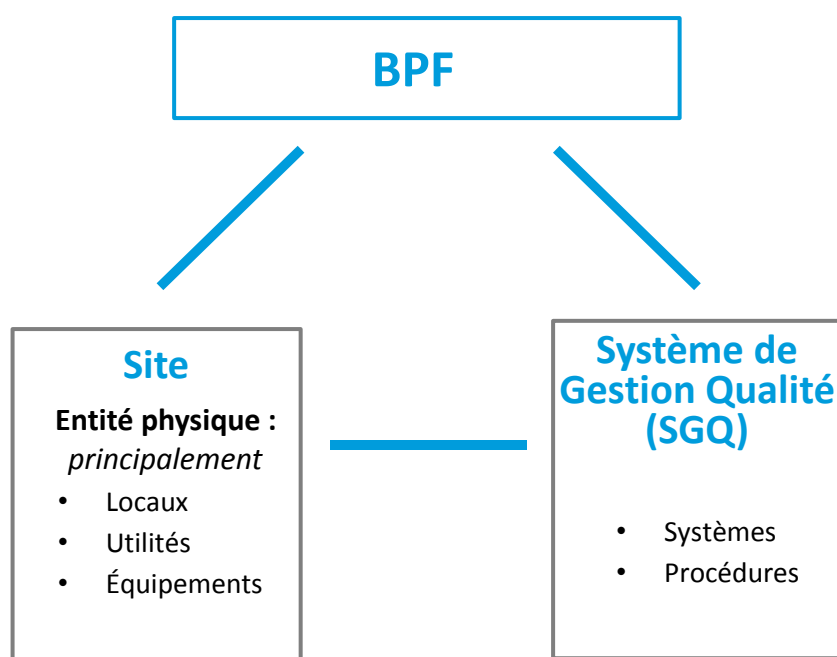
3.6.2 Outil 2 : Catégorisation de la conformité globale d'un fabricant de produits pharmaceutiques avec les BPF de l'OMS

La conformité aux BPF nécessite la mise en œuvre et le respect d'un large éventail d'exigences. En fonction des capacités financières, techniques et humaines disponibles, le niveau de conformité aux BPF peut varier considérablement entre les fabricants de produits pharmaceutiques. Le spectre peut s'étendre des fabricants PPF conformes aux exigences en matière de BPF de l'OMS à des fabricants qui ont à résoudre plusieurs problèmes critiques.

La probabilité qu'il existe dans la région un degré important de respect de la conformité aux BPF nécessitait l'utilisation d'un outil de catégorisation du risque de non-conformité associé aux fabricants de produits pharmaceutiques en cours d'évaluation.

Chaque fabricant évalué a été classé en fonction de son niveau de conformité aux BPF de l'OMS. Cette catégorisation est basée sur la compréhension du fait que la conformité aux BPF est le résultat de mesures structurelles et organisationnelles. Dans ce document, le terme «site» désigne l'entité physique constituée principalement de locaux, d'installations techniques et d'équipements utilisés pour la fabrication des produits pharmaceutiques. Le terme «Système de Gestion de la Qualité» (SGQ) est utilisé pour tous les systèmes et procédures de documentation appliqués par un fabricant pour assurer la conformité aux BPF. La figure 1 illustre l'interconnexion entre les BPF, le site et le système de gestion de la qualité.

Figure 1 : Interconnexion entre le site, le système de gestion de la qualité et les BPF.



Cet outil d'évaluation utilise une matrice pour classer les fabricants de produits pharmaceutiques en fonction de deux facteurs d'indication de risque par rapport à la conformité aux BPF :

- Conformité du site aux normes BPF de l'OMS, et
- Conformité des systèmes de gestion de la qualité avec les normes BPF de l'OMS.

Le terme «risque» utilisé dans le présent document est utilisé uniquement dans un contexte technique. Il s'agit d'une approche technique systématique visant à évaluer et à améliorer l'efficacité des processus de gestion des risques, de contrôle et de gouvernance dans le cadre de l'évaluation des fabricants de produits pharmaceutiques liée aux BPF. Le terme «risque» est donc utilisé en référence aux bonnes pratiques de fabrication. Il s'agit d'un terme technique accepté et reconnu par les organismes de réglementation internationaux, notamment l'OMS, ainsi que d'autres organisations telles que la Convention sur l'inspection des produits pharmaceutiques et le Programme de coopération pour l'inspection des produits (PIC/S).

Un niveau de «1», «2» ou «3» a été attribué aux systèmes de gestion de la qualité et du site pour décrire leur conformité avec les BPF de l'OMS, le niveau «3» représentant un risque élevé résultant de non-conformité, et le niveau «1 » représentant un faible risque résultant de non-conformité.

Une matrice, illustrée à la figure 2 ci-dessous, a été utilisée pour combiner ces deux niveaux afin de générer une estimation du risque de conformité associé à un fabricant de produits pharmaceutiques. Les cotes de risque obtenues sont «A», «B» et «C». Une notation «C» indique que les fabricants à haut risque ne respectent pas les BPF de l'OMS, ce qui entraîne même un risque élevé pour la sécurité du produit / de la production. Une notation «A» indique des fabricants à faible risque, où l'approche existante en matière de fabrication de produits pharmaceutiques est généralement conforme aux exigences de l'OMS en matière de BPF.

Afin d'augmenter la transparence des niveaux accordés par rapport à la conformité du site et du SGQ avec les BPF OMS, des critères indicateurs ont été définis. L'appendice III présente un outil d'orientation pour les critères des niveaux.

Figure 2 : Matrice pour la catégorisation de risque des fabricants de produits pharmaceutiques sur la base de leur conformité aux BPF.

		Système de gestion de la qualité (SGQ)		
		3 Absence d'un SGQ	2 Exigences mises en œuvre seulement de façon sporadique ; approche systématique des BPF non mise en place	1 Approche systématique conforme aux BPF en place et mise en œuvre
Site	1 Site en général conforme aux BPF	C	B	A
	2 Site présentant des déviations importantes aux BPF, mais ne portant pas atteinte à la sécurité des produits	C	B	B
	3 Site inadapté à la production pharmaceutique → Entrave à la sécurité des produits	C	C	C

A	L'approche existante de la fabrication pharmaceutique est en général conforme aux exigences de l'OMS en matière de BPF	→	Fabricant à faible risque
B	L'approche existante vis-à-vis de la fabrication de produits pharmaceutiques non conforme aux BPF de l'OMS, mais présentant un risque réduit en matière de sécurité de la production	→	Fabricant à risque moyen
C	L'approche existante en matière de fabrication de produits pharmaceutiques n'est pas conforme aux BPF de l'OMS et présente un risque élevé en ce qui concerne la sécurité de la production	→	Fabricant à risque élevé

Cette catégorisation des risques a été utilisée pour établir le niveau de conformité aux BPF de tous les fabricants évalués. Elle peut également être utilisée pour suivre l'évolution des fabricants vers une conformité totale aux BPF de l'OMS. Cet outil permet de déterminer si les principaux problèmes techniques rencontrés par le fabricant de produits pharmaceutiques sont liés au site ou au système de gestion de la qualité en cas de différences entre les niveaux de risque de « site » et de « SGQ ». Comme cet outil permet d'identifier les principaux défis techniques et les risques associés aux activités

de fabrication de fabricants individuels, il permet également de hiérarchiser et de rationaliser les activités CAPA. Par conséquent, la classification des fabricants de produits pharmaceutiques en fonction de leur conformité aux normes BPF de l'OMS est un outil essentiel de ce cadre.

4 RESULTATS DES EVALUATIONS DE BASE

4.1 Ventilation par classement général

Au total (y compris les évaluations menées au Ghana), 67 entreprises ont été évaluées dont 64 ont pu être classées en fonction de leur conformité avec les BPF internationales. La majorité des entreprises sont actuellement notées C avec une minorité significative notée B et une petite proportion comme A.

Les évaluations de base ont révélé que la majorité des entreprises font face à des écarts importants entre leurs pratiques de fabrication actuelles et les exigences en matière de BPF. Il faut du temps pour remédier à ces lacunes et il faut d'abord s'attaquer aux problèmes qui posent le plus grand risque pour la sécurité des produits. Par conséquent, le cadre de la feuille de route régionale sur les BPF utilise une approche progressive basée sur les risques permettant aux entreprises existantes de passer des pratiques de fabrication actuelles à la mise en conformité avec les BPF de l'OMS. Les évaluations ont révélé que les principaux problèmes techniques pour lesquels les lacunes les plus importantes trouvées varient d'un pays à l'autre.

Les évaluations de base révèlent donc qu'il existe d'importants problèmes liés au site qui doivent être résolus, ainsi que des considérations relatives au système de gestion de la qualité. Si l'expertise, les ressources, l'engagement de la direction et d'autres facteurs sont nécessaires pour prendre en compte les dimensions du site et du système de gestion de la qualité, la modernisation majeure des installations existantes ou la conception et la construction de nouvelles installations nécessitent un temps considérable.

4.2 Implications des évaluations de base pour le cadre régional de la feuille de route des BPF

Les évaluations de référence ont révélé que la majorité des entreprises de l'échantillon étaient classées comme présentant un risque élevé, une proportion significative d'entre elles un risque moyen et qu'au moins deux entreprises de l'échantillon étaient largement conformes aux BPF de l'OMS.

Ces résultats proviennent d'évaluations effectuées dans tous les pays où une production active était en cours au moment de l'évaluation. Celles-ci sont présentées dans le tableau 1.

Outre les évaluations techniques, des concertations ont eu lieu avec tous les États membres, notamment pour connaître leurs intentions de créer et / ou d'étendre leur secteur de production pharmaceutique. Il a été relevé que, outre les pays qui ont l'intention d'élargir leur secteur manufacturier pharmaceutique, deux pays en particulier ont tout intérêt à établir / réactiver la production pharmaceutique à court terme, tandis que d'autres envisageront leurs options sous réserve des développements ultérieurs du secteur. Cependant, même les pays qui n'ont pas un intérêt imminent pour la production nationale ont reconnu qu'une amélioration de la fabrication dans la région constituerait une avancée majeure dans la mesure où elle les aiderait à lutter contre le fléau des produits de qualité inférieure et contrefaits.

Tableau 1 : Nombre de fabricants pharmaceutiques en activité évalués.

Pays	Nombre de fabricants
Benin	1
Cabo Verde	1
Côte d'Ivoire	4
Guinée Conakry	1
Ghana	26*
Mali	2
Nigéria	25**
Sénégal	2
Togo	2
Remarque :	
* Dans le cadre d'un autre projet ONUDI, une feuille de route avait initialement été produite pour le Ghana, et pendant la mise en œuvre tous les fabricants pharmaceutiques en activité ont été évalués.	
** Échantillon sélectif	

Les conclusions des évaluations techniques et des missions dans les pays indiquent que le cadre régional doit fournir :

1. Des orientations techniques complètes pour satisfaire aux exigences en matière de BPF pour toutes les sous-composantes des 17 éléments clés de qualité (voir annexe 1).
2. Une approche progressive basée sur le risque pour la mise à niveau des fabricants existants, avec des délais définis que les entreprises devraient respecter afin de s'aligner largement sur les BPF de l'OMS (et permettant aux entreprises à haut risque d'atteindre un risque moyen dans l'intervalle).
3. Une méthodologie cohérente pour classer le niveau de conformité aux BPF des entreprises, y compris pour la réévaluation à la mise en œuvre des feuilles de route.
4. Un accord sur le fait que toutes les nouvelles entreprises doivent respecter les exigences BPF avant de recevoir une licence de fabrication et une liste de contrôle des considérations pouvant être utilisées par les autorités de réglementation comme point de référence.
5. Des mesures visant à atténuer les risques pour la sécurité des produits pendant la transition vers la conformité à l'OMS, en particulier pour les entreprises notées C.

5 DEVELOPPEMENT D'UN CADRE PERTINENT POUR TOUS LES PAYS : UNE APPROCHE PROGRESSIVE DES BPF DE L'OMS, BASEE SUR LES RISQUES

Le contexte de la fabrication varie considérablement entre les États membres et les entreprises de la région opèrent actuellement à des niveaux de conformité très différents en matière de BPF. Afin de garantir que la voie à suivre pour passer des pratiques de fabrication actuelles au respect des BPF de l'OMS soit réalisable et scientifiquement fondée, une approche progressive et basée sur les risques pour le développement de pratiques de fabrication locales vers le respect des BPF de l'OMS a été utilisée, en tenant compte des résultats des évaluations de BPF effectuées.

Tous les fabricants évalués ont été classés en fonction de leur conformité avec les BPF de l'OMS, à l'aide de «l'outil 2 : Catégorisation de la conformité globale des fabricants de produits FPP avec les BPF de l'OMS», comme indiqué ci-dessus. Cet outil définit trois catégories de risque des fabricants de produits pharmaceutiques, en fonction de leur conformité avec les BPF de l'OMS, à savoir :

- Catégorie «A» : approche de la fabrication pharmaceutique en général conforme aux BPF de l'OMS → **Fabricant à faible risque**
- Catégorie «B» : approche en matière de fabrication de produits pharmaceutiques non conforme aux BPF de l'OMS, mais présentant un risque réduit en ce qui concerne la sécurité de la production → **Fabricant à risque moyen**
- Catégorie «C» : approche de la fabrication pharmaceutique non conforme aux BPF de l'OMS et présentant un risque élevé en matière de sécurité de la production → **Fabricant à risque élevé**

Cet outil définissant trois catégories de risque, deux étapes sont nécessaires pour une amélioration progressive de la catégorie «C» à la catégorie «A» :

- La phase I fournit des conseils lors de la transition de la catégorie «C» à la catégorie «B», et
- La phase II fournit des conseils lors de la transition de la catégorie «B» à la catégorie «A».

5.1 Points focaux des phases d'amélioration progressive des pratiques de fabrication actuelles au respect des BPF de l'OMS

5.1.1 Objet de la Phase I

Au cours de l'amélioration de la catégorie «C» à la catégorie «B», l'accent doit au départ être mis sur l'atténuation des risques immédiats causés par des non-conformités graves avec les BPF de l'OMS à court et à moyen terme, afin de permettre une amélioration progressive des conditions actuelles pratiquées vis-à-vis des BPF de l'OMS. Les mesures de réduction des risques doivent être prises au niveau du fabricant, dans le respect des directives fournies dans la feuille de route nationale sur les BPF et sont donc conformes au cadre régional. Une fois les risques immédiats atténués, il est essentiel de se concentrer sur l'amélioration des principaux défis techniques qui ont le plus grand impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments fabriqués. Par conséquent, cela devrait être au centre de la phase I.

Les évaluations de base réalisées dans le cadre de ce projet et celles menées pour le développement et la mise en œuvre de la feuille de route des BPF du Ghana ont mis en évidence le fait que les carences en matière de BPF étaient généralement liées au site et étaient à l'origine des faibles niveaux de conformité aux BPF. Comme la modification de sites existants ou même la construction d'un nouveau site de fabrication prend beaucoup de temps en raison des processus de construction et de la nécessité de mobiliser des ressources financières suffisantes pour financer le projet, ces modifications ou la construction de sites doivent être entreprises à un stade précoce de la mise en conformité de l'OMS aux BPF et doivent donc être abordées dans le cadre des activités de la phase I.

L'objet de la phase I peut être résumé comme suit :

- Atténuation des risques dus à de graves non-conformités aux BPF de l'OMS ;
- Amélioration / mise en œuvre d'éléments de qualité clés auxquels les fabricants ont fait preuve de moins de conformité, impliquant souvent la construction / modification de sites pour se conformer aux exigences de l'OMS en matière de BPF.

En appliquant l'approche ci-dessus, les fabricants de PPF classés initialement dans la catégorie «C» devraient atteindre la note «B» à la fin de la phase I, car les défaillances liées au site ne devraient plus présenter un risque élevé pour la sécurité de la production et au moins sporadiquement. Le système de gestion de la qualité mis en œuvre doit être effectif.

