



FEUILLE DE ROUTE BPF DU **NIGER**

**Etablir une industrie de production pharmaceutique
en conformité avec des normes BPF
reconnues internationalement**

Elaborée dans le cadre d'une initiative régionale de la CEDEAO





FEUILLE DE ROUTE BPF DU NIGER

**Etablir une industrie de production pharmaceutique
en conformité avec des normes BPF reconnues
internationalement**

2019



REMERCIEMENTS

Le présent document a été préparé par Wilko von Klüchtzner (Expert associé en développement industriel) sur la base d'une méthodologie élaborée par Kay Weyer, sous la direction générale d'Alastair West (Coordonnateur de l'ONUDI chargé du Plan de Fabrication Pharmaceutique pour l'Afrique) et avec la participation d'Assane Coulibaly (Coordonnateur régional du projet) et Martin Nicholson (Expert dans le secteur pharmaceutique).

L'élaboration de ce document s'est déroulée en étroite coopération avec l'Organisation Ouest-Africaine de la Santé (OOAS), représentée par Carlos Brito et Sybil Ossei Agyeman Yeboah. Le Ministère de la Santé Publique, en particulier Mariama Sambo, point focal national du projet désigné par le Ministre, a apporté des informations et repères précieux.

Le document s'occupe de dimensions techniques faisant partie de la collaboration en cours entre l'OOAS et l'ONUDI en vue de l'élaboration d'une stratégie régionale pour le développement de l'industrie pharmaceutique en Afrique de l'Ouest. La phase actuelle du programme est financée par l'OOAS.



Ce document a été produit sans 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'Organisation des Nations Unies pour le développement industriel (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 la commodité statistique 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, données statistiques et 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 un accusé de réception est demandé.

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION	1
1.1	Production locale de médicaments et recherche d'une qualité supérieure - avantages sanitaires et économiques	1
1.2	Initiative régionale de l'OOAS pour développer le secteur de production pharmaceutique local	2
1.3	Feuille de route BPF du Niger – contexte national	3
1.4	Objet de ce document	3
1.5	Portée.....	4
2	CADRE REGIONAL DES FEUILLES DE ROUTE BPF DE LA CEDEAO.....	5
2.1	Cadre régional.....	5
2.2	Relation entre le cadre régional et la feuille de route nationale du Niger	9
3	RESULTATS	11
3.1	Pertinence des résultats – implications aux niveaux régional et national	11
3.2	Aperçu des résultats d'évaluation régionaux	11
3.3	Résultats d'évaluation au Niger	13
4	LA FEUILLE DE ROUTE NATIONALE DU NIGER	15
4.1	Vue d'ensemble pour la construction d'une installation pharmaceutique répondant aux normes	15
4.1.1	Phase I : Lancement du projet	15
4.1.2	Phase II : Planification	19
4.1.3	Phase III : Livraison du projet.....	20
5	FACILITATION DE LA CONSTRUCTION DE NOUVELLES INSTALLATIONS EN ACCORD AVEC LES NORMES PHARMACEUTIQUES : AUTRES CONSIDERATIONS STRATEGIQUES.....	25
5.1	Composants stratégiques susceptibles d'être nécessaires pour la mise en œuvre de la feuille de route au niveau national.....	25
5.2	Programme complet proposé pour le développement de l'industrie pharmaceutique régionale	27

6	CONCLUSIONS	29
	ANNEXE : APPROCHE ET METHODOLOGIE DES EVALUATIONS BPF	31

LISTE DES ABREVIATIONS

ACD	Air comprimé déshumidifié
ADPIC	Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA	Corrections et plans de mesures correctives
CEDEAO	Communauté Économique des États de l’Afrique de l’Ouest
CVC	Chauffage, ventilation et climatisation
DBO	Base de conception
FAT	Tests d'acceptation en usine
NAFDAC	National Agency for Food and Drug Administration and Control (Nigéria)
NEPAD	Nouveau Partenariat pour le Développement de l’Afrique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONUDI	Organisation des Nations Unies pour le Développement Industriel
ONUSIDA	Programme commun des Nations Unies pour HIV et SIDA
OOAS	Organisation Ouest-Africaine de la Santé
OOS	Hors spécification
OOT	Hors tendance
PFPA	Plan de Fabrication Pharmaceutique pour l’Afrique
PIC/S	Schéma de coopération en matière d’inspection pharmaceutique
POS	Procédure opérationnelle standard
PPF	Produits Pharmaceutiques Finis
PPL	Production Pharmaceutique Locale
PPRC	Plan Pharmaceutique Régional de la CEDEAO
QI	Qualification d’installation
QO	Qualification opérationnelle
QP	Qualification de performance
RFI	Demande d’information
RFP	Demande de proposition
SAT	Tests d'acceptation du site
SGQ	Système de Gestion de la Qualité
TRS	Série de Rapports Techniques

UA	Union Africaine
URS	Spécifications des utilisateurs
VMP	Plan maître de validation

1 INTRODUCTION

Ceci est un document technique au niveau national. Il fournit une approche permettant une production pharmaceutique conforme aux normes internationales en matière de bonnes pratiques de fabrication (BPF), en particulier les BPF définies par l'OMS.

A l'exception d'une installation qui n'a pas fait objet des évaluations techniques conduites dans le cadre de ce projet car ses activités étaient suspendues en ce temps-là, le Niger n'a pas de producteurs pharmaceutiques sur son territoire. Le but de ce document est donc de procurer des directives indiquant les principes suivant lesquels une production devra être établie et mise en œuvre.

Ce document fait partie d'un projet régional qui englobe l'adoption de normes plus strictes en matière de BPF pour l'industrie pharmaceutique dans la CEDEAO. Ce travail régional, connu sous le nom de Projet cadre des feuilles de route BPF de la CEDEAO, est conçu pour fournir une base technique pour la mise à niveau des normes de production pharmaceutique pouvant être appliquée dans la pratique et présente une approche pragmatique de la dynamique présente dans le secteur pharmaceutique en Afrique de l'Ouest.

Cette feuille de route nationale comprend un résumé du projet de cadre régional et fournit notamment une base pour l'établissement de nouveaux fabricants afin qu'ils soient alignés sur ce cadre validé par la CEDEAO et qu'ils fonctionnent selon les normes BPF reconnues au niveau international dès leur mise en service.

1.1 Production locale de médicaments et recherche d'une qualité supérieure - avantages sanitaires et économiques

Les systèmes de soins de santé dans les pays d'Afrique de l'Ouest sont confrontés à des défis importants qui ont un impact négatif sur l'accès à des soins de qualité abordables. Parmi ces défis, on peut citer les suivants :

- Fardeau élevé de maladies infectieuses ;
- Fardeau croissant de maladies chroniques et non transmissibles ;
- L'évolution du contexte économique et de la dynamique de l'industrie pharmaceutique ;
- Pénurie de ressources humaines nécessaires ;
- Infrastructure de distribution inadéquate ;
- Sous-financement chronique des soins de santé ;
- Accès limité aux médicaments essentiels.

Dans ce contexte, des efforts concertés sont déployés dans l'Afrique de l'Ouest et dans tout le continent africain pour développer et améliorer la capacité de fabrication locale de médicaments et

de vaccins essentiels, permettant ainsi une production accrue de produits de haute qualité. En termes simples, cela vise à produire les résultats suivants :

- Meilleur accès à des médicaments sûrs, efficaces et abordables, de qualité garantie ;
- Établir un approvisionnement durable en médicaments essentiels qui réduirait la dépendance vis-à-vis des importations dans la région, ce qui devrait notamment renforcer la sécurité d'approvisionnement.