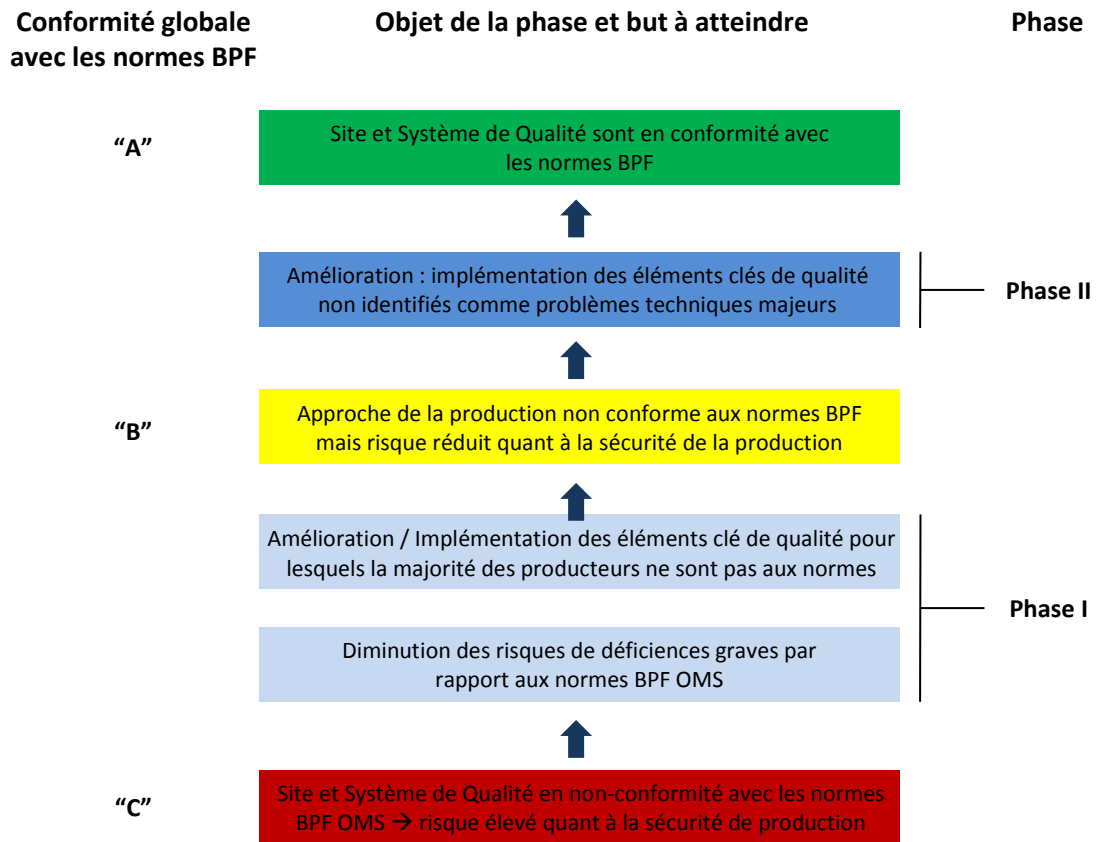
5.1.2 Objet de la Phase II

Durant la phase II, qui implique une progression de la catégorie « B » à la catégorie « A », l'accent sera mis sur le respect intégral des BPF de l'OMS en abordant les aspects des BPF qui n'ont pas été couverts pendant la phase I. Cela signifie que la phase II du Le cadre de la feuille de route (et, le cas échéant, les feuilles de route au niveau national) se concentrera principalement sur les éléments de qualité clés qui n'ont pas été identifiés comme des défis techniques majeurs et n'ont donc pas été traités pendant la phase I. Une fois la phase II terminée, les deux éléments structurels («site») et les mesures organisationnelles («système de gestion de la qualité») satisferont aux exigences ; les fabricants de produits pharmaceutiques fonctionneront donc conformément aux BPF de l'OMS.

La figure 3 illustre graphiquement cette approche par étapes visant à assurer la conformité totale aux BPF de l'OMS. La définition des différentes phases de la feuille de route des BPF est basée sur la gravité des lacunes du BPF de l'OMS et sur le risque de conformité attribué aux fabricants de produits pharmaceutiques dans le marché. Région. Ce cadre comprend donc une atténuation des risques et une approche progressive qui constituent les piliers centraux et adaptés aux exigences spécifiques de la feuille de route au niveau national.

Ce processus progressif et graduel vers la conformité aux BPF de l'OMS permet une approche flexible tenant compte des différents niveaux de conformité des fabricants de produits pharmaceutiques aux normes de BPF de l'OMS dans un pays donné. La catégorie de risque attribuée au fabricant individuel permet à chaque fabricant d'identifier le niveau d'entrée dans la feuille de route des BPF et, partant, le nombre de phases à mener à bien pour se conformer aux BPF de l'OMS. Dans ce contexte, il convient de souligner que les fabricants de produits pharmaceutiques entrant dans cette filière en tant que catégorie «B» devraient évaluer la nécessité d'atténuer les risques immédiats causés par les non-conformités en matière des BPF de l'OMS jusqu'à ce que des corrections adéquates et des actions correctives soient mises en œuvre.

Figure 3 : Parcours progressif, basé sur les risques, permettant d'obtenir la conformité totale aux BPF de l'OMS.



5.2 Variations pays par rapport à l'application du cadre

Comme indiqué précédemment, ce cadre a été mis au point pour couvrir les écarts importants entre les secteurs des États membres et les différents types de feuilles de route qui en ont résulté au niveau national. Le tableau ci-dessous décrit brièvement la différence entre les situations rencontrées.

Tableau 2 : Vue d'ensemble des différents scénarios pour l'application des composants stratégiques en fonction de l'activité pharmaceutique dans les pays respectifs.

Etape	Pays sans fabricants de PPF	Pays avec jusqu'à 10 fabricants de PPF	Pays avec plus de 10 fabricants de PPF
Évaluation de base des fabricants	Non applicable	Evaluation de tous les fabricants de PPF	Évaluation d'un échantillon représentatif de fabricants
Identification des défis techniques	Non applicable	Réalisé pour chaque fabricant	Réalisé initialement pour un échantillon représentatif de fabricants Application d'outils pour identifier les principaux défis techniques dans le pays Vérification des principaux problèmes techniques identifiés pendant la phase de mise en œuvre du document d'orientation
Contenu des feuilles de route BPF	Feuille de route BPF fournissant des indications sur la manière d'établir une fabrication conforme aux BPF avant la mise en service de l'usine, prenant en compte des considérations techniques spécifiques au niveau national	Chaque fabricant évalué pour développer une base. Feuille de route basée sur les résultats et les CAPA élaborés pour chaque entreprise. Directives sur l'établissement de nouvelles installations conformes aux BPF	Elaboration de feuille de route BPF complète spécifique au pays, détaillant la voie à suivre pour la transition des pratiques de fabrication actuelles vers la conformité aux BPF de l'OMS pour TOUS les fabricants de produits pharmaceutiques à la portée de ce projet Aide apportée aux entreprises volontaires au Nigéria pour développer leurs CAPA Mise en œuvre impliquant une évaluation et un soutien pour développer des CAPA pour tous les fabricants en activité, exigeant que tout nouveau fabricant de PPF soit en conformité avec les BPF de l'OMS pour obtenir une licence de fabrication

5.3 Points d'entrée des fabricants

5.3.1 Points d'entrée pour les fabricants de la catégorie C

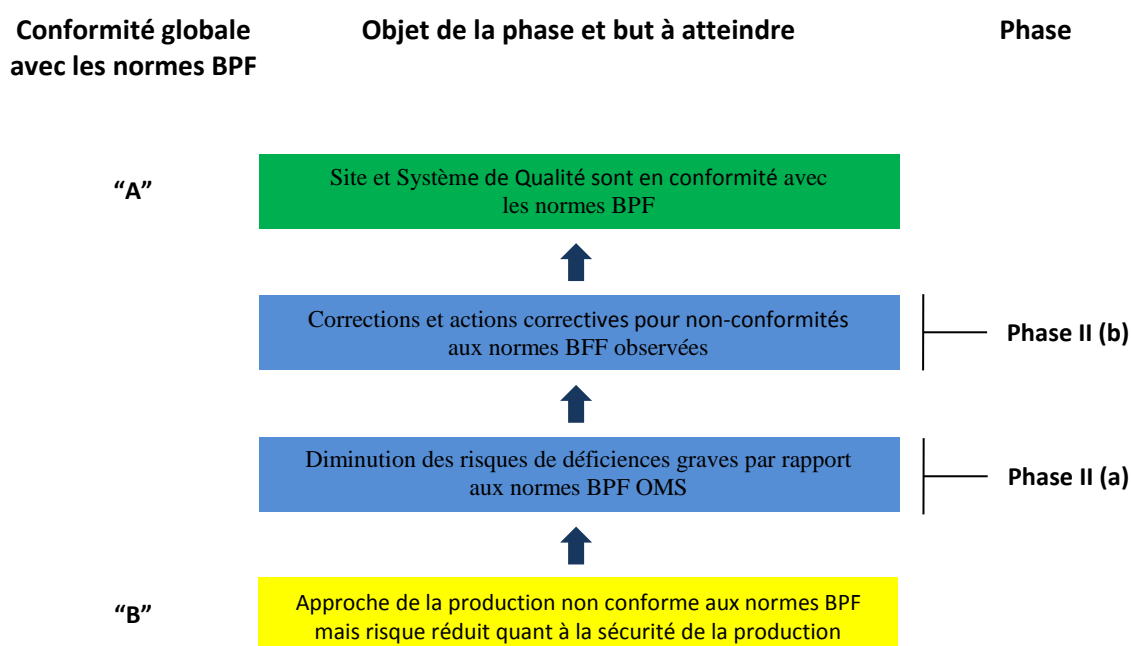
Comme l'ont montré les évaluations au moment des visites sur site, les fabricants fonctionnaient à différents niveaux de conformité aux BPF. Par conséquent, différentes entreprises commencent à différents points. Les détails sont mis en évidence de manière plus détaillée dans les feuilles de route nationales. Cependant, les entreprises peuvent initialement être classées dans les catégories C, B ou A. Celles classées en C commencent à la phase I.

5.3.2 Points d'entrée pour les fabricants de la catégorie B

Les fabricants de PPF classés initialement dans la catégorie «B» ne travaillent pas conformément aux BPF de l'OMS, mais malgré les non-conformités observées, l'approche en matière de fabrication n'entraîne pas un risque élevé en termes de sécurité de la production. Pour le fabricant de produits FPP opérant déjà dans la catégorie «B», aucune phase I n'est nécessaire. Le fabricant devra terminer la phase II pour se conformer aux BPF de l'OMS. Dans un tel scénario, la phase II doit être subdivisée en une phase initiale (a) qui se concentrera sur l'atténuation des risques liés à la production et la phase II (b) qui portera sur les corrections et les actions correctives pour les non-conformités BPF observées garantissant le respect des BPF de l'OMS ; par conséquent le but de l'amélioration vers la catégorie «A» sera atteint.

La figure 4 montre graphiquement la trajectoire progressive basée sur les risques pour l'approche spécifique du fabricant à la conformité aux normes BPF de l'OMS pour les fabricants FPP classés initialement dans la catégorie «B».

Figure 4 : Parcours échelonné, basé sur les risques, permettant d'obtenir la pleine conformité aux normes BPF de l'OMS pour les fabricants de produits pharmaceutiques classés initialement dans la catégorie «B».



5.3.3 Points d'entrée pour les fabricants de la catégorie A

Les fabricants de produits pharmaceutiques qui ont été initialement classés dans la catégorie «A» à la suite de l'évaluation des BPF réalisée travaillent conformément aux BPF de l'OMS. Par conséquent, l'atténuation initiale des risques ne devrait généralement pas être nécessaire. Aucune phase I et phase II ne doivent être définies pour ces usines. Néanmoins, les fabricants de produits pharmaceutiques devront préparer des corrections et des actions correctives pour remédier aux défauts constatés lors des évaluations.

6 OUTIL D'ORIENTATION TECHNIQUE POUR LES ELEMENTS CLES DE QUALITE BPF

Un outil permettant de fournir des conseils sur les spécificités techniques de chacun des 17 éléments clés de qualité sur la base des exigences de l'OMS en matière de BPF et des lacunes typiques observées lors des évaluations a été mis au point. Pour chaque élément clé de qualité, cet outil définit les actions et les jalons pour la mise en œuvre, en séparant ceux qui se rapportent aux aspects des BPF liés au site et ceux liés à la gestion de la qualité.

Les spécificités techniques de cet outil d'orientation sont décrites dans l'Annexe de ce cadre.

L'outil fournit des indications sur l'élaboration et les exigences de mise en œuvre des systèmes de gestion de la qualité et des sites conformément aux BPF de l'OMS. Les détails techniques décrits pour chaque élément clé de qualité doivent être lus conjointement avec les directives BPF respectives de l'OMS. Les spécifications techniques peuvent être utilisées par les fabricants de produits pharmaceutiques et les autorités de réglementation pour parvenir aux BPF de l'OMS, comme suit :

I. Fabricants existants

Les fabricants de produits FPP déjà existants peuvent utiliser l'outil d'orientation avec les outils fournis pour l'évaluation et l'évaluation des résultats de l'évaluation dans la section 4 de ce cadre afin d'effectuer une analyse des écarts entre leur conformité actuelle et souhaitée aux exigences des BPF et suivre une approche progressive pour combler les lacunes identifiées.

II. Nouveaux fabricants

Les fabricants PPF nouveaux et ceux en cours de démarrage peuvent utiliser cet outil de guidage pour s'assurer que tous les éléments et systèmes nécessaires sont pris en compte, et pour vérifier que les aspects BPF liés au site et au système de gestion de la qualité sont conformes aux exigences de l'OMS en matière de BPF avant de demander une licence à l'autorité de réglementation.

III. Autorités de réglementation

L'autorité de réglementation peut utiliser cet outil d'orientation pour revoir les critères d'acceptation des installations nouvelles et existantes afin de les améliorer progressivement jusqu'à ce qu'ils soient conformes aux exigences de l'OMS en matière de BPF.

7 ATTENUATION DES RISQUES

Un aspect essentiel de la mise en œuvre de ce cadre pour le développement de la production pharmaceutique dans la CEDEAO conformément aux normes BPF de l'OMS est l'atténuation des risques lors de la transition des fabricants déjà opérationnels, des pratiques de fabrication existantes vers la pleine conformité avec les BPF de l'OMS. Au cours de cette transition, deux types de risques différents doivent être pris en ligne de compte :

- Risques liés à la production, et
- Risques liés au produit.

Les **risques liés à la production** sont les risques causés par les non-conformités aux BPF de l'OMS qui, dans le pire des cas, peuvent nuire à la sécurité de la production.

Les **risques liés au produit** sont les risques attribués à la nature de certaines formes posologiques et produits, qui incluent des facteurs de risque tels que la complexité des processus de fabrication, le risque de perte de contrôle pendant la fabrication, le risque de produits susceptibles de provoquer une contamination ou une contamination croisée, la gamme thérapeutique, les conditions de stockage requises, la disponibilité des spécifications et des caractéristiques des composants et des produits telles que la solubilité, le polymorphisme, la classification biochimique des principes actifs pharmaceutiques et les considérations de stabilité.

7.1 Considérations pour atténuer les risques liés à la production

Les fabricants sont tenus de préparer des plans de mesures correctives pour les non-conformités aux BPF observées. L'un des aspects essentiels de la préparation de ces plans de mesures correctives est la réduction des risques découlant des déficiences observées. Pour la majorité des fabricants, la transition des pratiques actuelles vers la conformité avec les BPF de l'OMS devrait prendre beaucoup de temps. En particulier dans les cas où la mise en œuvre de corrections de graves problèmes n'est pas possible dans un délai raisonnable, par exemple quand des modifications structurelles du site ou la mise en place de systèmes complets de gestion de la qualité sont nécessaires, le fabricant devra définir et mettre en œuvre des actions appropriées pour atténuer les risques identifiés jusqu'à ce que des corrections adéquates et des actions correctives soient mises en œuvre. Ce besoin de réduction initiale des risques est l'un des piliers de l'approche fondée sur les risques, décrite à la section 5 du présent document. Les fabricants de PPF ne devraient être autorisés à ne poursuivre la fabrication que pendant la période de transition où des mesures adéquates d'atténuation des risques liés à la production ont été mises en œuvre. En outre, les fabricants de produits pharmaceutiques devront veiller à ce que leurs plans de mesures correctives respectent les échéanciers et les jalons du projet, déterminés pour la mise en œuvre du présent cadre et des feuilles de route nationales des BPF.