Les deux principaux impacts globaux sont les suivants :

1. Amélioration des résultats en matière de santé publique ;
2. Développement industriel et économique.

1.2 Initiative régionale de l'OOAS pour développer le secteur de production pharmaceutique local

L'établissement d'une industrie de fabrication pharmaceutique forte en Afrique a été un objectif prioritaire sur le continent au cours de la dernière décennie et le Plan de fabrication pharmaceutique pour l'Afrique (PFPA), approuvé par le Sommet de l'Union africaine en 2007, énonce clairement l'ambition de renforcer ce secteur afin d'apporter des avantages en matière de santé publique et de développement économique. En solidarité avec une telle initiative, l'Organisation ouest-africaine de la santé (OOAS) a signé et adopté lors de la 14e réunion ordinaire de l'Assemblée des ministres de la santé (Cap-Vert, avril 2013) la Charte de la CEDEAO sur le partenariat public-privé pour la production pharmaceutique locale de médicaments essentiels. Celui-ci a été adopté la même année lors de la 43e session ordinaire de la Conférence des chefs d'État et de gouvernement de la CEDEAO à Abuja, au Nigéria.

Cela a conduit à l'élaboration du Plan Pharmaceutique Régional de la CEDEAO (PPRC) 2014-2020 avec les contributions de la Commission de la CEDEAO, des États membres de la CEDEAO et de nombreuses parties prenantes et partenaires, notamment l'ONUSIDA, l'ONUDI, l'OMS et le NEPAD. Le PPRC met en évidence l'un des objectifs clés de l'amélioration de la fabrication dans la région afin d'atteindre des normes de production reconnues sur le plan international.

Le développement de l'industrie pharmaceutique nécessite des interventions coordonnées sur plusieurs fronts. La CEDEAO et l'OOAS ont réalisé des progrès significatifs, par exemple en établissant le tarif extérieur commun des intrants pharmaceutiques et des produits finis, en progressant dans l'harmonisation de la réglementation des médicaments et en renforçant les laboratoires de contrôle de qualité. Des progrès ont également été accomplis dans l'élaboration de politiques et de directives permettant de tirer parti des éléments de flexibilité de l'Accord sur les ADPIC et des mesures visant à lutter contre le commerce de médicaments contrefaits et illicites dans la région de la CEDEAO.

À l'avenir, la CEDEAO et l'OOAS chercheront à prendre en compte d'autres facteurs essentiels pour permettre aux entreprises de la région de mettre à niveau leurs normes et / ou de les maintenir. L'initiative de feuille de route BPF, aux niveaux régional et national, fournit un cadre commun et les détails techniques concernant ces normes. Ceci fournit la base pour un accord régional sur les délais

qui devraient être établis pour que les fabricants atteignent les étapes intermédiaires et se conforment finalement aux normes internationalement reconnues, ce qui sera nécessaire comme condition préalable aux licences de fabrication dans la région CEDEAO.

1.3 Feuille de route BPF du Niger – contexte national

Le Niger dépend fortement des importations pour satisfaire sa demande en médicaments. Le secteur pharmaceutique du pays comprend une entreprise publique située à Niamey. L'installation comprend les quatre unités suivantes mises en place entre 1972 et 1989 mais hors service pendant la phase des évaluations techniques conduites au cours de ce projet :

- Formes pharmaceutiques liquides (sirops et produits parentéraux à large volume),
- Formes pharmaceutiques solides (comprimés),
- Sels de réhydratation orale,
- Préparations galéniques.

Le plan national de développement de la santé mis à jour pour la période 2018-2020 propose une stratégie de restructuration de l'entreprise. Sur la base d'une étude de faisabilité commanditée par le gouvernement, il est donc envisagé de construire une nouvelle installation dans une zone industrielle mais un partenariat public-privé visé à cette fin n'a pas encore pu être réalisé car un partenaire approprié reste à être identifié. Le site existant, en revanche, n'est désormais prévu que pour la fabrication de produits antiseptiques à usage externe et la possibilité d'externalisation de production est sérieusement envisagée pour les solutés injectables et les sirops pédiatriques, en attendant la réalisation du nouveau projet.

La Direction de la Pharmacie remplit la fonction de réglementation, à l'exception notable des audits d'entreprise réalisés par l'Inspection Générale des Services. Les deux entités font partie du Ministère de la Santé Publique. La politique pharmaceutique nationale est en cours de mise à jour et fera référence à l'industrie pharmaceutique du pays.

Il est généralement admis parmi les parties prenantes que des ressources considérables seront nécessaires pour développer et maintenir des capacités de production pharmaceutique de haute qualité et économiquement viables au Niger. L'appui nécessaire dans ce contexte devrait en particulier être abordé dans le cadre du programme à long terme proposé par l'ONUDI pour renforcer l'industrie pharmaceutique dans la région de la CEDEAO.

1.4 Objet de ce document

Cette feuille de route des BPF est un document technique destiné aux principales parties prenantes au niveau national, notamment le ministère de la Santé publique et celui de l'Industrie ainsi que d'autres ministères et acteurs pertinents.

À défaut des capacités de fabrication pharmaceutique en activité lors des évaluations techniques conduites dans le cadre de ce projet régional, la feuille de route du Niger décrit les considérations

devant être prises en ligne de compte pour que toute nouvelle production pharmaceutique établie dans le pays soit conforme aux normes des BPF internationalement reconnues avant de recevoir sa licence de production.

Les BPF de l'OMS fournissent une norme unifiée basée sur les principes et pratiques convenus par les principales agences de réglementation du monde et sont donc largement acceptées à l'échelle internationale. Elles ont été reconnues comme le standard requis et souhaitable à appliquer à l'ensemble de la fabrication pharmaceutique en Afrique de l'Ouest. Il est également important de noter que de nombreux fabricants de produits pharmaceutiques de la région de la CEDEAO s'efforcent déjà de se conformer aux BPF de l'OMS, puisque cela fait partie des exigences relatives à la pré-qualification de leurs produits par l'OMS.

Ce document est destiné à servir de guide de référence ; il couvre les aspects des BPF et les aspects connexes de développement des sociétés pharmaceutiques qui doivent être abordés afin d'arriver à devenir conforme aux exigences BPF du site (BPF liées aux installations) et des SGQ (systèmes de gestion de la qualité). Ce document est conforme au cadre régional des feuilles de route BPF de la CEDEAO, et doit être lu et utilisé conjointement avec les directives BPF respectives de l'OMS, disponibles sur le site internet de l'OMS (www.who.int).

1.5 Portée

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

La portée comprend :

- Les fabricants de produits pharmaceutiques finis à usage humain (PPF) qui fabriquent des
 - Médicaments contenant des principes actifs de petites tailles moléculaires,
 - Formes galéniques stériles et non stériles.

La portée exclut :

- Les fabricants de produits pharmaceutiques finis à usage humain, destinés à la fabrication de médicaments contenant des principes actifs de grande taille moléculaire, tels que les produits biopharmaceutiques ;
- Fabricants de produits pharmaceutiques finis à usage vétérinaire ;
- Les fabricants de produits 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.

2 CADRE REGIONAL DES FEUILLES DE ROUTE BPF DE LA CEDEAO

Cette section fournit une brève introduction et un aperçu du cadre régional des feuilles de route BPF de la CEDEAO. Pour plus d'informations, le document associé « Cadre régional des feuilles de route BPF pour l'industrie de fabrication pharmaceutique dans la CEDEAO » peut être consulté. Le cadre régional est pertinent pour la feuille de route de chaque pays étant donné que ces approches au niveau national pour le développement et / ou la modernisation du secteur pharmaceutique local sont toutes cohérentes avec le cadre régional et adhèrent donc à une approche commune. La relation entre les initiatives aux niveaux national et régional est discutée à la fin de cette section.

2.1 Cadre régional

Contour du cadre

L'Organisation Ouest Africaine de la Santé (WAHO) 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, qui produirait et fournirait des médicaments sûrs et de bonne qualité, à l'intention des marchés national, régional et international* ».

L'OOAS collabore avec l'ONUDI depuis 2017 pour développer un cadre régional de feuille de route des BPF pour l'industrie de fabrication pharmaceutique de la CEDEAO afin de se conformer aux normes BPF reconnues à l'échelle internationale. En résumé, le travail a été qualifié de « projet de cadre régional des feuilles de route BPF de la CEDEAO ». Cette approche fournit un cadre global qui a été développé en utilisant des données de tous les pays et en vertu duquel des approches techniques au niveau national permettant aux entreprises de se rapprocher et de se conformer aux normes BPF reconnues internationalement ont été développées. Celles-ci sont cohérentes avec les paramètres généraux établis par le cadre. Grâce à l'alignement de toutes les feuilles de route au niveau national sur une approche validée à l'unanimité, les normes internationales peuvent finalement être respectées et les risques pendant la transition peuvent être atténués de sorte que de plus en plus de produits (soumis à des processus de développement et d'homologation rigoureux) garantissent la qualité et l'efficacité.