Un autre aspect de la réduction des risques liés à la production lors de la mise en œuvre de ce cadre est l'approche par étapes, basée sur les risques, qui est utilisée dans ce cadre. Cela garantit que les défauts les plus graves sont résolus dès la phase initiale, car ils ont le plus grand impact sur la sécurité de la production : les corrections et actions correctives pour les défauts les plus graves observés sont généralement traitées dans la phase initiale, selon le cas.

7.2 Considérations relatives à la réduction des risques liés au produit

Lors de la transition des fabricants de PPF déjà opérationnels des pratiques de fabrication existantes vers la conformité aux BPF de l'OMS, outre les risques liés à la production, ceux liés à la nature du produit doivent être pris en compte dans le cadre de la stratégie d'atténuation des risques. Les risques liés aux produits varient selon les catégories de produits et les produits individuels et les deux dimensions doivent être prises en compte si et quand les restrictions de fabrication sont appliquées.

Une telle approche pourrait être basée sur la catégorisation de risque des fabricants telle que décrite pour «l'outil 2» dans la section 4 de ce document et sur la classification de risque des médicaments essentiels réalisée par l'OMS. Ainsi, la catégorie de risque de conformité aux BPF d'un fabricant pourrait constituer une base pour atténuer les risques liés au produit lors de la transition des pratiques de fabrication actuelles vers une conformité totale aux normes BPF de l'OMS. Une telle approche pourrait s'appuyer sur le document de l'OMS^{2,3}, qui décrit une méthodologie permettant de déterminer un niveau de risque pour la «Perte potentielle de l'état de contrôle» et pour le «Risque de contamination en fonction de la forme du produit».

Les risques associés aux produits individuels au sein de ces catégories varient considérablement, en raison, par exemple, de la complexité du procédé de fabrication requis, de la classe thérapeutique, des conditions de stockage, de la disponibilité des spécifications, etc. et il est nécessaire d'appliquer plus de variables pour refléter pleinement le risque inhérent au niveau du produit.

La question de la réduction des risques liés aux produits et de l'application de politiques et d'outils à cette fin est à la fois hautement technique et doit prendre en compte le contexte stratégique. Il existe des avantages collatéraux potentiels. Par exemple, en identifiant des «produits à haut risque» pour lesquels une capacité garantie de qualité suffisante est en place dans la région, une incitation significative à la mise à niveau des normes BPF pourrait être mise en place pour limiter la production aux entreprises qui répondent aux normes requises. Toutefois, une telle approche nécessite un examen très minutieux des ramifications et des conséquences imprévues potentielles. Par conséquent, une évaluation détaillée et une analyse de scénario doivent être appliquées lors de l'élaboration d'une telle méthodologie à utiliser lors de la mise en œuvre du cadre de la feuille de route. En outre, un alignement étroit et une collaboration avec d'autres initiatives dirigées par l'OOAS ; en particulier, l'initiative d'harmonisation de la réglementation des médicaments serait justifiée. Les risques liés aux produits pourraient être traités par des directives réglementaires spécifiques plutôt que par les problèmes plus généraux de développement industriel qui doivent être traités lors de la mise en œuvre de ce cadre et des feuilles de route associées au niveau national.

² Organisation mondiale de la santé. Document conceptuel pour discussion. Cadre pour l'identification basée sur les risques des médicaments essentiels pour la fabrication locale dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Informations sur les médicaments de l'OMS. Vol. 30, n° 2, 2016.

³ Organisation mondiale de la santé. Identification basée sur le risque des médicaments essentiels pour la fabrication locale dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Document de travail QAS / 16.682. Projet de document pour commentaires. Août 2016.

8 CONSIDERATIONS STRATEGIQUES POUR LA MISE EN ŒUVRE DU CADRE REGIONAL DE FEUILLE DE ROUTE DES BPF

Ceci est un document de référence technique qui définit le cadre régional dans lequel les feuilles de route des BPF au niveau national seront mises en œuvre. La mise en opération de cette feuille de route nécessite de prendre en compte de nombreuses considérations stratégiques. Par exemple, l'industrie aura besoin d'un ensemble d'appuis pour lui permettre d'investir dans la modernisation des activités de fabrication et d'avoir accès à l'expertise nécessaire pour mener à bien ce travail, ainsi que pour exploiter d'une manière durable les usines aux normes reconnues internationalement. De nombreux autres domaines de soutien devront être pris en compte pour l'industrie et les intervenants associés.

Cependant, les problèmes les plus critiques à résoudre concernent peut-être l'atteinte d'un consensus entre les États membres sur des aspects de la feuille de route elle-même et la mesure dans laquelle les États membres de la CEDEAO peuvent s'orienter vers un marché unique des produits pharmaceutiques.

Par exemple, le cadre établit une approche en deux phases pour développer le secteur. Il est nécessaire de fixer des délais pour l'achèvement de chaque phase. En règle générale, la phase I prend entre 3 et 5 ans et la phase II devrait être achevée dans un délai supplémentaire de 2 ans. Cependant, les vastes différences entre les pays suggèrent que certains pourraient atteindre la conformité totale assez rapidement, tandis que d'autres nécessiteront beaucoup plus de temps. Cela peut également être un facteur clé pour les pays non producteurs, car ils pourraient avoir l'impression que leurs industries potentielles (qui devraient être conformes aux BPF dès le départ) seraient désavantagées (sous réserve des incitations liées aux performances pouvant être envisagées) jusqu'à ce que tous les fabricants soient tenus de fonctionner conformément aux BPF.

Il faudra également tenir compte de la nature des incitations que les pays peuvent fournir aux fabricants et éventuellement définir des fourchettes et des types afin d'éviter de profiter excessivement au secteur dans certains pays, tout en permettant à tous les fabricants d'investir et de concurrencer les produits importés. L'existence de plusieurs devises dans la région, où les taux d'amortissement et les taux d'intérêt peuvent fluctuer au fil du temps, complique les choses.

De même, bien qu'il existe un processus d'harmonisation réglementaire en cours et la mise en place d'un tarif extérieur commun, il subsiste d'importants obstacles non tarifaires au commerce intra régional des produits pharmaceutiques. La mesure dans laquelle ils peuvent être réduits peut également influencer directement sur les délais de mise en œuvre des étapes du cadre. En fin de compte, les échéanciers peuvent être spécifiques à un pays ou déterminés au niveau régional.

Au cours de l'élaboration du cadre et des feuilles de route au niveau national, le niveau de conformité aux BPF des entreprises évaluées est resté hautement confidentiel. Une fois que tous les fabricants ont été évalués et que les entreprises se développent, il peut être utile de rendre ces catégorisations disponibles pour des entités spécifiques ou plus largement en général. C'est un sujet extrêmement complexe et sensible, mais qui devrait être considéré comme faisant partie de l'approche de mise en œuvre.

Le développement des CAPA et la re-catégorisation des entreprises sont au cœur de l'approche de la feuille de route. Un mécanisme robuste, transparent et efficace de suivi de la mise en œuvre du CAPA et de la catégorisation des entreprises devra être mis au point.

Lors de la finalisation de ce cadre et des feuilles de route au niveau national, un plan de mise en œuvre devra s'attaquer à ces problèmes et à d'autres. Par conséquent, la concrétisation des avantages découlant de la réalisation des objectifs de ce cadre nécessitera un plan de mise en œuvre détaillé, doté de ressources et sur le long terme.

9 RESUME DU CADRE

Ce cadre comprend différents outils et un calendrier de mise à niveau échelonné, basé sur les risques. Il est résumé graphiquement dans la figure 5 ci-dessous.

Les outils incluent :

- Un outil pour évaluer et classer le niveau de conformité des fabricants individuels avec chacun des 17 éléments clés de qualité couverts par les BPF de l'OMS.
- Un outil pour classer (et re-catégoriser) le niveau global de conformité aux BPF de chaque fabricant : A (risque faible), B (risque moyen) et C (risque élevé).
- Un document d'orientation qui décompose chacun des 17 éléments clés de qualité en spécificités techniques et définit les actions et les jalons pour la mise en œuvre, en séparant ceux qui se rapportent aux aspects des BPF liés au site et ceux liés au système de gestion de la qualité.

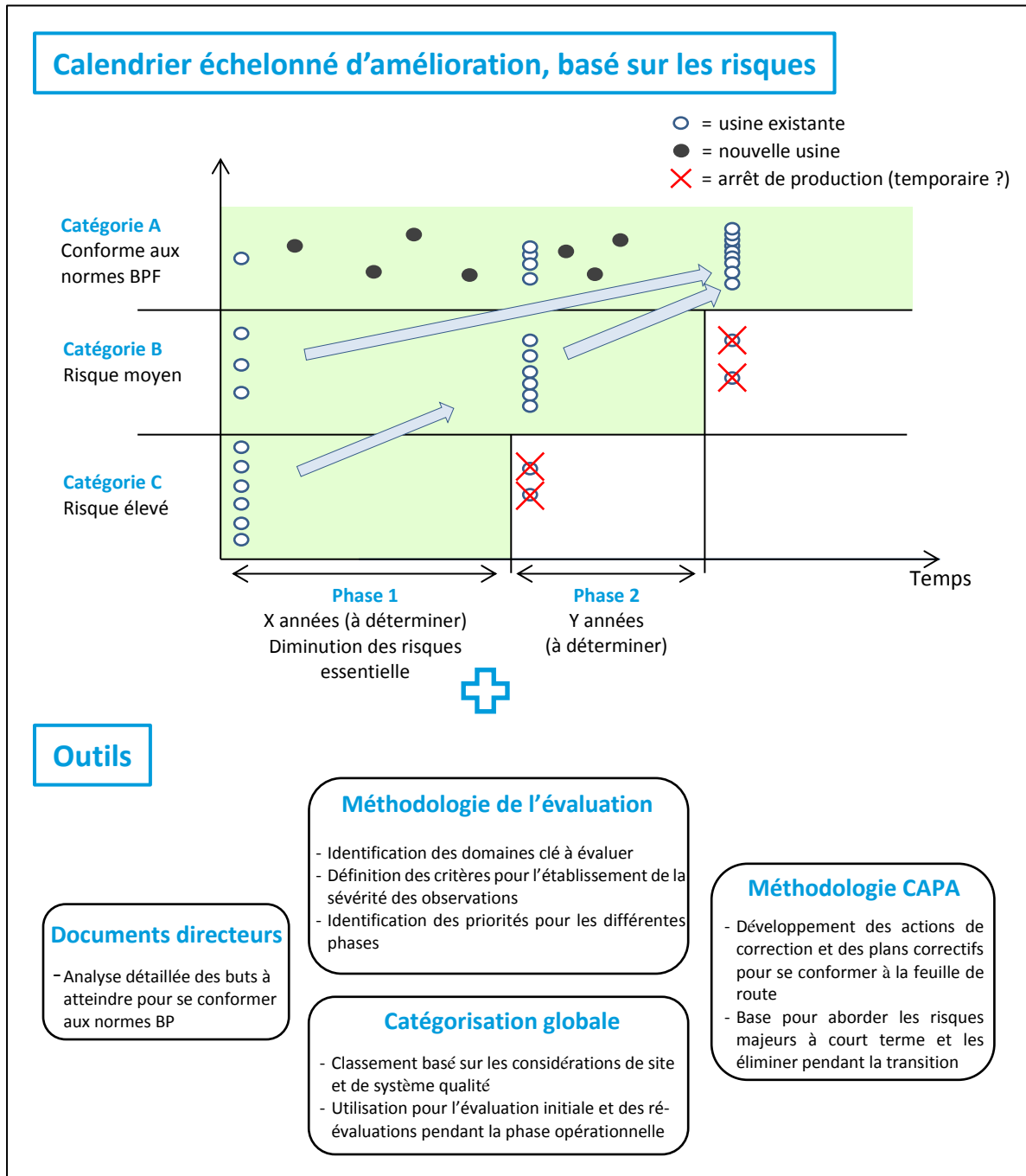
Le calendrier échelonné, basé sur les risques comprend les éléments suivants :

1. Une approche progressive de la mise à niveau des normes BPF avec une phase I impliquant que tous les fabricants atteignent au moins la note B et une phase II impliquant que tous les fabricants atteignent la note A conformément aux BPF de l'OMS. (Les délais pour chaque phase doivent être déterminés.)
2. Une approche fondée sur les risques, qui s'attaque en premier aux déficiences techniques qui présentent le plus grand niveau de risque pour la sécurité.
3. Des mesures d'atténuation de risque pendant la transition vers les normes BPF de l'OMS.
4. L'exigence que toutes les nouvelles installations soient conformes aux normes BPF de l'OMS avant d'être autorisées à produire.

Grâce à une mise en œuvre approfondie, ces composants fournissent une base sur laquelle :

- Les industries de la région peuvent suivre une approche unifiée pour mettre à niveau et atteindre les BPF de l'OMS.
- Les entreprises les plus avancées peuvent atteindre les normes internationales à relativement court terme, une condition essentielle pour accéder aux marchés des donateurs internationaux.
- Les risques pour la santé publique peuvent être atténués pendant que les entreprises se mettent aux normes reconnues internationalement.

Figure 5 : Représentation schématique des composants clés du cadre régional de la feuille de route des BPF.



APPENDICE I : ÉLÉMENTS CLÉS DE QUALITÉ & PRIORITÉS D'ÉVALUATION

Les exigences BPF de l'OMS sont déterminées par 17 éléments clés de qualité. Dans le tableau 3 ceux-ci sont divisés en sous-sections pour lesquelles des points de vérification à prioriser lors de l'évaluation des fabricants sont définis.

Tableau 3 : Éléments clés de qualité, sous-sections et points prioritaires de vérification lors de l'évaluation.

Éléments clé de qualité	Sous-sections	Points prioritaires de vérification
1. Système de Qualité Pharmaceutique	Général	Documents principaux, y compris les dossiers maître du site, Plan directeur de validation, POS des POS, le manuel de qualité
	La gestion des responsabilités	<ul style="list-style-type: none"> • Organigramme • Les fiches de descriptions de postes • Séparation entre l'assurance qualité / contrôle qualité et production → Fonctionnalité des services assurance/contrôle de qualité
	Libération des produits finis	<ul style="list-style-type: none"> • Procédure de libération/rejet des lots et enregistrement • Liste des obligations pour la libération des lots • Signature/autorisation pour la libération des lots
	Les écarts	<ul style="list-style-type: none"> • Applicabilité de la procédure • Responsabilités • Procédure de déclaration et enregistrement des rapports d'évaluation et des plans d'actions correctives et préventives • Enregistrements, tendances
	Action corrective et préventive	<ul style="list-style-type: none"> • Applicabilité de la procédure • Responsabilités • Système d'identification, de mesure d'efficacité, de suivi et passage en revue des actions correctives et préventives • Enregistrements, tendances
	Contrôle des changements	<ul style="list-style-type: none"> • Applicabilité de la procédure • Responsabilités • Système de requête, évaluation/classification, mise en œuvre, évaluation post mise en œuvre, clôture • Enregistrements, tendances

Éléments clé de qualité	Sous-sections	Points prioritaires de vérification
1. Système de Qualité Pharmaceutique (suite)	Évaluations régulières de la qualité des produits et du système de gestion de la qualité	<ul style="list-style-type: none"> • Revue de la qualité du produit, incluant : <ul style="list-style-type: none"> ○ Système ○ Contenu ○ Applicabilité de la procédure ○ Responsabilités ○ Période de révision, échéancier ○ Statistique / Tendances d'évaluation ○ Utilisation des résultats pour l'amélioration continue ○ Conclusions tirées • Révisions du management • Procédures d'auto-inspection (détails point 8)
	Gestion du risque de qualité	<ul style="list-style-type: none"> • Applicabilité • Responsabilités • Procédure • Documentation • Révision
2. Installations ayant un impact sur les BPF	Traitement d'air (HVAC)	<ul style="list-style-type: none"> • Besoin de systèmes de traitement d'air séparés • Niveau de filtration (Spécifications du filtre) • Recyclage ou renouvellement d'air • Emplacement des filtres • Position des bouches d'entrée/sortie d'air, extraction de particules • Classifications des salles <ul style="list-style-type: none"> ○ Température ○ Humidité ○ Changements d'air ○ Particules ○ Micro-organismes • Différences de pression • Plan des canalisations • Facilité et efficacité du nettoyage • Systèmes d'alarme • Flux d'écoulement de l'air • Concordance entre la conception, les plans et la réalité • Procédures de qualification et de requalification • Marquage des canalisations • Surveillance du système HVAC (par exemple particules, microbes, humidité, température, différentielles de pression) • Opération, maintenance, étalonnage, POS, enregistrements pour HVAC, y compris les programmes de panne / d'urgence