Un cadre pour la région est nécessaire étant donné que la défragmentation du marché régional sera bénéfique pour tous. Un élément essentiel à cette fin est qu'un ensemble commun de normes soit appliqué. Cependant, la situation en 2018 en ce qui concerne les fabricants de la région de la CEDEAO est extrêmement hétérogène, tant entre pays qu'à l'intérieur des pays. Le Nigeria compte bien plus de 100 fabricants au Nigéria, tandis qu'au moins 25 fabricants sont actifs au Ghana, alors que d'autres en ont 4 ou moins et que certains n'ont pas de fabricants de produits pharmaceutiques

du tout. Au sein des pays, les normes de production varient considérablement, comme démontré par 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 pour que les fabricants 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 à moyen terme, le risque que des fabricants possédant une licence de production mettent 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 fabrication.

Évaluations de base de la conformité des entreprises aux BPF

Les évaluations de base ont été menées dans la région, dans tous les pays où la fabrication est industrielle, et sont résumées à la section 4 du présent document.

Afin de garantir la comparabilité entre les évaluations, les 17 éléments de qualité clés identifiés dans les BPF de l'OMS ont été subdivisés en sous-sections pour servir de base à la réalisation des 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 le risque de conformité.

Afin d'obtenir une classification 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 est réservée aux fabricants représentant 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. Les fabricants notés C présentent un risque élevé, ne sont pas conformes aux BPF de l'OMS et l'ampleur des carences pose un risque important pour la sécurité de la production.

Aperçus des évaluations pour la conception du cadre

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

- Fournit une méthodologie cohérente pour la catégorisation du niveau de conformité aux BPF ;

- Fournit des orientations techniques détaillées et des objectifs pour tous les sous-composants des 17 éléments de qualité clés (en particulier étant donné que les carences varient selon les pays et les entreprises et que, par conséquent, le cadre adapté à la situation spécifique requiert effectivement un tel document) ;
- Utilise une approche en deux étapes, basée sur le risque, pour la mise à niveau des fabricants existants avec des délais établis pour permettre aux entreprises d'obtenir 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) ;
- Comprend un accord selon lequel tous les nouveaux fabricants doivent être conformes aux BPF avant de recevoir une licence de fabrication ;
- Inclut des mesures visant à atténuer les risques lors de la transition vers la conformité aux normes BPF de l'OMS.

En outre, le cadre reconnaît que tous les fabricants ne commencent pas au même point et qu'il serait utile d'aider les entreprises plus avancées à se conformer aux normes internationales à court terme, car cela pourrait leur permettre d'accéder plus rapidement aux marchés internationaux financés par des donateurs.

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 encore été évaluées et n'ont pas développé de CAPA dans le cadre de ce processus, car la taille de l'industrie nécessitait l'adoption d'une méthode d'échantillonnage pour cette phase initiale. Les moyens spécifiques de remédier à cette situation sont décrits dans la feuille de route nationale du pays.

Le développement et la mise en œuvre de 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 certaines catégories de produits et certains types de produits. Lors de la mise en œuvre de la feuille de route, les États membres et leurs partenaires de développement pourraient envisager d'utiliser l'évaluation de la conformité aux BPF à tout moment afin de déterminer quels produits devraient être réservés aux fabricants à faible risque. Cependant, la mise en œuvre d'une telle approche nécessite à la fois des évaluations hautement techniques des catégories de produits et des produits individuels, ainsi que des considérations rigoureuses sur les conséquences possibles de telles actions.

Principales caractéristiques du cadre

Le cadre comprend des outils et des conseils, ainsi qu'un calendrier échelonné des risques pour la mise à niveau des normes. 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 de qualité clés 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 de qualité clés 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 par des négociations régionales dès le début de la phase de mise en œuvre.)
2. Approche fondée sur les risques, qui s'attaque en premier aux faiblesses techniques qui posent le plus grand risque pour la sécurité.
3. Mesures visant à atténuer les risques liés à la production lors de la transition vers les normes BPF de l'OMS.
4. L'exigence selon laquelle toutes les nouvelles installations sont conformes aux normes BPF de l'OMS avant d'être autorisées à produire.

Principaux avantages de l'approche

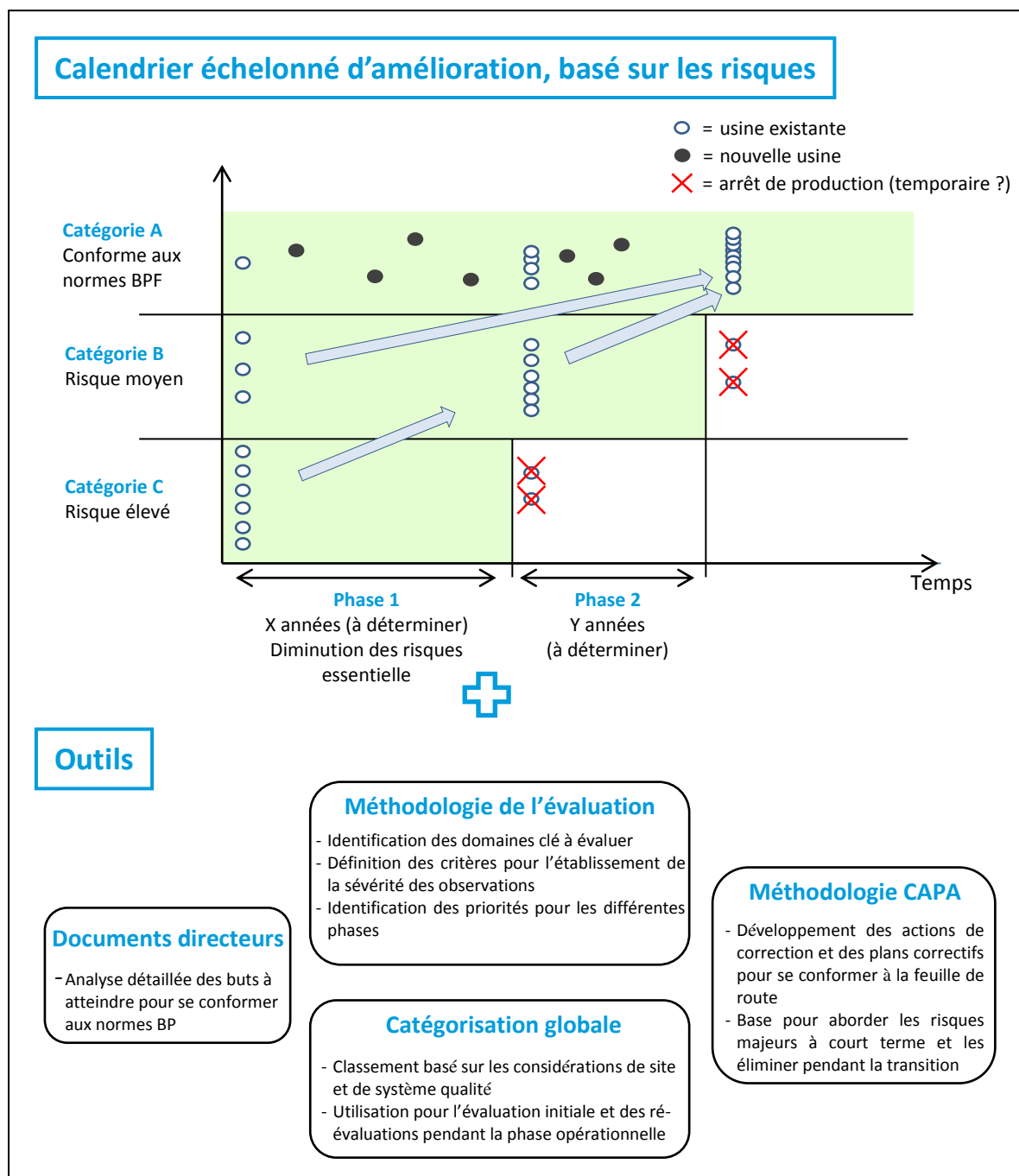
En utilisant ce cadre et les feuilles de route des BPF nationales associées, conjointement avec un plan de mise en œuvre complet :

- Les industries de la région peuvent suivre une approche unifiée pour moderniser et atteindre les BPF de l'OMS ;
- Toutes les nouvelles entreprises de fabrication respecteront les normes internationalement reconnues dès le début des opérations, évitant ainsi le processus coûteux et long de mise à niveau ;
- Les entreprises plus avancées peuvent atteindre des normes internationalement reconnues 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 conforment aux normes internationalement reconnues.

Validation du cadre

Ce cadre régional de feuille de route pour les BPF à l'intention des États membres de la CEDEAO a été validé en décembre 2018 lors du troisième atelier régional tenu à Abidjan, en Côte d'Ivoire avec comme participants l'OOAS, l'ONUDI, les membres du groupe de travail du PPRC, des régulateurs de tous les pays membres de la CFDEAO, des représentants de l'industrie de tous les pays producteurs et des partenaires locaux. La réunion était présidée par le président de l'Association des Fabricants Pharmaceutiques Ouest-Africains.

Figure 1 : Représentation schématique des composants clés du cadre régional de la feuille de route des BPF.



2.2 Relation entre le cadre régional et la feuille de route nationale du Niger

Le cadre régional est un document de référence technique qui définit pour la CEDEAO une approche commune permettant de développer l'industrie de production pharmaceutique en conformité avec des normes internationalement reconnues, tout en se prêtant à être adaptée aux besoins spécifiques de chaque État membre. Bien que le Niger n'ait pas eu de production pharmaceutique active au moment des évaluations de base, cette feuille de route nationale est en accord avec le

cadre en ce sens qu'une des composantes du document régional stipule que toute nouvelle installation de fabrication pharmaceutique dans la région devra être conforme aux normes BPF reconnues sur le plan international avant d'être autorisée à produire commercialement.

La section 4 de ce document décrit les éléments de conduite pour assurer que les nouvelles unités de production correspondent à ces normes avant d'obtenir leur autorisation de production. A titre informatif l'annexe de ce document contient de surcroit la méthodologie employée pour évaluer les installations de production pharmaceutique déjà en place dans d'autres pays de la région. Pour autant que le site désaffecté de fabrication pharmaceutique existant au Niger reprenne ses opérations, la méthodologie décrite dans l'annexe devrait être appliquée pour développer une approche progressive, basée sur les risques, permettant à l'entreprise de se conformer aux normes BPF reconnues internationalement. De telles démarches adoptées pour revitaliser les activités de production pharmaceutique en conformité avec les normes BPF internationalement reconnues, y compris aussi la construction d'une nouvelle installation, pourraient être facilitées dans le cadre du programme holistique qui a été proposé pour développer l'industrie pharmaceutique de la CEDEAO durant les prochaines années.

3 RESULTATS

Cette section décrit les résultats des évaluations des fabricants de produits pharmaceutiques dans les États membres de la CEDEAO. Elle présente certaines des conclusions plus générales au niveau régional et traite également de celles faites au niveau national.

3.1 Pertinence des résultats – implications aux niveaux régional et national

Les États membres de la CEDEAO peuvent être divisés en 2 catégories suivant qu'ils ont ou non des installations pharmaceutiques en activité.

Il est important de reconnaître le fait qu'indépendamment d'avoir ou non une expertise de production et des installations, chaque membre de la CEDEAO bénéficie du fait d'avoir une forte capacité régionale pharmaceutique opérant en conformité avec des standards internationaux de BPF.

Partant de cela, et bien que les conclusions tirées de l'évaluation des installations puissent paraître être de faible intérêt dans les pays ne produisant pas, elles sont importantes pour plusieurs raisons :

- Les résultats constituent un élément clé de la conception de la feuille de route régionale et ont donc un impact sur les initiatives prises au niveau national.
- Un pays non-producteur pour l'instant peut vouloir se doter d'une capacité de production. Les résultats des évaluations peuvent alors être intéressants car les carences observées et les problèmes à surmonter dans d'autres pays de la CEDEAO pourraient être similaires ici, et donc, la connaissance de problèmes communs et des défis dans la région peuvent permettre aux nouveaux entrants de se focaliser sur certains aspects de leur installation et minimiser les risques encourus.
- Étant donné que tous les États membres de la CEDEAO peuvent potentiellement tirer parti de l'approvisionnement accru en médicaments de qualité garantis fabriqués dans la région, l'état actuel du secteur est pertinent.

3.2 Aperçu des résultats d'évaluation régionaux

Au total (y compris les évaluations menées au Ghana), 67 fabricants de produits pharmaceutiques finis ont été visités conjointement par des inspecteurs locaux et des experts de l'ONUDI, dont 64 ont été pleinement évalués en termes de conformité aux normes BPF reconnues sur le plan international. Les trois fabricants restants (un au Ghana, un au Nigéria et un au Togo) n'ont pas pu faire l'objet d'une évaluation complète car ils n'étaient pas opérationnels au moment de la visite sur site et ont donc dû être exclus des analyses ultérieures.

Le tableau 1 présente une ventilation des fabricants évalués par pays. Dans chacun des pays énumérés à l'exception du Ghana et du Nigeria, tous les fabricants de produits pharmaceutiques en

activité à l'époque ont été inclus dans les évaluations. En revanche, 11 des 37 fabricants ghanéens n'ont pas été visités au début de la mise en œuvre de la feuille de route nationale sur les BPF conformément aux instructions de la FDA, tandis qu'au Nigéria, les évaluations ont été limitées à un échantillon de 25 sites de production sur plus de 180 fabricants de médicaments existant dans le pays afin d'assurer une approche efficace du développement du cadre et de la feuille de route. La sélection de la société a été effectuée en consultation avec le NAFDAC afin de garantir la représentation des différents niveaux de conformité aux BPF, de plusieurs zones géopolitiques, de la production de différentes formes posologiques (y compris des produits stériles) et de la fabrication de médicaments jugés essentiels pour le marché nigérian.

Tableau 1 : Nombre de fabricants pharmaceutiques en activité évalués.

Pays	Nombre de fabricants
Benin	1
Cabo Verde	1
Cote d'Ivoire	4
Guinea	1
Ghana	26*
Mali	2
Nigeria	25**
Senegal	2
Togo	2
* Auparavant évalué pendant la mise en œuvre initiale de la feuille de route BPF au Ghana élaborée dans le cadre d'un autre projet précédent de l'ONUDI	
** Échantillon sélectif	

Les résultats montrent que la majorité des entreprises sont actuellement notées C avec une minorité substantielle classée dans la catégorie B et une faible proportion dans la catégorie A. Dans plus de 50% des cas, les notations globales du site et du système de gestion de la qualité ont été différentes valeurs pour les deux critères montrant une divergence statistiquement significative¹. Bien que la différence pour une paire de notations ne dépasse pas une valeur absolue de 1, sa médiane est statistiquement significative², les notations globales du site dépassant celles du SGQ. Par conséquent, lorsque les notations de site et de SGQ ne sont pas égales, la classification globale de la société est beaucoup plus souvent déterminée de manière défavorable par les principaux défis techniques liés au site que par ses homologues associés au SGQ. Cette observation est également corroborée par la conclusion selon laquelle la corrélation de rang statistiquement significative³, qui devrait exister entre les notations respectives du site et du SGQ, d'une part, et la classification de la

¹ Test d'homogénéité marginale d'échantillons associés ($p < 0.01$)

² Test de signe d'échantillons associés et test de Wilcoxon ($p < 0.01$)

³ $p < 0.01$

société résultante, d'autre part, montre une magnitude beaucoup plus grande relative à la notation du site⁴ que relative à celle du SGQ⁵.