Éléments clé de qualité	Sous-sections	Points prioritaires de vérification
2. Installations ayant un impact sur les BPF (suite)	Traitement d'eau	<ul style="list-style-type: none"> • Qualité de l'eau potable • La (les) qualité (s) d'eau utilisée dans le site et le but d'utilisation • Adéquation des matériaux de construction et des moyens de purification utilisés • Soudure • Facilité de drainage au niveau des pentes de canalisations • Étiquetage des canalisations • Recirculation à vitesse et température adéquates • Capacité et besoins quotidiens • Vannes • Positionnement des ports d'échantillonnage et d'utilisateur • Facilité et efficacité de nettoyage • Système d'alarme • Conformité des spécifications conceptionnelles et des plans avec la réalité • Étiquetage des ports d'échantillonnage et d'utilisateur • Procédures de qualification et de requalification • Contrôle de la qualité systémique et de la qualité d'eau / Essais de contrôle de la qualité • Opération, maintenance, étalonnage, POS et enregistrements
	Vapeur	<ul style="list-style-type: none"> • Types d'utilisation de la vapeur • Adéquation du vapeur générée en matière de son utilisation attendue • Qualité de l'eau d'alimentation du système • Adéquation des systèmes de production et de distribution • Conformité des spécifications conceptionnelles et des plans avec la réalité • Étiquetage des ports d'échantillonnage et d'utilisateur • Procédures de qualification et de requalification • Étiquetage des conduits • Contrôle de la qualité systémique et de la qualité de vapeur / Essais de contrôle de la qualité • Opération, maintenance, étalonnage, POS et enregistrements

Éléments clé de qualité	Sous-sections	Points prioritaires de vérification
2. Installations ayant un impact sur les BPF (suite)	Air comprimé sec	<ul style="list-style-type: none"> • Production d'air comprimé et sec • Niveau de filtration (spécifications du filtre) • Emplacement des filtres • Dessiccation de l'air • Point de rosée • Conception du système de distribution/répartition • Efficacité et facilité du nettoyage • Système d'alarme • Flux d'écoulement de l'air • Capacité et besoin quotidien • Conformité des spécifications conceptionnelles et des plans avec la réalité • Marquage des canalisations • Procédures de qualification et de requalification • Surveillance du système (par exemple huile, particules, contamination microbienne, point de rosée, intégrité du filtre) • Opération, maintenance, étalonnage, POS, enregistrements
3. Nettoyage et hygiène	Programme de nettoyage et d'hygiène	<ul style="list-style-type: none"> • Programme établi prenant en compte le personnel, les locaux, les équipements, les matières, les conteneurs, les agents et les fréquences de nettoyage/désinfection • Adéquation des agents de nettoyage/assainissement utilisés • Procédures, dossiers, carnets de bord • Programme de suivi de routine de l'environnement • Assainissement des canalisations • Test d'efficacité du désinfectant • Nettoyage des tenues de travail / buanderie
4. Qualification et validation	Plan directeur de validation	Approche, contenu, procédures, responsabilités et exigences en matière de documentation pour (ré)étalonnage, (ré)qualification et (ré)validation des activités, examen régulier du statut et des activités d'étalonnage / de qualification / de validation

Éléments clé de qualité	Sous-sections	Points prioritaires de vérification
4. Qualification et validation (suite)	Qualification / Etalonnage des équipements et installations	<ul style="list-style-type: none"> • Horaires • Fréquences d'étalonnage • Éléments de qualification (DQ, QI, QO, QP) • Protocoles • Rapports • Ratio des équipements et installations qualifiés et étalonnés sur non qualifiés et non étalonnés • Traitement des équipements/installations non qualifiés et non étalonnés • Responsabilités • Normes utilisées et traçabilité des normes • Suivi/étiquetage du statut d'étalonnage / de qualification
	Validation des procédés	<ul style="list-style-type: none"> • Mode(s) existant(s) de la validation de processus • Horaires • Protocoles/Rapports • Responsabilités • Définition des critères d'acceptation • Ratio du nombre de procédés validés sur non validés • Traitement de procédés non validés
	Validation de la méthode analytique	<ul style="list-style-type: none"> • Horaires • Protocoles • Rapports • Responsabilités • Définition des critères d'acceptation • Ratio du nombre de méthodes analytiques validées sur non validées • Application de méthodes analytiques non validées
	Validation du nettoyage	<ul style="list-style-type: none"> • Horaires • Approche spécifique au produit versus approche spécifique à l'équipement • Détermination du ou des cas les plus critiques • Temps de validité de l'état de propreté / re-contamination • Protocoles/rapports • Responsabilités • Définition des critères d'acceptation • Ratio des procédures de nettoyage validées sur non validées • Traitement des procédures non validées

Éléments clé de qualité	Sous-sections	Points prioritaires de vérification
4. Qualification et validation (suite)	Validation des systèmes automatisés et informatisés	<ul style="list-style-type: none"> • Horaires • Existence de systèmes autonomes • Utilisation de systèmes développés en interne • Responsabilités • Protocoles • Rapports
	Requalification et revalidation	<ul style="list-style-type: none"> • Critères de requalification et de revalidation • Utilisation d'une revue annuelle pour déterminer le besoin de requalification et de revalidation
5. Réclamations	Traitement des réclamations	<ul style="list-style-type: none"> • Responsabilités • Procédure de traitement, enquête, actions correctives/préventives • Évaluation du risque • Évaluation du besoin de rappel de produit • Enregistrement/suivi • Examen régulier / tendance
6. Rappels de lots	Traitement des rappels de lots	<ul style="list-style-type: none"> • Responsabilités • Procédure de traitement, enquête, actions correctives/préventives • Évaluation du risque • Simulation de rappel de produit • Enregistrement/suivi • Examen régulier / tendance • Nombre et motifs des rappels
7. Activités externalisées (production, contrôle de qualité et autres)	Contrôle du contrat de sous-traitance	<ul style="list-style-type: none"> • Responsabilités • Évaluation/classification des entreprises sous-traitantes • Évaluation / fréquence de réévaluation des sous-traitants • Auditeurs et qualification • Enregistrement, classification, déclaration des observations • Contrats/accords • Enregistrements et traçabilité
8. Auto-inspections, audits de qualité, audits et approbations de fournisseurs	Auto-inspections et audits de qualité pour l'évaluation de la conformité réglementaire avec les BPF	<ul style="list-style-type: none"> • Approche • Départements inspectés • Fréquence • Responsabilités • Auditeurs et qualification • Enregistrement, classification, déclaration des observations • Plan CAPA • Évaluation de l'efficacité du CAPA

Éléments clé de qualité	Sous-sections	Points prioritaires de vérification
8. Auto-inspections, audits de qualité, audits et approbations de fournisseurs (suite)	Audit et approbation des fournisseurs	<ul style="list-style-type: none"> • Responsabilités • Évaluation/classification • Nombre de fournisseurs audités • Raison d'exclusion des fournisseurs après audits • Procédure d'évaluation / Fréquence réévaluation • Auditeurs et qualification • Enregistrement, classification, déclaration des observations • Suivi • Contrats/accords • Liste des fournisseurs agréés
9. Personnel	General	<ul style="list-style-type: none"> • Adéquation du nombre d'employés
	Descriptions de postes	<ul style="list-style-type: none"> • POS • Exemple de description de poste pour le personnel clé • Autorités et responsabilités clés • Délégation de fonctions • Engagement de responsabilité de l'employeur et de l'employé
	Personnel clé	<ul style="list-style-type: none"> • Qualifications, expérience • Emploi à temps plein • Ratio du personnel d'AQ au nombre de personnel opérationnel
	Autorisations d'accès dans les zones de production, de stockage et de CQ	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôle d'accès dans l'établissement • Contrôle d'accès dans les zones réglementées de l'établissement
10. Formation	Formation du personnel	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation des besoins de formation • Programme de formation et calendrier • Types de formations • Contenu des formations • Conditions de formation pour les formateurs • Fréquence d'entraînement • Contrôle de la participation à la formation • Évaluation de l'efficacité de la formation • Enregistrements, procédures de révision et de mise à jour • Exigences de formation pour le personnel contractuel et sous-traitant

Éléments clé de qualité	Sous-sections	Points prioritaires de vérification
11. Hygiène personnelle ; santé et sécurité au travail	Santé et sécurité au travail	<ul style="list-style-type: none"> • Adéquation des tenues de travail et des équipements de protection individuelle • Équipements de secours (lavage des yeux, douches de secours, équipement de lutte contre l'incendie, etc.) • Programme et fréquence des examens de santé
	Mesures d'hygiène	<ul style="list-style-type: none"> • Procédures d'hygiène personnelle • Vêtements de protection • Interdiction de manger, boire, fumer et d'introduire du matériel et des médicaments personnels • Restriction d'accès et interdiction de travailler au personnel malade et contagieux dans les zones d'exposition des produits
	Formation	<ul style="list-style-type: none"> • Formation externe ou interne • Voir le point 10
12. Locaux	Général	<ul style="list-style-type: none"> • Emplacement • Conception / plan de masse et comparaison avec la réalité • Matériaux de construction et de finition • Adéquation pour les opérations, le nettoyage et l'assainissement • Procédures écrites/enregistrées de maintenance préventive et de nettoyage/assainissement • Flux des matières, des produits et des personnes • Adéquation de la conception concernant la lutte antiparasitaire • Installations de lutte antiparasitaire
	Conception de zone propre	<ul style="list-style-type: none"> • Concept de zone propre et confinement • Séparation des zones • Étiquetage du statut de la salle
	Zones auxiliaires	<ul style="list-style-type: none"> • Séparation des salles de repos et de rafraîchissement de la fabrication et du CQ • Vestiaires appropriés • Toilettes sans accès direct aux zones de production / stockage • Séparation entre les ateliers de maintenance et les zones de production

Éléments clé de qualité	Sous-sections	Points prioritaires de vérification
12. Locaux (suite)	Aires de stockage	<ul style="list-style-type: none"> • Capacité de stockage approprié ainsi que séparation et contrôle de divers catégories et statuts de matières/produits • Conditions de stockage • Séparation des zones de réception et d'expédition • Protection des zones de réception et expédition contre les intempéries et les intrusions de parasites • Stockage des produits inflammables et substances réglementées • Zones d'échantillonnage pour les matières premières et pour les articles emballages
	Zones de pesée	<ul style="list-style-type: none"> • Séparation des matières premières et produits intermédiaires • Contrôle des émissions de poussière • Nettoyage et propreté • Environnement
	Zones de production	<ul style="list-style-type: none"> • Agencement • Séquence des opérations en zones propres • Espace • Nettoyage • Conformité des gaines et des drains • Prévention de la contamination et des risques de confusion
	Zones de contrôle qualité	<ul style="list-style-type: none"> • Séparation du laboratoire de contrôle de qualité des zones de production • Restriction d'accès • Conception, plan d'agencement • Espace, environnement • Flux des échantillons, des réactifs et du personnel • Séparation des zones de procédés • Séparation du traitement d'air entre laboratoire et production • Zones de stockage • Sécurité des opérations • Disponibilité d'équipements de sécurité • Gestion des déchets

Éléments clé de qualité	Sous-sections	Points prioritaires de vérification
13. Equipement	Équipement de services généraux de production et de contrôle qualité, systèmes de soutien	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilité des services généraux et équipements de support • Conception des équipements de soutien des systèmes critiques • Systèmes pour une alimentation électrique ininterrompue (groupe électrogène) • Adéquation entre utilisation, entretien et nettoyage • Procédures de maintenance, fréquence, registres • Étiquetage du statut • Traitement des équipements défectueux / systèmes de support • Procédures d'utilisation / carnet de bord • Étiquetage du flux des canalisations fixes
14. Matières	Stockage et distribution	<ul style="list-style-type: none"> • Étiquetage du statut et autorisation pour le changement de statut • Système de gestion (FIFO/FEFO), fiches de stock vs gestion informatisée • Traçabilité de la manutention • Zones de stockage des matières premières de production, des matériaux et articles d'emballage, des étiquettes, des produits intermédiaires • Procédures de contrôle des stocks • Identification/étiquetage des matières • Traitement et stockage des matières et produits avec différents statuts de libération • Contrôle du statut de libération • Contrôle de la période de validité
	Lubrifiants / liquides de refroidissement	<ul style="list-style-type: none"> • Qualité alimentaire des lubrifiants et liquides de refroidissement en cas de contact avec le produit
	Matières premières	<ul style="list-style-type: none"> • Qualité des matières premières • Achat, réception, stockage, manutention et contrôle • Procédure définissant les conditions de stockage des matières premières • Codification / numéros de lot fabricant • Procédure / liste de contrôle pour la réception des documents et investigation des incidents constatés à la réception • Identification de chaque contenant • Procédures de distribution et traitement des matières premières • Procédures d'échantillonnage

Éléments clé de qualité	Sous-sections	Points prioritaires de vérification
14. Matières (suite)	Matériaux d'emballage (matériaux d'emballage primaires ou imprimés)	<ul style="list-style-type: none"> • Qualité des matériaux • Achat, réception, stockage, manutention et contrôle • Codification / numéros de lot fabricant • Procédure / liste de contrôle pour la réception des documents et investigation des incidents constatés à la réception • Procédures d'échantillonnage et de traitement des échantillons • Contrôle d'accès pour les articles imprimés • Utilisation de rouleaux d'alimentation, indice de l'épissage • Traitement des matériaux inutilisés
	Produits intermédiaires et en vrac	<ul style="list-style-type: none"> • Système de numérotation des lots • Stockage, détention et contrôle • Procédures d'échantillonnage
	Produits finis	<ul style="list-style-type: none"> • Système de numérotation des lots • Stockage, détention et contrôle • Procédures d'échantillonnage • Enregistrements de distribution de produits • Traçabilité des produits distribués
	Matières rejetées, récupérées, retraitées et recyclées	<ul style="list-style-type: none"> • Magasinage, stockage, contrôle et étiquetage de matières et produits non conformes • Procédures de retraitement/recyclage ou de récupération des produits rejetés
	Produits rappelés	<ul style="list-style-type: none"> • Stockage/contrôle/étiquetage
	Marchandises retournées	<ul style="list-style-type: none"> • Stockage / manutention / contrôle / étiquetage / décision d'un usage ultérieur
	Réactifs et milieux de culture	<ul style="list-style-type: none"> • Stockage, réception et étiquetage
	Standards de référence	<ul style="list-style-type: none"> • Stockage, réception et étiquetage selon les normes primaires • Stockage et étiquetage selon les normes internes de travail
	Résidus de matières et matières en attente de destruction	<ul style="list-style-type: none"> • Stockage avant élimination • Procédure, méthodes et fréquence d'élimination • Destruction des matériaux d'emballage et des étiquettes imprimés avant élimination • Respect des lois et règlements locaux
	Agents de lutte antiparasitaire	<ul style="list-style-type: none"> • Adéquation des raticides, des insecticides et des agents de fumigation utilisés

Éléments clé de qualité	Sous-sections	Points prioritaires de vérification
15. Documentation	Système d'élaboration, reproduction, contrôle, approbation, examen régulier et vérification de la version en vigueur des instructions et procédures définies	<ul style="list-style-type: none"> • Système / procédures / documents maîtres • Responsabilités • Modification et correction des documents • Distribution aux lieux d'utilisation • Contrôle des versions électronique des dossiers et données
	Conservation des données	<ul style="list-style-type: none"> • Systèmes d'enregistrement des données de fabrication, CQ et distribution • Traçabilité et intégrité de données • Traçabilité de l'historique des échantillons, des normes/réactifs et de la qualité de ceux-ci, des équipements, des méthodes, du personnel d'opération • Traçabilité des lots et des documents • Référencement des données aux POS dirigeantes
	Étiquettes	<ul style="list-style-type: none"> • Pratiques pour l'identification des matières, des équipements, des locaux et pour le contrôle du statut • Pratiques de contrôle de la version • Contrôle/émission des étiquettes • Contenu de l'inscription, mise des initiales et du date sur les étiquettes
	Carnets de bord	<ul style="list-style-type: none"> • Contenu • Disponibilité pour tous les équipements, charges, composants, procédures et locaux • Référencement des carnets de bord aux POS • Pratique de contrôle de la version
	Spécifications et procédures de contrôle des matières premières, matériaux d'emballage, produits intermédiaires, en vrac et finis	<ul style="list-style-type: none"> • Conception, contenu, révision, autorisation, distribution et pratiques de contrôle de la version • Disponibilité des spécifications approuvées pour toutes les matières impactant les BPF • Référencement aux standards de qualité • Disponibilité des pharmacopées
	Enregistrements des tests	<ul style="list-style-type: none"> • Conception, contenu, révision, autorisation, émission, distribution et pratiques de contrôle de la version • Gestion des données électroniques générées par des systèmes informatisés • Traçabilité • Méthodes de préparation des copies de travail à partir des documents maîtres