Bien que les lacunes en matière de conformité aux BPF observées d'une entreprise à l'autre et d'un pays à l'autre varient en termes de degré et d'éléments de qualité clés spécifiques concernés, un certain nombre de points communs régionaux ont été identifiés en ce qui concerne les principaux défis techniques à résoudre. Celles-ci sont énumérées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Points communs entre les principaux défis techniques observés dans la région.

Observations liées au :	
Site	SGQ
<ul style="list-style-type: none"> • Locaux (par exemple, pas de zonage hygiénique, pas de séparation des bêta-lactames des autres lignes de production) • Utilités ayant un impact direct sur la qualité du produit, c'est-à-dire insuffisances dans : <ul style="list-style-type: none"> - Systèmes d'eau - Systèmes de traitement d'air - Systèmes d'air comprimé 	<ul style="list-style-type: none"> • Qualification et validation (par exemple, aucune qualification d'équipement, aucune validation de nettoyage, [re] validation insuffisante d'équipements critiques) • Pratiques de production (par exemple, pas de contrôle environnemental, pas de temps de stockage définis et / ou validés pour les différentes étapes de la production, pas de journal de bord, manipulation incorrecte des fûts vides, vérification insuffisante des balances, procédures de pesage inadéquates, traitement incorrect des poinçons et matrices) • Pratiques de contrôle de la qualité (par exemple, aucune étude de stabilité ou conditions de stabilité inadéquates, aucune méthode de vérification ou de validation, rétention insuffisante des échantillons, aucune détermination de la biocharge)

3.3 Résultats d'évaluation au Niger

Les opérations sur l'unique site de fabrication de produits pharmaceutiques au Niger étaient en suspens pendant la phase d'évaluation du projet. En tant que tel, une visite sur site visant à évaluer le respect des normes de production reconnues sur le plan international s'est avérée impossible et, par conséquent, aucun résultat d'évaluation n'a été généré.

⁴ Coefficients

- Tau_b de Kendall : 0.917
- Rho de Spearman : 0.935

⁵ Coefficients

- Tau_b de Kendall : 0.496
- Rho de Spearman : 0.502

4 LA FEUILLE DE ROUTE NATIONALE DU NIGER

Cette section détaille l'approche stratégique pour la construction d'une usine en ligne avec les normes BPF. Les éléments en proviennent du document Gestion de projet pour l'industrie pharmaceutique, un manuel de Bonnes Pratiques publié en 2011 par la Société Internationale d'Ingénierie Pharmaceutique (SIIP).

4.1 Vue d'ensemble pour la construction d'une installation pharmaceutique répondant aux normes

Le processus de conception et de construction d'un projet en champ vert pour une usine conforme aux BPF destinée à la fabrication de produits pharmaceutiques finis peut être divisé en trois phases principales, qui peuvent être divisées en six étapes, à savoir :

PREMIÈRE PHASE : Lancement du projet

- **ÉTAPE 1** : Faisabilité
- **ÉTAPE 2** : Développement conceptuel

SECONDE PHASE : Planification

- **ÉTAPE 3** : Planification de la livraison du projet

TROISIÈME PHASE : Livraison du projet

- **ÉTAPE 4** : Conception
- **ÉTAPE 5** : Mise en œuvre
- **ÉTAPE 6** : Clôture

En pratique, les phases et les étapes se chevauchent, en particulier pour les étapes 3, 4 et 5.

4.1.1 Phase I : Lancement du projet

Étape 1 : Évaluation de la faisabilité du projet

Au cours de la phase de faisabilité du projet, la viabilité du projet est évaluée. Par conséquent, une fois le projet identifié, des études de faisabilité sont menées. Les facteurs évalués au cours de ces études incluent généralement des aspects tels que :

- Aspects de gestion :
 - Alignement sur la stratégie globale de l'entreprise
 - Évaluation de la capacité actuelle de la société à réaliser les projets
 - Identification de ressources supplémentaires à acquérir
 - Durée estimée du projet
- Analyse de marché :
 - Pays ciblés pour lesquels des produits sont fabriqués
 - Besoins du marché
 - Système de prix du marché

- Taille du marché
- Aspects techniques :
 - Disponibilité / adéquation des terres / zones pour la fabrication
 - Disponibilité de l'infrastructure
 - Disponibilité / exigences pour les services publics
 - Disponibilité / exigences pour la gestion des déchets
 - Classes de produits ciblés (par exemple, si toxiques, sensibilisants, mutagènes, bêta-lactames, sensibles à la lumière, à la température et / ou à l'humidité, stériles / non stériles, formes posologiques) et exigences techniques en résultant
 - Capacité de production ciblée (nombre annuel de comprimés, volumes, emballages, etc.) et environnement de fabrication pour les classes de produits ciblées
 - Les opérations planifiées à effectuer sur le site, y compris la prise en compte de l'utilisation de technologies non standard, par ex. extrusion à l'état fondu
- Activités de développement de produits à exécuter sur le site (site de fabrication «pur» ou R & D / mise à l'échelle plus fabrication)
 - Identification des ressources requises (y compris les matériaux, l'équipement, les ressources humaines) et leur disponibilité
- Aspects réglementaires et juridiques :
 - Licences requises et échéances des licences
 - Exigences réglementaires / de licence pour les pays ciblés à fournir
 - Identification des organismes de réglementation / juridiques à contacter
- Aspects financiers :
 - Investissements requis par rapport aux ressources financières disponibles
 - Ressources financières disponibles
 - Estimation des coûts de fonctionnement
 - Durée des retours financiers
 - Disponibilité d'incitations telles que l'exonération fiscale ou la protection du marché

En prenant en compte les résultats des études de faisabilité, il faut d'abord décider si, sur la base des informations fournies, le projet est jugé viable et, en second lieu, si l'entreprise est disposée à s'engager pour les ressources requises. Si le projet est jugé viable et que l'entreprise est prête à s'engager pour les ressources requises, le projet entre dans la phase suivante. Sinon, le projet devrait être modifié ou même éventuellement reporté ou annulé.

Les principaux aspects du projet sont résumés dans une «charte de projet» qui englobe des facteurs tels que la portée, les limites financières, les critères de réussite, les principaux risques, les contraintes, les avantages commerciaux, les membres clés de l'équipe de projet et les jalons, en vigueur. Cette «charte de projet» est généralement accompagnée d'un calendrier préliminaire du projet.

Étape 2 : Développement conceptuel

Dans le cas où le projet a été jugé viable, le développement conceptuel du projet est effectué à la prochaine étape. Le but de cette étape est d'identifier les options les plus appropriées pour la mise

en œuvre du projet avant de poursuivre sa progression vers la phase de planification. À partir de cette étape, le projet est généralement piloté par le chef de projet.

Les options évaluées au cours de cette étape comprennent :

- Approches d'impartition par opposition aux opérations internes
- Sites de fabrication
- Alternatives techniques / de construction, par exemple installations à un étage par rapport aux installations à plusieurs étages
- Concepts d'automatisation
- Flux de personnel et de matériel / produits, échantillons, déchets les plus économiques
- Stratégies pour séparer les zones BPF des zones non classées
- Séparation des activités de maintenance des zones BPF
- (Modification d'un site existant par rapport à la construction d'un nouveau site non applicable en l'absence d'usine de fabrication antérieure)
- Alternatives dans la conception
- Exigences pour les matériaux de construction
- Simplification des processus
- Stratégies de remplacement de l'équipement en cas de défaillance de l'équipement
- Stratégies d'approvisionnement

Les résultats de ces évaluations sont résumés dans une stratégie de réalisation de projet comprenant une introduction, une analyse de rentabilisation, des informations générales sur le projet, un organigramme, des rôles, des responsabilités, la gouvernance du projet, les problèmes critiques, une stratégie d'approvisionnement et de passation de marchés, ainsi que des aspects de mise en service et de qualification, stratégie de passation des pouvoirs.

Les documents d'ingénierie préliminaires peuvent inclure des plans de site, des schémas conceptuels et des descriptions de processus de haut niveau. En outre, les spécifications des besoins des utilisateurs (URS) du projet sont élaborées et approuvées dans le cadre de cette étape et se concentrent sur les aspects pertinents des BPF. L'URS devrait être une description écrite de ce qui devrait être fait (ou devrait se produire), mais pas de la façon dont cela devrait être fait.

Project L'URS adresse généralement les points suivants :

- Portée du projet, y compris les catégories de produits, les processus et les capacités
- Conditions à remplir (BPF et réglementations légales, normes, entreprises)
- Exigences du site (emplacement, contraintes, etc.)
- Exigences de construction
- Exigences de documentation

- Exigences de mise en service et de qualification

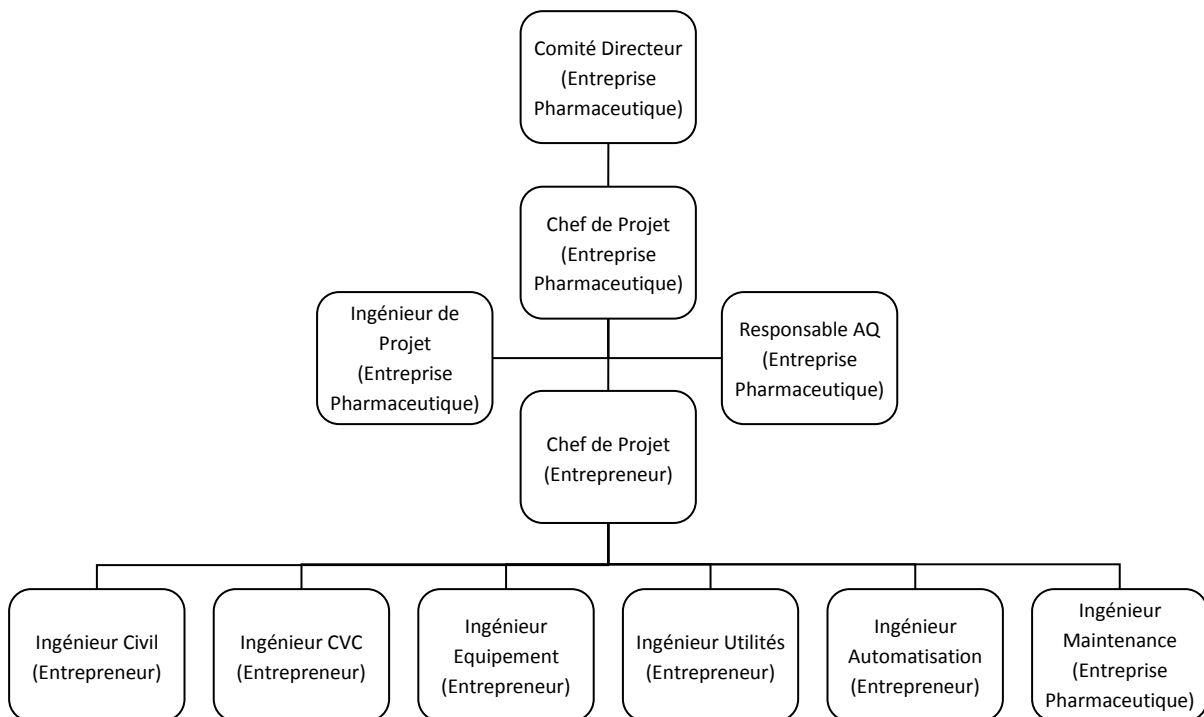
L'URS est la première étape des activités liées à la qualification. Les principaux aspects de la qualification doivent être définis à ce stade sous la forme d'une stratégie de validation / d'un plan directeur de validation conceptuelle (VMP). À ce stade, aucun programme VMP complet n'est généralement requis, mais les aspects suivants sont définis :

- Philosophie générale de la qualification
- Cycle de vie des équipements, des utilités, de l'automatisation et des systèmes de bâtiment présentant les conditions préalables et l'interface, y compris les diverses étapes de la qualification, de la documentation et des exigences de test
- Exigence et approche pour les systèmes automatisés conformes utilisant, par exemple, les bonnes pratiques de fabrication automatisée

Afin de garantir une documentation adéquate de tous les aspects pertinents aux BPF et un examen des plaintes liées aux BPF de la documentation pertinente des BPF, un responsable de l'assurance de la qualité fait généralement partie de l'équipe de projet.

L'organigramme conceptuel d'une équipe de projet pourrait se présenter comme suit :

Figure 2 : Organigramme conceptuelle d'une équipe de projet.



L'organigramme peut être modifié au cours des phases suivantes par l'adjonction d'autres experts en la matière, selon les besoins.

La principale tâche de l'agent d'assurance qualité est de veiller à ce que la conception, la documentation, l'approvisionnement et la mise en œuvre de la conception ainsi que les aspects du projet liés au système de gestion de la qualité répondent aux exigences BPF.

À la fin de cette étape, les parties prenantes décideront si une option acceptable a été identifiée et si cette option répond aux exigences commerciales et aux exigences BPF. La décision de passer à l'étape suivante du projet ou de l'annuler doit être clairement documentée dans une charte de projet mise à jour et approuvée.

Une fois la conception terminée, elle est « gelée » en vue de communiquer clairement les concepts à intégrer aux futures activités de conception détaillée. Cela prend également en charge les processus de contrôle des modifications.

4.1.2 Phase II : Planification

Étape 3 : Planification de l'exécution du projet

Une fois que l'analyse de rentabilité a été élaborée et approuvée à la phase 2, la phase «Planification de la réalisation du projet», après la définition de la portée du projet, est principalement axée sur l'identification des opportunités et des obstacles pouvant survenir pendant la réalisation du projet. Une planification détaillée doit être effectuée pour permettre la mise en œuvre des concepts définis dans la phase 2.

Au fur et à mesure que le projet évolue, la composition de l'équipe de projet sera affinée, par exemple en ajoutant d'autres experts en la matière, si nécessaire, et en définissant des plans de communication.

L'élaboration d'un plan directeur de validation (VMP) est l'un des résultats clés de cette phase pour les BPF. Le VMP est un document de haut niveau qui établit un plan de validation global pour l'ensemble du projet et résume la philosophie et l'approche globales du fabricant. Le VMP sera utilisé pour établir l'adéquation des performances. Il doit être clair et concis et contient généralement les éléments suivants :

- A Politique de validation
- Structure organisationnelle des activités de qualification / validation
- Ressources requises pour la qualification / validation
- Principes et approches de gestion des risques
- Formation
- Exigences de documentation pour les activités de qualification et de validation (par exemple, procédures, certificats, protocoles et rapports)
- Qualification des locaux, des services publics et des équipements
- Activités liées à la validation
- Établissement de critères d'acceptation
- Gestion du cycle de vie, y compris la politique de retraite

- Requalification et revalidation
- Relation avec d'autres éléments de gestion de la qualité
- Matrice de validation
- Références

A ce stade, le programme VMP peut ne pas prendre en compte tous les aspects susmentionnés, mais il sera principalement axé sur les aspects liés à la mise en service et à la qualification, comme requis pour le projet.

Une autre activité clé de cette phase comprend l'élaboration du document de base de conception basé sur l'option de conception convenue à l'étape 2.

Ce document décrit l'environnement opérationnel du projet et les paramètres de performance souhaités. Il transforme les exigences du projet (le «quoi») en un plan détaillé, technique et applicable (le «comment») qui répondra aux objectifs du projet. Le document enregistre les principaux processus de réflexion qui sous-tendent les décisions de conception prises pour répondre aux exigences du projet. L'équipe de conception utilise ce document pour montrer en quoi son approche permettra au projet terminé de satisfaire aux exigences définies par l'entreprise. Ce document est élaboré avant l'émission des spécifications de l'offre et est souvent utilisé pour les développer. Le BOD est également appelé «conception frontale» et comprend des descriptions et des schémas de conception couvrant les bâtiments, les utilités, les équipements, les concepts de zone, les flux et autres spécifications clés.

Sur la base de cette conception, les URS pour le bâtiment sont développés et / ou améliorés, et les URS pour les systèmes et équipements clés sont développés.

L'URS couvre généralement les exigences relatives aux domaines et éléments suivants : Opérationnel ; Fonctionnel ; Données ; Technique ; Interface ; Performance; Sécurité et de sûreté ; Entretien ; Exigences réglementaires ; Cycle de la vie ; Mise en service et qualification ; Tests d'acceptation en usine / sur site (FAT/SAT) ; Documentation ; Organisation.