Éléments clé de qualité	Sous-sections	Points prioritaires de vérification
15. Documentation (suite)	Matrice dossier / lots de fabrication	<ul style="list-style-type: none"> • Conception, contenu, révision, autorisation, émission, distribution et pratiques de contrôle de la version • Disponibilité des documents, protocoles et enregistrements de fabrication, y compris le vide de ligne, échantillonnage, tests de contrôle, surveillance, révision et libération avec signatures et autorisations • Traçabilité des lots • Méthodes de préparation des documents de travail à partir du document maître • Enregistrement des déviations • Documentation des pratiques de conciliation
	Instructions/ enregistrements de conditionnement	<ul style="list-style-type: none"> • Conception, contenu, révision, autorisation, distribution et pratiques de contrôle de la version • Disponibilité des documents, protocoles et enregistrements de conditionnement, codage et étiquetage, y compris vide de ligne, échantillonnage, tests de contrôle, suivi, révision et libération avec signatures et autorisations • Traçabilité • Méthodes de préparation des documents de travail à partir du document maître • Enregistrement des écarts • Documentation du rapprochement des étiquettes et du matériel d'emballage imprimé
	POS et documents connexes	<ul style="list-style-type: none"> • Autorisation, rédaction, distribution et contrôle de la version, prévention de l'utilisation de copies non autorisées • Référencement des enregistrements et journaux de suivi aux POS connexes • Liste des POS / index maîtres
	Archivage	<ul style="list-style-type: none"> • Exigences pour les différents types de documents et enregistrements • Traçabilité et procédure de récupération des documents archivés • Type/format de l'archivage • Conditions de stockage • Politique de sécurité et de sauvegarde
16. Bonnes pratiques de production	Prévention de la contamination croisée et de la contamination bactérienne pendant la production	<ul style="list-style-type: none"> • Prévention de l'émission des poussières ; traitement d'air • Mesures pour éviter la contamination des matières premières et des produits par d'autres matières et produits • Nettoyage • Surveillance de l'environnement pendant les opérations de production

Éléments clé de qualité	Sous-sections	Points prioritaires de vérification
16. Bonnes pratiques de production (suite)	Opérations de fabrication	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôle d'accès aux locaux de production • Séparation des opérations • Exclusion de production de produits non médicinaux • Contrôles en cours de processus • Réalisation et documentation des vides de lignes • Conciliation et investigation de divergences
	Opérations de conditionnement	<ul style="list-style-type: none"> • Séparation de produits • Dispositions pour minimiser les risques de contamination croisée et de confusion • Réalisation et documentation des vides de lignes • Contrôle des opérations d'impression • Contrôles en cours de processus • Conciliation et investigation de divergences • POS pour le retour en stock des matériaux non utilisés
17. Bonnes pratiques de contrôle de qualité	Général	<ul style="list-style-type: none"> • Indépendance du CQ de la production et d'autres départements • Installations, équipement et personnel • Initiation de l'échantillonnage et des tests de contrôle • Equipement pour la réalisation des tests de contrôle • Espace dédié et environnement de contrôle • Authentification et intégrité des données • Échantillons de rétention : traitement, stockage, enregistrement, étiquetage, fréquence de prélèvement • Procédure de gestion des non conformités (hors spécification / hors tendance) • Procédures et contrats de maintenance et entretien • Sécurité / traitement des déchets

Éléments clé de qualité	Sous-sections	Points prioritaires de vérification
17. Bonnes pratiques de contrôle de qualité (suite)	CQ sur les matières premières et matériaux d'emballage, les étiquettes, les produits intermédiaires, en vrac et finis	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement des échantillons entrants et prévention de la contamination (croisée) • Adhésion aux procédures de contrôle, à la qualité définie et aux spécifications et enregistrements • Disponibilité, utilisation, traitement, maintenance, émission et, le cas échéant, essai et validation des standards de référence • Procédures de préparation, de normalisation, d'étiquetage, d'utilisation, de manutention, de maintenance, de délivrance, d'essai et de validation de standards de référence et de travail internes • Test microbien, souches de référence • Gestion des échantillons, y compris la réception, l'enregistrement, le stockage, la délivrance pour des tests • Manutention/stockage des réactifs, des standards et des milieux de culture • Procédures/dossiers pour la préparation, la manipulation et la délivrance de réactifs et de milieux de culture • Contrôles pour vérifier l'adéquation des milieux de culture • Carnets de bord, registres • Délivrance de documents contrôlés • Étiquetage • Procédures de nettoyage
	Exigences de tests de contrôle	<ul style="list-style-type: none"> • Exigences relatives au contrôle de matières premières, matériaux d'emballage, étiquettes, intermédiaires, produits • Procédures/autorités de libération • Procédures d'approbation/certification • Évaluation de la performance des analystes • Test d'adéquation du système
	Revue des dossiers par lots	<ul style="list-style-type: none"> • Inclusion des résultats du CQ pendant l'examen des dossiers de lots et l'enquête sur les anomalies / incidents
	Études de stabilité	<ul style="list-style-type: none"> • Programmes de test de stabilité • Protocoles • Rapports • Fréquence • Registres • Les conditions de stabilité et le suivi des conditions • Détermination de la période de validité

APPENDICE II : PROGRAMME D'ÉVALUATION LORS DES VISITES DE SITE DE PRODUCTION

À partir des éléments clés de qualité définis par les BPF de l'OMS, un programme d'évaluation a été préparé et appliqué de manière uniforme pour évaluer les fabricants pharmaceutiques au sein de la CEDEAO, concernant leur niveau de conformité existant par rapport aux BPF de l'OMS. Chaque entreprise a été évaluée pendant deux jours ouvrables complets.

Tableau 4 : Programme d'évaluation des fabricants pharmaceutiques concernant leur niveau de conformité existant par rapport aux BPF de l'OMS.

1er jour	
Matin	Arrivée
	Introductions
	Objectifs et portée de l'évaluation
	Fichier maître du site
	Organigramme
	Plan d'aménagement du site
	Visite de l'usine : <ul style="list-style-type: none"> • Entrepôts <ul style="list-style-type: none"> ○ Zone de réception et réserves ○ Matières premières et articles de conditionnement ○ Prélèvements et échantillonnages
Après-midi	<ul style="list-style-type: none"> • Production • Services avec un impact direct sur la qualité des produits, tels que <ul style="list-style-type: none"> ○ Système de traitement d'air (HVAC) ○ Système de traitement d'eau ○ Air comprimé

2ème jour	
Matin	<p>Visite de l'usine (suite) :</p> <p>Laboratoire de contrôle de la qualité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laboratoire de chimie humide • Laboratoire instrumental • Laboratoire de microbiologie • Test de stabilité • Stockage des échantillons destinés à la conservation • Gestion des matériels de laboratoire
Après-midi	<p>Examen de la documentation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Documents maître (originaux) • Système de gestion des dossiers (documentation) • Procédures et programmes de calibrage, qualification et validation • Procédures de maintenance • Revue de l'enregistrement des lots • Spécifications, tests et procédures d'acceptation/rejet des matières premières et des produits finis • Programme de nettoyage et d'hygiène • Procédure de gestion des réclamations • Procédure de rappel de lot • Gestion des changements • Procédures de gestion des hors spécifications / hors tendance • Gestion des écarts • Descriptions de poste du personnel • Formation du personnel • Hygiène personnelle • Revue de la qualité des produits • Auto-inspections • Procédures d'actions correctives et préventives (CAPA) • Procédure de recyclage /retraitement des lots • Gestion du risque de qualité • Autre revue documentaire
	<p>Synthèse des résultats et Conclusions</p> <p>Clôture</p>

APPENDICE III : AIDE DE NOTATION DES RISQUES DE NON-CONFORMITE DU « SITE » ET DU « SGQ »

Des critères indicateurs ont été définis afin d'accroître la transparence en évaluant les risques associés à la non-conformité de «site» et de «système de gestion de la qualité» («SGQ») des fabricants pharmaceutiques. Un niveau de «3» représente un risque élevé lié à la non-conformité, alors qu'un niveau de «1» représente un faible risque lié à la non-conformité.

Tableau 5a : Critères indicateurs pour la notation de risque au niveau du site.

Prérequis	Notation		
	1	2	3
Locaux	Les locaux sont conçus et adaptés à la fabrication pharmaceutique.	Les locaux présentent des lacunes importantes aux BPF de l'OMS mais qui ne portent pas atteinte à la sécurité de la production.	Les locaux ne conviennent pas à la fabrication de produits pharmaceutiques. La sécurité de la production est impactée.
Installations et Services Généraux	Les installations qui ont un contact direct avec le produit (par exemple, l'eau, l'air, l'air comprimé sec) sont adaptées et répondent efficacement aux besoins.	Les installations qui ont un contact direct avec le produit (par exemple, l'eau, l'air, l'air comprimé sec) existent selon les besoins, mais ne sont pas entièrement conformes aux BPF de l'OMS.	Les installations qui ont un contact direct avec le produit (par exemple, l'eau, l'air, l'air comprimé sec) ne sont pas disponibles bien que nécessaires, ou bien les installations disponibles ne sont pas convenables.
Equipements	Les équipements pour toutes les étapes de fabrication et les contrôles de qualité conviennent à l'exploitation et au fonctionnement.	Les équipements pour au moins des étapes critiques de fabrication et des contrôles de qualité sont en place et adaptés aux opérations et au fonctionnement.	Les équipements pour les étapes critiques de fabrication et du contrôle de qualité ne sont pas disponibles ou ne fonctionnent pas.

La note globale du site (1, 2 ou 3) doit être sélectionnée de manière à ce qu'elle reflète au mieux les notations qui ont été assignées aux composantes individuelles.

Tableau 5b : Critères indicateurs pour la notation de risque au niveau du SGQ.

Prérequis	Notation		
	1	2	3
Documentation / Procédures BPF	Une approche globale systématique à l'égard de la documentation BPF est en place ; les procédures mises en œuvre sont adéquates et reposent sur un système bien documenté.	Aucune approche systématique à l'égard d'un système de documentation n'est en place ; la mise en œuvre des exigences de BPF est sporadique ; les procédures mises en œuvre ne sont pas toujours basées sur un système documenté.	Aucune documentation BPF n'est en place ; les procédures sont totalement inadéquates.
Étalonnage / Qualification / Validation	Une approche systématique basée sur des documents maîtres, des plannings, des protocoles et des rapports est en place.	Les contrôles de performance des équipements et des instruments critiques, des méthodes sont en place, mais pas dans une mesure large, et n'est pas systématique.	Aucun étalonnage, qualification, validation ne sont effectués
Maintenance préventive	Des procédures de maintenance préventive complètes basées sur une approche systématique sont en place.	La maintenance préventive pour les systèmes critiques est effectuée mais aucune approche systématique, incluant calendriers, protocoles, rapports / registres, n'est en place.	Aucune maintenance préventive n'est effectuée.
Nettoyage	Le nettoyage est adéquat ; une approche systématique du nettoyage consistant en la validation, les plannings de nettoyage, les registres de nettoyage sont en place.	Aucun signe de nettoyage inadéquat n'est observé, mais aucune approche systématique du nettoyage, y compris la validation, les plannings, les registres n'est en place.	Existence de traces d'accumulation généralisée de résidus / matières étrangères ; des signes d'infestation grave sont observés.

Prérequis (suite)	Notation (suite)		
	1	2	3
Stockage des matières premières	Des procédures documentées pour tous les types de manutention des matières premières sont en place conformément à la pharmacopée / aux lignes directrices internationales ; les qualités de toutes les matières sont définies conformément aux spécifications BPF ; des matières utilisées pour la fabrication pharmaceutique sont de qualité acceptable, celles utilisées pour des opérations telles que le nettoyage, le graissage et les procédures de lutte contre les parasites et les animaux nuisibles sont en conformité avec les spécifications BPF.	Les tests des matières premières / produits sont effectués, mais pas dans la limite requise par la pharmacopée et les directives internationales ; les procédures de réception, d'échantillonnage, de stockage, de fabrication et de distribution sont définies, mais la documentation n'est pas en place pour toutes les opérations ; des qualités sont définies pour certaines matières premières mais pas pour toutes ; les matières utilisées pour la production pharmaceutique sont appropriées à l'usage humain même si des déficiences BPF concernant leur qualité sont observées ; tandis que des déficiences BPF sont observées au niveau des matières utilisées pour le nettoyage, le graissage et la lutte contre les nuisibles, ces matières ne présentent pas de grave risque pour la santé.	Aucun test des matières / produits n'est effectué ; les procédures de réception, d'échantillonnage, de stockage, de fabrication et de distribution sont inadéquates ; Aucune documentation BPF à cet effet n'est en place ; en général les qualités de matières ne sont pas définies ; la qualité des matières utilisées pour la production pharmaceutique est inappropriée à la consommation humaine ; des matières utilisées pour le nettoyage, le graissage et pour la lutte antiparasitaire sont inappropriées et posent un grave risque pour la santé.
Personnel / Formation	Le personnel est bien qualifié, expérimenté et possède les connaissances requises pour s'acquitter des tâches assignées. Un programme de formation est en place.	Le personnel a la bonne qualification et les connaissances pour exécuter les tâches assignées, mais aucun programme de formation n'est en place.	Le personnel n'a ni la qualification, ni les connaissances ni l'expérience nécessaires pour s'acquitter des tâches assignées.

La note globale du SGQ (1, 2 ou 3) doit être sélectionnée de manière à ce qu'elle reflète au mieux les notations qui ont été assignées aux composantes individuelles.

ANNEXE : OUTIL D'ORIENTATION FOURNISSANT DES SPECIFICATIONS TECHNIQUES POUR CHAQUE ELEMENT CLE DE QUALITE

La norme de référence BPF pour ce cadre est celle décrite par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans le document « *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2, 2nd updated edition. Good manufacturing practices and inspection. World Health Organization, Geneva, 2007* », mis à jour par la suite dans la série de rapports techniques de l'OMS, en particulier le TRS 986, annexe 2. Afin de fournir des indications supplémentaires sur les détails techniques de chacun des 17 éléments-clés de qualité, un outil a été élaboré sur la base des exigences de l'OMS en matière de BPF et des déficiences typiques observées lors des évaluations réalisées dans la CEDEAO, dans le cadre de ce projet, définissant pour chaque élément-clé de qualité les actions et les jalons pour leur mise en œuvre. En outre, pour les éléments-clés de qualité abordant à la fois les aspects BPF liés au site et au système de gestion de la qualité, les améliorations requises et des jalons correspondants sont présentés de façon détaillée selon ces deux dimensions.

Les détails techniques de cet outil d'orientation doivent être lus conjointement avec les directives respectives de l'OMS en matière de BPF.

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
1.	Système de Qualité Pharmaceutique	<p>Développement d'une structure organisationnelle (organigramme) au sein de l'entreprise définissant la hiérarchie, les niveaux fonctionnels et les rapports entre les différents niveaux ; assurant une séparation entre l'assurance qualité / contrôle de la qualité et la production.</p> <p>Préparation de documents « maîtres » décrivant le système de gestion de la qualité, tels que manuel de qualité, dossier maître d'établissement, plan maître de validation décrivant la structure organisationnelle, les responsabilités, les procédures, les processus et les ressources nécessaires à la mise en œuvre.</p> <p>Préparation de procédures-clés écrites pour les éléments-clés du système de gestion de la qualité, y compris des procédures pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Certification / mise sur le marché des produits et rejet de ceux-ci, • Contrôle des changements, • Gestion des déviations, • Actions correctives et préventives, 	<p>Organigrammes autorisés en place</p> <p>Système de gestion de la qualité documenté en place et mis en œuvre</p> <p>Procédures écrites pour l'assurance qualité en place et mises en œuvre</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • Évaluations régulières de la qualité (par exemple audits de qualité, examen de la qualité des produits, examen périodique des documents, examen de la direction), • Assurance de la qualité, sécurité et efficacité des produits fabriqués tout au long de leur cycle de vie. <p>Développement et mise en œuvre d'un système de gestion du risque qualité, définissant l'applicabilité, les responsabilités et les procédures.</p> <p>Aspects liés au site :</p> <p><u>Eau :</u> Identification des qualités d'eau requises pour l'exécution des opérations sur place</p> <p>Identification d'une source d'eau appropriée à la production d'eau potable et purifiée</p> <p>Définition des (pré) traitements requis de l'eau de source pour obtenir une eau de qualité potable et purifiée.</p> <p>Compte tenu de la qualité d'eau de la source, des qualités de l'eau à utiliser sur le site et de la consommation d'eau du site, un cahier des charges et la conception d'une station de traitement de l'eau sont établis pour (si nécessaire) le prétraitement de l'eau de source afin d'obtenir de l'eau potable et pour la génération de qualités d'eau requises selon la pharmacopée. La conception garantit que le système élimine les principaux groupes de contaminants tels que les particules, les substances inorganiques, les substances organiques et les microbes. Le système de distribution d'eau doit veiller à ce que l'eau générée ne soit pas affectée négativement lors de sa</p>	<p>Système de gestion des risques qualité en place et mis en œuvre</p> <p>Aspects liés au site :</p> <p>Les qualités d'eau requises pour les opérations prévues sont identifiées.</p> <p>Source d'eau appropriée (par exemple un forage ou de l'eau publique) identifiée</p> <p>Qualité d'eau de la source identifiée</p> <p>Exigences pour le traitement de l'eau définies</p> <p>Spécifications de conception et configuration de la station de traitement de l'eau disponibles</p> <p>Position des points d'échantillonnage définie et identifiée</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<p>circulation dans le système et de sa période d'utilisation prévue, p. ex. par le choix de matériaux de construction appropriés tel que l'acier inoxydable 316L, le choix de pompes, de valves et techniques de soudage appropriés tels que le soudage orbital, la conception d'un système à boucle et l'évitement des bras morts. Le système doit être adapté aux procédures de nettoyage et de désinfection et doit pouvoir être drainé. Le système permet l'échantillonnage après au moins chaque étape de purification majeure et permet de surveiller la qualité de l'eau générée circulant dans le système.</p> <p>Recherche et sélection d'un ou plusieurs fournisseurs appropriés* pour les composants d'installations de traitement des eaux</p> <p>Installation / Mise en service de la station de traitement d'eau et du système de distribution en respectant les spécifications de conception.</p> <p><u>Contrôle de l'environnement (chauffage, ventilation, climatisation):</u> Évaluation de l'environnement dans lequel l'usine de fabrication pharmaceutique va être installée, gamme de produits, activités exercées sur le site et volumes des zones de salle blanche.</p> <p>Compte tenu de l'environnement dans lequel le site sera construit, de la gamme de produits et des activités à gérer sur le site, ainsi que des volumes des salles blanches, les exigences en matière de contrôle environnemental (telles que le nombre de particules, les changements d'air, les cascades de pression, la température, l'humidité) sont définis. La conception et l'étendue du contrôle de l'environnement reposent sur un</p>	<p>Fournisseur(s) approprié(s) identifié(s) et contrats disponibles</p> <p>Installation de traitement des eaux et système de distribution respectant les spécifications prédéfinies et la conception en place</p> <p>Système tel que construit étant conforme aux dessins de conception d'origine</p> <p>Évaluation faite</p> <p>Exigences relatives aux contrôles environnementaux définies.</p> <p>Spécifications de conception et disposition des unités de chauffage, de ventilation et de climatisation disponibles. Le système permet de surveiller les attributs critiques tels que les cascades de pression, les attributs environnementaux</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<p>concept de zone et garantissent un environnement de salle blanche adapté à la fabrication pharmaceutique. Le système est conçu pour empêcher la contamination croisée et la contamination à l'intérieur de l'usine. Il évite également la contamination de l'environnement en dehors de l'usine. La conception du système est adaptée au concept de zone sélectionnée pour l'installation et permet de surveiller/contrôler la fonctionnalité du concept de zone et les attributs environnementaux.</p> <p>Construction d'aires adaptées au nettoyage de filtres en garantissant un confinement à la mesure du risque identifié par rapport aux matières manipulées.</p> <p>Recherche et sélection de fournisseurs appropriés* pour les systèmes de chauffage, de ventilation et de climatisation</p> <p>Installation / Mise en service des systèmes de chauffage, de ventilation, de climatisation et de distribution conformes aux spécifications de conception</p> <p><u>Air séché comprimé (AC) :</u> Selon la ou les utilisations prévues, les qualités requises sont définies.</p> <p>Tenant compte du ou des environnements dans lesquels l'AC est utilisé, des pressions et des volumes requis sur le site et des groupes de produits fabriqués, le système AC est conçu pour éliminer les contaminants tels que le pétrole, l'eau, les particules et la charge biologique dans la mesure requise et permet la surveillance d'attributs critiques tels que la pression et le point de rosée.</p>	<p>Fournisseur(s) approprié(s) identifié(s) et contrats disponibles</p> <p>Systèmes de chauffage, de ventilation, de climatisation et de distribution conformes aux spécifications prédéfinies et à la conception en place</p> <p>Systèmes installés étant conformes aux dessins de conception d'origine</p> <p>Exigences définies pour l'air comprimé, y compris les utilisations prévues et la qualité.</p> <p>Spécifications de conception et disposition du système d'AC disponibles. Le système comporte des dispositions pour la surveillance des attributs critiques.</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<p>Recherche et sélection de fournisseurs appropriés* pour le ou les systèmes AC</p> <p>Installation / Mise en service du ou des systèmes de génération et de distribution d'AC conformes aux spécifications de conception</p> <p><u>Vapeur :</u> Evaluation du besoin de systèmes de génération et de distribution de vapeur</p> <p>Selon la ou les utilisations prévues de la vapeur, la qualité requise est définie.</p> <p>En tenant compte de la qualité de l'eau d'alimentation, de l'utilisation prévue de la vapeur, de la qualité et des volumes de vapeur requis, des spécifications et la conception du ou des systèmes de production et de distribution de vapeur sont établies, ce qui permet la surveillance et le traitement de la vapeur pour les installations prévues.</p> <p>Recherche et sélection du ou des fournisseurs appropriés* pour les systèmes de vapeur</p> <p>Installation / Mise en service du ou des systèmes de production et de distribution de vapeur conformes aux spécifications de conception</p> <p><u>Aspects liés au SGQ :</u></p> <p>Développement et mise en œuvre d'un système contenant des procédures documentées, des protocoles, des rapports et des enregistrements pour l'étalonnage, la qualification, la maintenance, le nettoyage et la désinfection de</p>	<p>Fournisseur(s) approprié (s) identifié(s) et contrats disponibles</p> <p>Système(s) de génération et de distribution d'ACD respectant les spécifications et la conception prédéfinies</p> <p>Système tel que construit étant conforme aux dessins de conception d'origine</p> <p>Evaluation des besoins en vapeur (différents systèmes) finalisés</p> <p>Usage et qualité(s) définis</p> <p>Spécifications de conception et disposition du système de vapeur disponibles</p> <p>Système comportant des dispositions pour la surveillance des attributs critiques</p> <p>Fournisseur(s) approprié(s) identifié(s) et contrats disponibles</p> <p>Système(s) de production et de distribution de vapeur étant conforme aux spécifications prédéfinies et à la conception en place</p> <p>Le système tel que construit étant conforme aux dessins de conception d'origine</p> <p><u>Aspects liés au SGQ :</u></p> <p>Système contenant des procédures documentées, des protocoles, des rapports et des enregistrements pour l'étalonnage, la qualification, la maintenance, le nettoyage et la désinfection de chaque</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<p>chaque équipement</p> <p>Développement et mise en œuvre de procédures documentées pour le fonctionnement des équipements, y compris les enregistrements / journaux de bord pour chaque équipement</p> <p>Développement et mise en œuvre de systèmes de visualisation du contenu et des directions de flux des tuyauteries</p> <p>Développement d'un système définissant l'état de l'équipement</p> <p>Établissement de spécifications, de limites d'action et d'alerte, de procédures et fréquences d'échantillonnage et de méthodes de test</p> <p>Mise en place d'un programme de surveillance continue et de rapports pour les utilités impactant directement la qualité du produit</p>	<p>équipement en place et mis en œuvre</p> <p>Procédures documentées pour le fonctionnement des équipements, y compris les enregistrements / journaux de bord pour chaque équipement en place et mis en œuvre</p> <p>Systèmes de visualisation du contenu et des directions de flux des travaux de tuyauterie en place et mis en œuvre</p> <p>Système de définition du statut de l'équipement en place et mis en œuvre</p> <p>Spécifications documentées, procédures et fréquences d'échantillonnage et méthodes de test en place et mises en œuvre</p> <p>Un programme de suivi continu et de monitoring en place</p>
2.	Utilités ayant un impact sur les BPF	<p>Mise au point et validation de procédures de nettoyage appropriées pour les locaux, le matériel et les vêtements dans la mesure requise, en tenant compte du fait que la procédure de nettoyage ne doit pas avoir d'impact négatif sur les matériaux et les produits manipulés. Les outils de nettoyage utilisés doivent être adaptés et ne doivent pas devenir une source de contamination (croisée). Le stockage d'équipements et de vêtements nettoyés ne doit pas devenir une source de contamination (croisée).</p> <p>Développement d'un programme de nettoyage décrivant les exigences et les besoins en formation du personnel, des locaux, de l'équipement, du matériel, des vêtements à nettoyer, des procédures de nettoyage, des fréquences de nettoyage, des agents de nettoyage et de désinfection ; ce programme devant être accompagné d'un</p>	<p>Procédures de nettoyage appropriées développées et validées avec succès</p> <p>Un programme de nettoyage complet comprenant un programme et des journaux en place et suivi.</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<p>calendrier et d'un journal pour retracer les activités effectuées.</p> <p>Développement d'un programme de surveillance environnementale de routine comprenant des spécifications, des limites d'action et d'alerte, des procédures d'échantillonnage et des fréquences d'évaluation</p>	Des programmes de surveillance environnementale de routine développés et mis en œuvre
3.	Nettoyage et hygiène	<p>Développement et mise en œuvre d'un plan maître pour les activités d'étalonnage, de qualification et de validation (plan maître de validation et plans de projet) décrivant l'approche, les procédures, les responsabilités, les calendriers, la gestion de toutes les étapes du cycle de vie et les exigences en matière de documentation</p> <p>Développement et mise en œuvre de plans, protocoles et rapports pour les procédures d'étalonnage, de qualification et de validation, y compris les procédures documentées, les plans et les rapports pour (ré)étalonnage, (re)qualification et (re)validation des bâtiments, des utilités, des équipements, des contrôles, des processus et des méthodes décrits dans le plan maître de validation</p> <p>Développement et mise en œuvre de systèmes permettant d'examiner et de vérifier l'état d'étalonnage, de qualification et de validation</p>	<p>Documentation maîtresse en place et mise en œuvre</p> <p>Plans, protocoles et rapports pour le (ré) étalonnage, la (re) qualification et la (re) validation en place comme indiqué dans le plan directeur de validation et mis en œuvre</p> <p>Systèmes d'examen et de suivi des états d'étalonnage, de qualification et de validation en place et mis en œuvre</p>
4.	Qualification et validation	<p>Développement et mise en œuvre d'un système documenté concernant le traitement, les investigations, les corrections et actions correctives des réclamations contenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personne(s) responsable(s) et responsabilités • Procédures à suivre pour le traitement, les investigations, les corrections et actions correctives des réclamations, y compris les délais • La nécessité d'étendre l'investigation à d'autres lots, matières premières, produits 	Système documenté pour le traitement, la recherche, les actions correctives et préventives des plaintes en place et mis en œuvre

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • Enquête sur une éventuelle contrefaçon • Le besoin de rappel de produit • La nécessité d'informer les autorités compétentes et le public en cas de risque public • Système d'enregistrement des réclamations reçues, des enquêtes et des actions effectuées • Examen régulier et tendance des enregistrements 	
5.	Réclamations	<p>Développement et mise en œuvre d'une procédure de rappel documentée contenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responsabilités du personnel impliqué dans la procédure de rappel / composition du comité de rappel • Classification du rappel et mesures à prendre en fonction de la gravité du motif du rappel, y compris les délais • La nécessité d'informer les autorités compétentes et le public en temps utile en cas de risque public • Procédures à suivre pour la manipulation, l'enquête et les corrections et actions correctives • La nécessité d'étendre l'enquête à d'autres lots, matériaux, produits • Conciliation quantitative du rappel • Système d'enregistrement et de tendance pour les rappels et les activités effectuées dans le cadre des rappels • Stockage et étiquetage des produits rappelés • Procédures pour vérifier la fonctionnalité et l'adéquation du système de rappel et pour permettre une amélioration continue 	Système documenté pour la procédure de rappel en place et mis en œuvre
6.	Rappels de lots	Sur la base de la gamme de produits, des exigences analytiques et des activités réalisées en interne, il est procédé à une évaluation du besoin d'externalisation d'activités de production, contrôle de qualité ou autres.	Besoins en externalisation (production / contrôle de qualité) identifiés