Un calendrier de projet est élaboré dans le cadre de cette phase.

À la fin de cette phase, une revue de projet est faite pour s'assurer que des plans solides sont en place. Parallèlement à l'approbation de passer à la phase suivante, le financement complet du projet est généralement obtenu.

À la fin de la phase 3, il est probable que des fournisseurs d'utilités, d'équipements et / ou de services devront être engagés pour passer à la phase de conception détaillée.

4.1.3 Phase III : Livraison du projet

Étape 4 : Conception

Le principal objectif de la phase de conception consiste à élaborer des documents techniques jusqu'à leur achèvement, ce qui permettra d'acquérir des équipements collectifs, des équipements et des matériaux de construction. Sur la base du document de base de conception et de l'URS élaborés à l'étape 3, des documents d'ingénierie détaillés sont préparés.

Au cours de la phase de conception, plusieurs revues de conception sont effectuées afin de vérifier, tout au long du processus de conception, que les conceptions répondent aux exigences définies. La qualification de la conception est effectuée pour les aspects pertinents des BPF. La qualification de la conception doit être finalisée avant la construction des aspects BPF pertinents de l'installation. Lors de la qualification de la conception, un examen formel et documenté des documents de conception et des spécifications techniques est effectué afin de garantir l'exhaustivité et la conformité de la conception aux exigences de processus, de fabrication, de BPF et de réglementation. L'adéquation de la conception est évaluée par rapport à l'URS.

La conception est généralement «gelée» à la fin de cette étape afin de garantir la mise en œuvre des aspects de conception convenus et qualifiés. Toute modification devra être évaluée via un contrôle de modification robuste.

Étape 5 : mise en œuvre

La mise en œuvre comprend trois étapes principales :

- acquisitions
- construction
- tests

Les limites entre ces trois étapes sont généralement fluides.

La majorité des activités d'achat commencent et / ou se poursuivent pendant la mise en œuvre du projet. Une première étape implique la définition d'une stratégie d'achat. À ce stade, il convient de finaliser les articles pertinents relatifs à l'URS pour les BPF.

L'URS devrait inclure des exigences clairement énoncées pour les essais d'acceptation en usine (FAT), les essais d'acceptation sur site (SAT), les exigences de mise en service, de qualification et de documentation. Les FAT sont des tests effectués dans l'atelier du fournisseur, tandis que les tests SAT sont effectués sur le site de l'utilisateur. Les FAT sont généralement nécessaires pour les équipements complexes.

La prochaine étape est la liste restreinte ou la pré-qualification des fournisseurs. Au cours de ce processus de pré-qualification, une «demande d'information» (RFI) est envoyée aux fournisseurs afin d'évaluer leurs compétences, leurs capacités, leur expérience des aspects spécifiques du projet, leurs estimations de coûts, la viabilité financière du fournisseur et sa compréhension des BPF services demandés. Parmi les fournisseurs présélectionnés, généralement au nombre de deux ou trois, un fournisseur est sélectionné en fonction de sa capacité à mettre en œuvre les exigences techniques. Pour ce processus de sélection, une «demande de proposition» est envoyée aux fournisseurs pré-qualifiés. La demande de proposition contient généralement des considérations budgétaires et un accord de confidentialité en plus des exigences techniques telles que l'URS, les spécifications et les dessins.

Sur la base des offres des fournisseurs, le fournisseur qui a démontré la meilleure conformité aux exigences définies dans la demande de proposition est sélectionné.

Les aspects liés à la qualification de la conception doivent être finalisés avant la construction de l'usine / du service public / de l'équipement / de l'article concerné ou, pour les équipements du commerce, avant l'acquisition de l'équipement.

À la fin de la phase d'achat, il convient de vérifier que tous les articles et / ou équipements requis ont bien été achetés.

Pendant la phase de construction de l'installation, il est nécessaire de s'assurer que la construction est conforme aux exigences définies précédemment. Par conséquent, il est important de commencer par les aspects de test et de documentation, tels que les activités de mise en service, à un stade précoce du processus de construction afin de garantir la qualité de la construction, c'est-à-dire la conformité de la construction aux exigences prédéfinies. En pratique, il sera par exemple assez difficile de vérifier la conformité de la tuyauterie aux spécifications définies après la finalisation de leur installation, pouvant même inclure une isolation. La «mise en service», dans le contexte de la conception et du développement de nouvelles installations, est généralement considérée comme impliquant une approche d'ingénierie bien planifiée, documentée et gérée pour le démarrage et le transfert des installations, des systèmes et des équipements à l'utilisateur final. Cela créerait un environnement sûr et fonctionnel qui répond aux exigences de conception établies et aux attentes des parties prenantes. La mise en service est une vérification complète du respect des aspects de la conception et de la vérification des fonctionnalités d'installation et de fonctionnement. La mise en service peut être comprise comme un précurseur des activités de qualification, à la différence des activités de qualification qui se concentrent généralement sur les aspects BPF identifiés comme ayant un impact direct sur la qualité du produit, à l'aide de la stratégie d'évaluation des risques définie dans le VMP.

La prochaine étape de qualification est la qualification d'installation (QI). Cela implique la vérification documentée de la conformité des installations, systèmes et équipements, tels qu'ils sont installés, avec la conception approuvée et les spécifications approuvées. Au cours de la QI, il est également nécessaire de s'assurer que toute la documentation requise a été reçue du fournisseur. Cela peut inclure des matériaux tels que des instructions et des manuels d'utilisation et de fonctionnement, ainsi que des exigences en matière de maintenance, de nettoyage et d'étalonnage, qui constitueront la base de l'élaboration des POS correspondantes. Les autres documents incluent des dessins, des schémas de tuyauterie et d'instrumentation, des impressions, des certificats et la documentation du logiciel.

Après l'achèvement mécanique des constructions et des installations, la finalisation de SAT / mise en service et QI, la qualification opérationnelle (QO) est effectuée. La QO est la vérification documentée du fait que les installations, les systèmes et les équipements fonctionnent comme prévu dans les plages de fonctionnement prévues. Pendant la QO, les paramètres opérationnels identifiés comme critiques sont testés et testés par rapport à des spécifications définies. Une autre activité clé durant la QO est la mise au point et l'approbation des SOP, généralement celles qui concernent l'exploitation, le nettoyage / la désinfection, l'étalonnage et la maintenance. Cela inclut également la fourniture de SOP relatives à la formation des opérateurs pour les systèmes et équipements, ainsi que pour la tenue des dossiers de formation. Après la finalisation de la QO, l'usine est prête pour le transfert à la société propriétaire du projet.

Les activités liées à la qualification de performance (QP) constituent la vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils sont reliés entre eux, peuvent fonctionner efficacement et de manière reproductible, sur la base de la méthode de processus approuvée et de

la spécification du produit. Ces activités sont fréquemment effectuées par la société propriétaire du projet après le transfert.

Étape 6 : Clôture

Les activités de clôture comprennent ce qui suit :

- Les activités de transfert, qui comprennent le transfert de connaissances de l'équipe de projet à la société propriétaire du projet et la remise de tous les dessins et documents du projet à la société propriétaire du projet. Le transfert peut également inclure l'embauche de personnel, l'identification des lieux de travail et la formation du personnel de la société.
- Clôture financière et contractuelle, qui inclut l'approbation de toutes les factures avec le service financier ainsi que la gestion des garanties et des garanties.
- Évaluation du rendement de l'entrepreneur et du fournisseur
- Clôture de la base de données du projet, y compris les données d'achèvement réelles et le nombre d'heures réellement dépensées par rapport aux prévisions initiales.
- Enquête de satisfaction auprès des parties prenantes et discussion sur les enseignements tirés. Cela comprend une réunion entre l'équipe de projet et les parties prenantes pour discuter des leçons apprises et de la satisfaction du projet. L'équipe de projet doit documenter les commentaires issus de cette discussion. L'équipe de projet et l'organisation concernée doivent utiliser ces informations pour améliorer les performances futures de la gestion de projet.