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
7.	Activités externalisées (production, contrôle de qualité et autres)	<p>Développement et mise en œuvre de procédures documentées pour assurer que la production, l'analyse et les autres activités externalisées sont effectuées conformément à l'autorisation de mise sur le marché du produit et aux exigences BPF, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conditions préalables à remplir avant la sous-traitance de la production, d'analyses et d'autres activités externalisées, y compris l'évaluation du sous-traitant potentiel en termes de légalité, d'adéquation et de compétence ; • Accords écrits entre le contractant et l'attributaire du contrat, détaillant les responsabilités, la gestion des connaissances, les attributs influant sur la qualité ou la traçabilité du produit / service, les procédures de validation et de documentation, l'accès du donneur de contrat aux enregistrements et aux données brutes, la réévaluation continue de l'attributaire du contrat et des sous-traitants où nécessaire ; • Liste des organisations sous contrat agréées. 	Procédures documentées pour l'externalisation (production / contrôle de qualité) en place et mises en œuvre
8.	Auto-inspection, audits de qualité, audits de fournisseurs et approbations	<p>Développement et mise en place d'un système d'auto-inspection incluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Programme d'inspection • Fréquence d'inspection • Composition de l'équipe d'inspection, exigences en matière de formation et responsabilités • Enregistrement et classification des observations d'audit • Rapport d'observations • Corrections et actions correctives • Evaluation de l'efficacité des actions entreprises <p>Développement et mise en œuvre d'un système d'audit et d'approbation des fabricants et des fournisseurs, y compris :</p>	<p>Procédures d'auto-inspection développées et mises en œuvre</p> <p>Procédures de qualification des fabricants et des fournisseurs en place et mises en œuvre</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • Procédure et critères d'évaluation des fabricants et des fournisseurs de matières premières et de matériaux d'emballage concernant leur adéquation, légalité et conformité avec les BPF ; • Identification des besoins et des exigences d'audit pour les fabricants et les fournisseurs ; priorisation d'exigences d'audit et préparation de programmes d'audit ; • Procédures de suivi de pré-audit, d'audit et de post-audit pour les fabricants et les fournisseurs ; • Procédures et critères de qualification et de disqualification des fabricants et des fournisseurs, y compris de ceux pour lesquels aucun besoin d'audit n'a été identifié ; • Obligation d'établir des accords qualité / techniques avec les fabricants et les fournisseurs ; • Liste des fabricants et des fournisseurs agréés pour les matières premières et les matériaux d'emballage ; • Procédure, critères et périodes de surveillance et de (ré) évaluation / (ré) qualification des fabricants et des fournisseurs de matières premières et de matériaux d'emballage. 	
9.	Personnel	<p>Détermination de la quantité de personnel nécessaire et élaboration de procédures écrites pour la rédaction des descriptions de poste</p> <p>Définition des qualifications, expériences et responsabilités nécessaires sous forme de descriptions de poste, garantissant que le personnel clé chargé de superviser la ou les unités de production et les unités de qualité possède les qualifications requises (formation scientifique et expérience pratique) par la législation nationale.</p> <p>Développement et mise en œuvre de mécanismes et procédures pour restreindre l'accès au site, à la</p>	<p>Nombre, qualifications et expérience du personnel définis</p> <p>Descriptions de poste signées et datées pour le personnel en place</p> <p>Mécanismes et procédures en place et mis en œuvre pour restriction d'accès</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		production, au stockage et au laboratoire de contrôle de qualité	
10.	Formation	<p>Développement et mise en œuvre de procédures de formation documentées, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation des besoins en formation • Programme de formation pour l'initiation, la formation au poste et la formation continue • Calendriers de formation • Exigences de formation pour les formateurs • Fréquence de formation • Contrôle de la participation à la formation • Evaluation de l'efficacité de la formation et du traitement du personnel défaillant • Les dossiers de formation, y compris leurs procédures d'examen et de mise à jour • Exigences de formation pour le personnel de soutien externe / les contractants 	Procédures de formation en place et mises en œuvre
11.	Hygiène du personnel	<p>Aspects liés au site :</p> <p>Tenant compte de la gamme de produits, des opérations à effectuer sur le site, du nombre et des qualifications du personnel requis sur le site, la conception du site et des équipements doit garantir que</p> <ul style="list-style-type: none"> • les salles de repos et de restauration sont séparées des zones de production et de contrôle sans accès direct, • seulement le personnel autorisé peut accéder aux zones interdites, • la conception des entrées des zones non contrôlées et contrôlées est suffisamment spacieuse et appropriée pour éviter la contamination / contamination croisée des zones adjacentes et pour effectuer les procédures d'entrée requises, • le contact direct du personnel et des matériaux / produits est évité, • les flux de personnel n'ont pas d'impact négatif sur la qualité des produits fabriqués. 	<p>Aspects liés au site :</p> <p>Les spécifications de conception et l'agencement des locaux et des équipements conviennent au personnel et à l'hygiène.</p> <p>La mise en œuvre est effectuée conformément aux spécifications et aux conceptions d'origine.</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<p>Les vêtements de travail et de protection du personnel doivent être adaptés aux opérations à exécuter et aux zones de travail. Des vêtements de protection distincts doivent être mis en place pour les zones de fabrication de produits sensibilisants / dangereux.</p> <p>Des locaux, des équipements et des mesures techniques susceptibles à garantir le confinement de produits sensibilisants/dangereux et à empêcher la contamination croisée de matières et de produits due au flux du personnel et au nettoyage des vêtements doivent être disponibles</p> <p>Aspects liés au SGQ :</p> <p>Développement et mise en œuvre de procédures documentées pour assurer une hygiène personnelle conforme aux BPF, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procédures d'entrée et de sortie pour les différentes sections du site, appropriées pour éviter la contamination (croisée), en particulier dans les cas où des produits sensibilisants / dangereux sont fabriqués ; • Concept de vêtement de protection adapté aux différentes sections du travail ; • Vêtements de protection séparés pour les zones de fabrication de produits sensibilisants / dangereux ; • Procédures de lavage appropriées pour éviter la contamination du vêtement pendant le lavage et le séchage ; • Panneaux indiquant les exigences en matière d'hygiène telles que les procédures de lavage, désinfection et indication des tenues requises ; • Programme d'examen médicaux pour le personnel en début d'emploi et à des fréquences définies ; 	<p>Vêtements appropriés pour le personnel définis et mis en œuvre</p> <p>Locaux, équipements et mesures techniques en place garantissant le confinement de produits sensibilisants/dangereux et empêchant la contamination croisée de matières et de produits due au flux du personnel et au nettoyage des vêtements</p> <p>Aspects liés au SGQ :</p> <p>Procédures documentées garantissant la mise en place et la mise en œuvre d'une hygiène personnelle conforme aux BPF</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • Tests de sensibilité du personnel manipulant des matières et des produits sensibilisants • Une procédure empêchant le personnel malade ou blessé ou le personnel présentant des lésions ouvertes de travailler à proximité du produit ouvert ; • Interdiction de consommer de la nourriture, des boissons, du tabac et des médicaments personnels dans les zones de production, de contrôle de la qualité et d'entrepôt ; • Programmes de formation sur l'hygiène personnelle. 	
12	Locaux**	<p>Aspects liés au site :</p> <p>Définition de la destination des locaux en prenant en compte les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Environnement dans lequel les locaux sont construits ; • Classes de produits ciblées (par exemple, produits toxiques, sensibilisants, mutagènes, bêta-lactames, sensibles à la lumière, à la température et/ou à l'humidité, non-/stériles) ; • Capacité (nombre/volume par an) de production ciblée et environnement de fabrication pour les classes de produits ciblées ; • Opérations de fabrication à effectuer sur site ; • Capacités de stockage et environnement requis pour les matières et les produits intermédiaires et les produits finis ; • Activités de développement de produits à exécuter sur le site (site de fabrication «pur», R & D / usine pilote) ; • Unités auxiliaires, locaux techniques et sociaux • Disponibilité, génération et distribution des utilités ; • Zones administratives (par exemple, pour la tenue des dossiers, l'archivage, la formation) ; • Superficie totale du terrain. 	<p>Aspects liés au site :</p> <p>Destination des lieux définie</p> <p>Spécifications de conception et d'aménagement des locaux en place et approuvés par les autorités</p> <p>Flux de personnel et de matériel défini</p> <p>Besoins en utilités définis et espace suffisant alloué</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<p>La conception d'une installation autonome typique comprend généralement les domaines suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entreposage, y compris les zones de réception et d'expédition ; • Salles blanches pour l'échantillonnage, la pesée et la production ; • Zones auxiliaires de support (telles que le lavage, corridor, stockage intermédiaire) ; • Zones de conditionnement • Laboratoire de contrôle de la qualité • Zones techniques • Utilités <p>La conception des locaux doit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Assurer un flux logique de matériel et de personnel ; • Minimiser les risques d'erreurs et de confusion ; • Permettre un nettoyage efficace ; • Prévenir l'accumulation de saleté et de poussière ; • Prévoir des mesures techniques appropriées pour prévenir la contamination et la contamination croisée ; • Prévoir des mesures de confinement adaptées aux opérations et aux matériaux / produits manipulés ; • Définir les matériaux de construction appropriés ; • Fournir un environnement approprié pour toutes les opérations ayant lieu sur le site ; • Séparer les opérations de fabrication effectuées sur le site ; • Permettre une maintenance efficace ; • Permettre un espace suffisant pour les opérations ayant lieu ; • Empêcher l'accès du personnel non autorisé sur le site ; • Sur le site, empêcher le personnel non autorisé d'accéder à la production, aux zones de stockage et au laboratoire de contrôle de la qualité ; • Fournir des sas pour le personnel et le matériel ; 	

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • Assurer la séparation entre les zones contrôlées et les zones non contrôlées, y compris : <ul style="list-style-type: none"> ○ Séparation des laboratoires de contrôle de la qualité des zones de production, ○ Séparation de la salle de repos et de restauration des zones de contrôle de la qualité de fabrication et d'entreposage, ○ Séparation des ateliers de maintenance des zones de production, ○ Séparation des zones d'emballages secondaires et ultérieurs des salles blanches ; • Permettre un contrôle efficace contre les parasites ; • Protéger les matériaux et les produits des intempéries et de l'intrusion de parasites pendant les procédures de réception et d'expédition ; • Assurer la séparation des zones de réception et d'expédition ; • Fournir des zones de stockage d'une capacité suffisante, d'un environnement adéquat et de la sécurité pour les différentes catégories de matériaux et de produits avec une séparation et une séparation appropriées ; • Fournir les utilitaires nécessaires et un espace approprié pour la génération et la distribution ; • Fournir une alimentation de secours pour exécuter les opérations essentielles en cas de panne de courant ; • Fournir un système de drainage approprié, de conception hygiénique et capable d'empêcher le reflux ; • Fournir des espaces dédiés et autonomes au cas où des produits sensibilisants / dangereux seraient fabriqués ; • Fournir des zones séparées au cas où des produits médicaux et non médicaux seraient fabriqués ; 	

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • Séparer les entrepôts des matières premières, des matériaux d'emballage et des produits finis des zones de production ; • Fournir des installations d'urgence (lave-yeux, douches d'urgence, équipement de lutte contre les incendies, etc.). <p>Recherche et sélection de sous-traitants* appropriés et de personnel de soutien pour la construction du site</p> <p>Construction de locaux conformes aux spécifications de conception</p> <p>Aspects liés au SGQ :</p> <p>Développement et mise en œuvre d'un système de documentation contenant des procédures, protocoles, rapports et enregistrements pour la qualification, la maintenance, le nettoyage et la désinfection des locaux</p> <p>Élaboration et mise en œuvre d'un programme de lutte antiparasitaire décrivant les procédures et spécifications relatives à la lutte antiparasitaire, les emplacements, la fréquence, les besoins et les qualifications des sous-traitants*, y compris les contrats</p> <p>Développement d'un système définissant l'état des locaux (par exemple, propre, en fonctionnement, en attente de nettoyage, en cours de maintenance) dans les sections opérationnelles</p>	<p>Des entrepreneurs et des sous-traitants qualifiés sont identifiés.</p> <p>Locaux conformes aux spécifications prédéfinies en place. L'installation, telle que construite, est conforme aux dessins de conception originaux</p> <p>Aspects liés au SGQ :</p> <p>Système de documentation pour la qualification, la maintenance, le nettoyage et la désinfection des locaux en place et mis en œuvre</p> <p>Programme documenté pour la lutte contre les parasites, y compris les procédures pour les entrepreneurs en place et mis en œuvre</p> <p>Système documenté pour définir le statut des locaux en place et mis en œuvre</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
13.	Équipements	<p>Aspects liés au site :</p> <p>Identification des besoins d'équipement en fonction des classes de produits à fabriquer, de la capacité de production, des exigences opérationnelles et de contrôle et des activités de contrôle de la qualité à effectuer sur le site.</p> <p>Définition des spécifications, de la conception et de l'emplacement de l'équipement afin de garantir sa compatibilité avec l'utilisation prévue, en tenant compte de facteurs tels que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'environnement opérationnel ; • Les exigences de confinement ; • Les exigences de matières, particulièrement dans les zones de contact avec le produit, y compris <ul style="list-style-type: none"> ○ Le type de matériaux de construction n'étant ni réactif, ni additif, ni absorbant, ni adsorbant, ○ La finition des surfaces • La facilité de nettoyage/stérilisation ; • La prévention de la contamination (croisée) ; • La maintenance devant avoir le moins d'impact possible sur les processus de production en salle blanche (par exemple, au moyen d'installations «à travers le mur») ; • La facilité de changements ; • L'utilisation de lubrifiants et de liquides de refroidissement appropriés ; • L'adéquation de l'équipement aux procédures d'étalonnage ; • Le type et la qualité des étalons d'étalonnage nécessaires ; • La gamme appropriée et la précision des équipements de mesure ; • La quantité et capacité appropriées de l'équipement en tenant compte des temps de cycle de changement et de traitement ; 	<p>Aspects liés au site :</p> <p>Besoins d'équipement identifié</p> <p>Spécifications de conception et disposition / croquis de l'équipement et des systèmes de support disponibles</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • L'adéquation des dimensions et du poids de l'équipement à l'endroit de l'usage prévu ; • Contrôles et concept d'automatisation • Espace requis et accès à l'équipement pour son fonctionnement ; • Utilités / systèmes d'assistance nécessaires au fonctionnement ; • Sécurité de fonctionnement ; • Nécessité d'un étiquetage adéquat au point d'opération. <p>Recherche et sélection de fournisseurs* appropriés pour l'équipement</p> <p>Installation / mise en service d'équipements conformes aux spécifications de conception</p> <p><u>Aspects liés au SGQ :</u></p> <p>Développement et mise en œuvre d'un système contenant des procédures documentées, des protocoles, des rapports et des enregistrements pour l'étalonnage, la qualification, la maintenance et le nettoyage, la désinfection de chaque équipement</p> <p>Développement et mise en œuvre de procédures documentées pour le fonctionnement de l'équipement, y compris des enregistrements / registres</p> <p>Développement d'un système définissant l'état de l'équipement (par exemple, propre, en fonctionnement, en attente de nettoyage, en cours de maintenance) dans les sections opérationnelles</p>	<p>Fournisseur(s) approprié (s) identifié(s) et contrats disponibles</p> <p>Matériel conforme aux spécifications prédéfinies et à la conception en place</p> <p>L'équipement tel que construit est conforme aux dessins de conception d'origine</p> <p><u>Aspects liés au SGQ :</u></p> <p>Système contenant des procédures documentées, des protocoles, des rapports et des enregistrements pour l'étalonnage, la qualification, la maintenance, le nettoyage et la désinfection de chaque équipement en place et mis en œuvre</p> <p>Procédures documentées pour le fonctionnement de l'équipement, y compris les enregistrements / journaux de bord en place et mises en œuvre</p> <p>Système documenté pour définir le statut de l'équipement en place et mis en œuvre</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		Développement et mise en œuvre de procédures documentées pour la gestion des équipements défectueux et des systèmes de support	Procédures documentées pour la manipulation des équipements défectueux et des systèmes de support en place et mises en œuvre
14.	Matières premières, intermédiaires et produits finis	<p>Aspects liés au site :</p> <p>Tenant compte de la production ciblée et des types de matériaux utilisés pour la production, la conception de zones de stockage séparées pour</p> <ul style="list-style-type: none"> • matières premières, • matériaux d'emballage, • intermédiaires, • produits en vrac, • produits finis, • et pour des statuts de produit distincts tels que <ul style="list-style-type: none"> ○ mis en quarantaine, ○ libéré, ○ rejeté, ○ retourné, ○ rappelé <p>est faite en assurant le stockage ordonné des différentes catégories de matériaux et de produits.</p> <p>Tenant compte de la gamme de produits, les conditions de stockage appropriées sont définies en mettant l'accent sur l'environnement, les dispositifs de surveillance requis, la facilité de nettoyage, la capacité et la sécurité afin d'éviter toute altération du matériel et du produit pendant le stockage.</p> <p>La conception doit assurer la séparation des zones de réception et d'expédition, une protection des intempéries du matériel et des marchandises lors de la réception et de l'expédition ainsi qu'un contrôle efficace des parasites puisse être mis en œuvre.</p> <p>L'accès au stockage, en particulier pour le stockage des étiquettes, des matériaux d'emballage imprimés et des substances réglementées, ainsi qu'aux zones de production et de contrôle de la qualité doit être limité exclusivement au personnel autorisé.</p> <p>Sur la base des classes de produits fabriquées, des activités de</p>	<p>Aspects liés au site :</p> <p>Les spécifications de conception et la disposition des zones de stockage, d'échantillonnage, de distribution et de transport du matériel en place</p> <p>Zones conformes aux spécifications et à la conception d'origine</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<p>fabrication et de la capacité de production du site, un flux approprié de matériaux et de produits à travers les différentes étapes de fabrication est défini.</p> <p>Les zones d'échantillonnage et de distribution des matériaux doivent fournir un espace, un environnement et des équipements adéquats pour éviter les erreurs et les contaminations (croisées) au cours des opérations effectuées. De plus, des mesures de contrôle de la poussière doivent être mises en place pour assurer un confinement adéquat.</p> <p><u>Aspects liés au SGQ :</u></p> <p>Développement et mise en œuvre de systèmes et de procédures documentés pour la réception, la détention, la manipulation, l'échantillonnage, l'inspection, la libération, le rejet, la pesée, la distribution et la destruction des matières, des étiquettes, des produits intermédiaires et des produits finis, et définition du personnel autorisé à effectuer ces opérations, notamment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Développement et mise en œuvre de procédures garantissant que seuls des matières de qualité suffisante pour l'usage auquel ils sont destinés sont achetés, reçus et manipulés ; • Définition des exigences de transport et de stockage pour les matières et les produits manipulés ; • Définition et mise en œuvre de procédures pour assurer le transport et le stockage des matières et des produits dans des environnements appropriés avec restriction d'accès selon les besoins ; • Définition et mise en œuvre de procédures d'échantillonnage, de contrôle d'identité et d'intégrité des envois entrants ; 	<p><u>Aspects liés au SGQ :</u></p> <p>Systèmes documentés pour la réception, la manipulation, l'échantillonnage, la libération, le rejet, la distribution, la distribution et la destruction de matériaux, d'étiquettes, de produits intermédiaires et de produits finis en place et mis en œuvre</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • Définition et mise en œuvre de procédures d'étiquetage, de stockage et de manipulation des matières, étiquettes et produits (intermédiaires) en fonction de leur statut, empêchant efficacement des confusions de matières de statuts différents et définissant clairement le personnel autorisé pour l'accès et le changement de statut ; • Développement et mise en œuvre d'un système d'identification unique des matières et des produits, y compris code d'identification / numéro de lot, statut de l'échantillonnage, emplacement de stockage et nombre de conteneurs ; • Définition et mise en œuvre de procédures pour la rotation des stocks (par exemple, premier-premier-sorti) et le contrôle de l'expiration ; • Définition et mise en place de procédures de rapprochement régulier des stocks comparant les stocks réels aux stocks enregistrés ; • Définition et mise en place de procédures pour l'émission et la réconciliation des articles et des produits ; • Définition et mise en œuvre de procédures pour la distribution des matières et la manipulation des matières distribuées ; • Définition et mise en œuvre de procédures pour assurer l'adéquation et la traçabilité du processus de distribution ; • Définition et mise en œuvre d'un programme de lutte contre les parasites et nuisibles, garantissant que les mesures prises n'aboutissent pas à une contamination des équipements, matières et produits ; • Définition et mise en œuvre de procédures de retraitement / retraitement ou de récupération des produits rejetés ; 	

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • Définition et mise en œuvre de procédures pour un stockage et une élimination corrects et sûrs des déchets. 	
15.	Documentation	<p>Développement et mise en œuvre d'un système de documentation contenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les documents maîtres définissant le contrôle du système de documentation ainsi que le format, le contenu, les conventions de date et d'heure, la préparation, la reproduction sans modifications, la délivrance et la distribution aux lieux d'utilisation, la traçabilité, les pratiques de contrôle de version, la révision et l'autorisation, la révision périodique, le stockage, l'archivage et la destruction des fichiers tels que <ul style="list-style-type: none"> ○ POS (procédures opérationnelles standard), ○ Spécifications et procédures de test, ○ Registres, ○ Rapports, ○ Etiquettes ○ Documents maîtres (fournissant des informations détaillées sur la qualité et la quantité de matière (DMF), la taille de lot, toutes les étapes de fabrication, les paramètres de processus, les contrôles en cours de fabrication et environnementaux, les instructions de dédouanement de lignes et les procédures de calcul de rendement et de réconciliation des matières), ○ Instructions de fabrication / d'emballage et rapports (spécifiques au lot, permettant traçabilité complète de l'histoire de lot) ; 	Système de documentation complet en place et mis en œuvre

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • Un système d'enregistrement et d'archivage assurant la traçabilité et l'intégrité des données et des enregistrements / registres ; • Référencement des enregistrements / journaux de bord / étiquettes dans les POS en vigueur ; • Définitions pour les corrections et modifications conformes aux BPF ; • Un système de contrôle des documents et des données sur support électronique (y compris contrôle d'accès, autorisations de saisie et de modification des données) ; • Un index principal de toutes les procédures de l'entreprise, des formulaires et des numéros de version actuels permettant la traçabilité de l'historique de révision ; • Documents dérivés de documents maîtres définissant les spécifications, procédures, journaux et enregistrements pour tout type de matière première, produits, opérations, méthodes de fabrication, contrôles qualité et environnementaux, maintenance, nettoyage, désinfection et étiquetage, y compris leurs départements d'émission et les dates, validités, fonctions fonctionnelles. domaines, objectifs et champs d'application, historique des changements, références, autorités et responsabilités du personnel impliqué ; • Registres de distribution des documents contrôlés ; • Définition des formats d'étiquettes et des pratiques d'étiquetage. 	
16.	Bonnes pratiques de production	<p>Aspects liés au site : (couverts sous « aspects liés au site » de l'élément-clé de qualité 12 : locaux)</p>	<p>Aspects liés au site : (couverts sous « aspects liés au site » de l'élément-clé de qualité 12 : locaux)</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<p>Aspects liés au SGQ :</p> <p>Développement d'un système d'identification et de classification des substances manutentionnés en fonction de leur activité et leur potentiel dangereux ou sensibilisant, et dérivation des exigences de confinement sur la base de la classification faite</p> <p>Développement et mise en œuvre de procédures organisationnelles pour éviter une contamination (croisée) en assurant un confinement dans la mesure requise et en tenant compte des risques associés aux matières et produits manipulés ; ces procédures devant aussi exclure en général la fabrication de différents produits dans la même salle.</p> <p>Développement et mise en œuvre de procédures et registres pour toutes les activités liées à la production, y compris les contrôles en cours de processus et environnementaux et les procédures de dédouanement et de rapprochement des lignes</p> <p>Développement et mise en œuvre de procédures écrites pour toutes les activités de fabrication et de conditionnement, reflétant également les résultats des qualifications / validations effectuées</p> <p>Développement et mise en œuvre de pratiques d'étiquetage des matériaux, des conteneurs, des équipements, des salles, des lignes et des tuyaux, identifiant le statut opérationnel, le produit / matériau traité, la résistance, le numéro de lot, l'étape de production et les détails du produit / matière précédent selon les besoins</p> <p>Développement et mise en œuvre de mesures organisationnelles évitant la confusion entre les matières et produits non-stérilisés et stérilisés</p>	<p>Aspects liés au SGQ :</p> <p>Système d'identification et de classification des substances manipulées en fonction de leur activité et leur potentiel dangereux ou sensibilisant, et dérivation des exigences de confinement sur la base de la classification en place et mis en œuvre</p> <p>Procédures organisationnelles pour éviter une contamination (croisée) en place et mises en œuvre</p> <p>Procédures et registres pour toutes les activités liées à la production, y compris les contrôles en cours de processus et environnementaux et les procédures de dédouanement et de rapprochement des lignes en place et mis en œuvre</p> <p>Procédures écrites pour toutes les activités de fabrication réalisées, reflétant également les résultats des qualifications / validations effectuées et mises en œuvre</p> <p>Pratiques d'étiquetage en place et mises en œuvre</p> <p>Mesures organisationnelles évitant la confusion des matériaux et produits non-stérilisés et stérilisés en place et mises en œuvre</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		Développement et mise en œuvre de procédures de traitement des matériaux d'emballage non codés et non utilisés	Procédures de traitement des matériaux d'emballage non codés et non utilisés, en place et mises en œuvre
17.	Bonnes pratiques de contrôle de qualité	<p>Aspects liés au site :</p> <p>Définition des activités analytiques devant avoir lieu dans le laboratoire de contrôle de la qualité en fonction de la gamme de produits et des activités de fabrication effectuées sur le site</p> <p>La conception de l'agencement du laboratoire et la définition du matériel requis pour effectuer tous les contrôles analytiques de manière efficace et fiable sont réalisées en prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exigences d'emplacement et de confinement garantissant une séparation adéquate du laboratoire de contrôle de la qualité des zones de production ; • Restriction de l'accès au laboratoire et à ses zones de stockage ; • Espace, environnement et équipements adéquats pour éviter les confusions et les contaminations (croisées) lors des inspections et des tests des matières et des produits finis et pendant la surveillance environnementale ; • Flux logique d'échantillons, de réactifs et de personnel Nombre suffisant de locaux et de zones pour que les systèmes de contrôle soient séparés et n'interfèrent pas les uns avec les autres ; • Installations nécessaires aux opérations à exécuter, y compris les systèmes de secours ou les stabilisateurs pour les équipements nécessitant une alimentation électrique ininterrompue ; • Séparation du traitement de l'air entre le laboratoire et la production ; 	<p>Aspects liés au site :</p> <p>Activités analytiques définies</p> <p>Les spécifications de conception et la disposition des locaux et des équipements sont adaptées à la réalisation d'activités de contrôle de la qualité.</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • Séparation du prélèvement et de la conservation des échantillons, des réactifs, des accessoires de laboratoire et des substances de référence ; • Séparation des zones de stockage des zones de test ; • Adéquation des zones de stockage en mettant l'accent sur la taille, la sécurité et l'environnement pour le stockage des réactifs, des substances de référence, des solvants, des échantillons, l'archivage de la documentation et pour la réalisation d'études de stabilité ; • Adéquation des équipements de laboratoire, des instruments et des espaces dédiés aux tests analytiques à effectuer ; • Gamme appropriée et précision des équipements de mesure Adéquation des équipements pour l'étalonnage requis, les procédures de qualification ; • Type et qualité des standards d'étalonnage nécessaires Sécurité des opérations ; • Disponibilité des équipements de secours et d'urgence ; • Traitement approprié des déchets. <p>Recherche et sélection d'entrepreneurs* et de fournisseurs* appropriés pour la construction, l'achat d'équipements et l'entretien du laboratoire</p> <p>Conception et équipement de laboratoire respectant les spécifications de conception et les plans</p> <p>Aspects liés au SGQ :</p> <p>Développement et mise en œuvre de procédures, enregistrements et registres couvrant toutes les opérations effectuées dans le laboratoire, y compris :</p>	<p>Les entrepreneurs et fournisseurs appropriés sont identifiés et les contrats sont disponibles.</p> <p>Conception et spécifications du laboratoire et des équipements conformes à la conception et aux spécifications d'origine</p> <p>Aspects liés au SGQ :</p> <p>Procédures, enregistrements et registres couvrant toutes les opérations effectuées dans le laboratoire en place et mis en œuvre, notamment :</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • Définition et mise en œuvre de procédures documentées, y compris des enregistrements et des journaux pour tout le flux d'échantillons, depuis l'échantillonnage, l'étiquetage, la réception, le stockage et la chaîne de contrôle jusqu'à la fin des tests y compris la délivrance du rapport de test ou du certificat d'analyse permettant une traçabilité complète de l'historique des échantillons, standards / réactifs et leur qualité, équipement, méthodes, personnel impliqué • Définition et mise en œuvre de procédures d'environnement et de contrôle adaptées aux différents tests effectués • Développement et mise en œuvre de systèmes et de calendriers pour la validation, procédures de vérification pour méthodes et processus analytiques et étalonnage, procédures de qualification pour services publics, équipements et systèmes informatisés • Développement et mise en œuvre de procédures d'entretien et de maintenance des équipements • Développement et mise en œuvre d'un programme de formation et d'évaluation périodique pour les analystes • Développement et mise en œuvre de procédures, de journaux et d'enregistrements pour le fonctionnement et les tests de compatibilité des équipements, méthodes utilisées • Développement et mise en œuvre de procédures et de registres de délivrance d'échantillons, d'étalons, de réactifs et de documents contrôlés • Développement et mise en œuvre de procédures et enregistrements pour le contrôle des stocks 	<ul style="list-style-type: none"> • Procédures documentées comprenant des enregistrements et des journaux pour l'ensemble du flux d'échantillons, permettant une traçabilité complète en place et mis en œuvre • Environnement et procédures de contrôle adaptés aux différents tests effectués définis et mis en œuvre • Systèmes et calendriers pour les procédures de validation, de vérification, d'étalonnage et de qualification en place et suivis • Procédures d'entretien et de maintenance des équipements en place et suivies • Programme de formation et d'évaluation périodique des analystes en place et mis en œuvre • Procédures, journaux et enregistrements pour le fonctionnement et les tests de compatibilité des équipements, méthodes utilisées et mises en œuvre • Procédures de délivrance et enregistrements des échantillons, normes, réactifs et documents contrôlés en place et mis en œuvre • Procédures et enregistrements pour le contrôle des stocks en place et mis en œuvre

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • Développement et mise en œuvre de procédures de traitement des résultats de test, y compris des données brutes et des feuilles de calcul / cahiers de laboratoire, des enregistrements garantissant la traçabilité et l'authenticité / intégrité des données • Développement et mise en œuvre de procédures pour la publication des résultats des tests / rapports analytiques et de la certification • Développement et mise en œuvre d'un système garantissant la disponibilité de l'intégralité nécessaire des normes de référence, des réactifs, des solvants et des milieux de culture à la qualité requise • Développement et mise en œuvre de procédures, enregistrements et journaux pour la manipulation des réactifs / solvants, milieux de culture, y compris qualité requise, identification des fournisseurs, réception, identification / étiquetage, stockage, date d'expiration, délivrance, utilisation, formules maîtresses pour la préparation des réactifs et des milieux de culture, procédures de normalisation et d'essais d'aptitude, le cas échéant • Élaboration et mise en œuvre de procédures documentées, d'enregistrements et de registres pour la manipulation des normes de référence chimiques, y compris la qualité, la source, les achats, la réception, l'étiquetage, le stockage, la publication, l'utilisation, la durée d'utilisation et le contrôle de numéro de lot 	<ul style="list-style-type: none"> • Procédures de traitement des résultats des tests, y compris les données brutes et les feuilles de calcul / cahiers de laboratoire, enregistrements assurant la traçabilité et l'authenticité / intégrité des données en place et mises en œuvre • Procédures de publication des résultats des tests / rapports d'analyse et de la certification en place et mises en œuvre • Système garantissant la disponibilité de l'intégralité nécessaire des normes de référence, des réactifs, des solvants et des milieux de culture à la qualité requise en place et mis en œuvre • Procédures, enregistrements et registres pour la manipulation des réactifs / solvants, milieux de culture, y compris qualité requise, identification des fournisseurs, réception, identification / étiquetage, stockage, date d'expiration, délivrance, utilisation, formules maîtresses pour la préparation des réactifs et des milieux de culture, procédures de normalisation et essais de conformité, le cas échéant, en place et mis en œuvre • Procédures documentées, enregistrements et journaux pour la manipulation des normes de référence chimiques en place et mis en œuvre

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • Élaboration et mise en œuvre de procédures documentées pour la préparation et l'utilisation des normes de travail et des référence internes aux produits chimiques, y compris des détails sur la substance de référence, la préparation/standardisation, les (ré) tests et la (ré) standardisation, l'étiquetage, le stockage, la délivrance, l'utilisation et la durée de l'utilisation • Développement et mise en œuvre de procédures de traitement des résultats hors spécification (OOS) et hors tendance (OOT), s'occupant d'une approche graduelle composée des analyses de laboratoire initiales suivies des investigations approfondies ainsi que des contrôles d'hypothèses et du nombre et de la justification de nouveaux tests et d'un nouveau échantillonnage • Développement et mise en œuvre de documents définissant les spécifications et les procédures de test pour toutes les matières premières, les matériaux d'emballage, les produits intermédiaires, les produits en vrac et les produits finis • Développement et mise en œuvre de programmes d'essais de stabilité conformes aux exigences de l'OMS/ICH • Développement et mise en œuvre d'un système d'échantillonnage, de stockage, de manipulation et d'inspection des échantillons de rétention • Définition et mise en œuvre de procédures appropriées d'habillage et de sécurité pour la protection de l'opérateur et de l'environnement et pour éviter toute contamination des échantillons • Développement et mise en œuvre de procédures de traitement des déchets 	<ul style="list-style-type: none"> • Procédures documentées, enregistrements et journaux pour la manipulation des produits chimiques de référence et des normes de travail internes en place et mis en œuvre • Procédures pour les résultats hors spécification (OOS) et les résultats hors tendance (OOT) en place et mises en œuvre • Documents définissant les spécifications et les procédures de test pour toutes les matières premières, les matériaux d'emballage, les produits intermédiaires, les produits en vrac et les produits finis en place et mis en œuvre • Programmes de stabilité en place et mis en œuvre conformément aux exigences de l'OMS/ICH • Système d'échantillonnage, de manipulation, de stockage et d'inspection des échantillons de rétention en place et mis en œuvre • Procédures d'habillage et de sécurité appropriées en place et mises en œuvre • Procédures de traitement des déchets en place et mises en œuvre

-
- * La détermination de l'aptitude des sous-traitants, fournisseurs et personnel de support inclut l'évaluation de leur statut légal et de leurs compétences.
 - ** Les eaux d'égout, les déchets et autres déchets (solides, liquides ou sous-produits gazeux provenant de la fabrication) dans les bâtiments et dans les environs immédiats doivent être éliminés de manière sûre, rapide et hygiénique. Les conteneurs et / ou les tuyaux pour déchets doivent être clairement identifiés (repris de l'ICH Q7). De plus, le traitement de tous les déchets doit être conforme aux exigences nationales.



Organisation des Nations Unies pour le Développement Industriel
Centre international de Vienne · BP 300
1400 Vienne · Autriche
www.unido.org



Organisation Ouest Africaine de la Santé
01 BP 153 · Bobo-Dioulasso 01 · Burkina Faso
www.wahooas.org