Un projet réussi aboutira à la conception, à la construction et à la qualification d'un site de fabrication de produits pharmaceutiques faisant l'objet de plaintes liées aux BPF. Cependant, tous les aspects des BPF liés au système de gestion de la qualité ne seront pas encore en place. La société propriétaire du projet a pour tâche d'identifier les aspects du système de gestion de la qualité qui n'ont pas encore été développés et mis en œuvre et d'établir un système de gestion de la qualité complet.

Il est donc nécessaire de veiller à ce qu'un système de gestion de la qualité complet conforme aux normes BPF soit en place avant la mise en licence de la nouvelle usine pharmaceutique.

5 FACILITATION DE LA CONSTRUCTION DE NOUVELLES INSTALLATIONS EN ACCORD AVEC LES NORMES PHARMACEUTIQUES : AUTRES CONSIDERATIONS STRATEGIQUES

La feuille de route du Niger vise à garantir que la revitalisation des activités de production pharmaceutique dans le pays se déroule conformément aux normes BPF reconnues internationalement et que toute nouvelle installation productrice satisfasse les conditions requises pour pouvoir obtenir une licence de fabrication.

Ce document est technique par sa nature et est surtout d'intérêt pour les autorités de réglementation pharmaceutique (ARP). Néanmoins, pour ériger des installations internationalement reconnues, des décisions et la participation d'un certain nombre de parties prenantes au niveau national sera nécessaire, compte tenu du nombre de facteurs à considérer afin d'opérer dans un climat propice ; cela inclut, sans toutefois s'y limiter, des décideurs clé au niveau politique, d'autres organismes liés au gouvernement et les autres organisations publiques et privées à l'échelle nationale. En particulier, les ministères de la Santé publique et celui de l'industrie seront amenés à jouer un rôle important.

Pour atteindre l'objectif de la construction, la mise en route et l'opération d'une installation conforme aux normes et commercialement viable, d'autres facteurs stratégiques doivent être considérés en parallèle à la feuille de route. Comme ce document se concentre sur des questions techniques, il n'est pas approprié d'approfondir ces autres considérations stratégiques ni de prescrire des solutions spécifiques, mais les plus courantes entre elles sont résumées ci-dessous. Le processus d'identification des composantes précises devant être traitées dans un pays donné, de détermination d'une stratégie appropriée et de sa mise en œuvre repose sur la participation et la prise de décision des entités nationales concernées. En tant que tel, la section suivante sert à mettre en évidence un certain nombre de composants susceptibles d'être pertinents sans viser à fournir une liste complète et exhaustive. L'identification et la définition d'un ensemble complet de composants stratégiques peuvent être traitées à un moment approprié lors de la mise en œuvre de la feuille de route.

5.1 Composants stratégiques susceptibles d'être nécessaires pour la mise en œuvre de la feuille de route au niveau national

Généralement, une stratégie holistique est nécessaire pour créer un environnement favorable au développement de l'industrie pharmaceutique. Il est probable que les éléments suivants devront être pris en compte - dans une mesure plus ou moins grande - pour que les entreprises puissent évoluer avec succès conformément aux normes internationales en matière de fabrication de médicaments.

- **Accès au financement.** Les entreprises existantes nécessitant une mise à niveau et les nouvelles entités ont généralement besoin de ressources financières pour pouvoir investir dans des installations de fabrication et des systèmes de gestion de la qualité améliorés, ou

pour les configurer. Le degré de capital d'investissement requis varie d'une entreprise à l'autre et dépend de nombreux facteurs, notamment de l'état des opérations de fabrication en cours, de la taille de l'entreprise et de la question de savoir si le processus de mise à niveau implique également un certain degré d'expansion. La plupart des fabricants, mis à part ceux qui appliquent déjà des normes élevées, auront besoin d'une source de capital externe pour procéder à des améliorations des installations ou pour établir leur nouvelle installation dans des délais acceptables. Ce délai doit tenir compte à la fois de considérations commerciales et réglementaires. L'accès à des capitaux abordables est donc un élément important de la plupart des programmes de modernisation de l'industrie pharmaceutique. Un investissement direct étranger (IDE), dans le cadre duquel une entité étrangère - en l'occurrence une personne physique ou plus vraisemblablement une entreprise déjà active dans la production pharmaceutique - investit dans un fabricant local, constitue également un bon potentiel de capital et pourrait jouer un rôle dans l'amélioration de la productivité existantes ou la mise en place de nouvelles installations pharmaceutiques.

- **Renforcement de la réglementation.** Les autorités réglementaires nationales (ARN) doivent disposer de ressources en personnel et d'équipements appropriés pour surveiller et appliquer la production de médicaments à des normes élevées. Cela est important pour garantir que les médicaments fabriqués dans le pays et ceux importés répondent aux exigences de qualité requises. Généralement, pour développer des ARN pleinement opérationnelles, un certain renforcement de la réglementation est nécessaire. Cela impliquera probablement un soutien et éventuellement une formation d'organismes internationaux qualifiés et expérimentés. Une première étape peut nécessiter une analyse des domaines dans lesquels des améliorations sont nécessaires. Cette étape peut ensuite être utilisée pour créer un plan de développement exécutable pour les ARN.
- **Gouvernance.** Le développement d'un secteur pharmaceutique - qu'il s'agisse d'un grand nombre ou d'un petit nombre de sociétés - nécessite une action concertée d'un certain nombre de parties prenantes sur une période de plusieurs années. Afin de s'assurer que le développement de l'industrie est correctement planifié et exécuté, ces parties prenantes doivent travailler ensemble de manière coordonnée pour s'assurer que des plans appropriés exploitables et réalisables sont développés, mis en œuvre et contrôlés. Pour ce faire, une structure de gouvernance appropriée doit être mise en place. Cette structure devrait contenir les entités appropriées (c'est-à-dire les parties prenantes) et être formée de manière à ce que le mécanisme de gouvernance lui-même fonctionne efficacement. Il peut s'agir de deux niveaux ou plus, un comité ou un organe de travail assurant la mise en œuvre de la feuille de route et s'attaquant aux problèmes qui se posent au niveau pratique. Cela devra peut-être être complété par un organe de niveau supérieur, stratégiquement ciblé, qui constitue l'interface entre le gouvernement et le groupe de travail.
- **Incitations.** Il est généralement admis qu'afin d'encourager et d'aider les fabricants de produits pharmaceutiques à adopter des normes de qualité de production plus strictes, des incitations sont nécessaires. Ceux-ci peuvent être de nature financière ou non financière. Généralement, un ensemble approprié est conçu avec la participation des ministères appropriés (y compris la santé, l'industrie et les finances), l'autorité de réglementation nationale et l'industrie elle-même. Les incitations sont susceptibles d'être offertes sur une

base limitée dans le temps - en tenant généralement compte de la longueur de la feuille de route - et servent à créer des conditions de concurrence équitables de telle sorte que les entreprises qui ont déjà investi dans une qualité supérieure les marchandises peuvent concurrencer celles qui sont toujours de qualité inférieure et dont les coûts de base sont moins élevés au cours de la période de transition, avant que toutes les entreprises présentes sur le marché ne fonctionnent à un niveau de qualité supérieur.

- **Ressources humaines.** Une industrie pharmaceutique ne peut être modernisée sans une mise à niveau parallèle des ressources humaines dans le secteur. Cette initiative pourrait être mise en œuvre sur deux fronts : augmenter le nombre absolu de personnel possédant les compétences et la formation nécessaires pour soutenir un secteur pharmaceutique étendu et en expansion ; et développer de façon continue les compétences et le savoir-faire pour renforcer les capacités des sociétés pharmaceutiques. Le personnel nécessaire à l'industrie comprend des pharmaciens, en particulier des pharmaciens industriels, ainsi que des ingénieurs, des chimistes, des microbiologistes et des biochimistes, des techniciens et d'autres professionnels. En fonction de la croissance potentielle globale du secteur, il peut être nécessaire de travailler avec les universités locales et d'autres établissements de formation afin de permettre à des personnes formées de sortir de ces établissements. Les cours et programmes de formation, y compris les BPF de base, pourraient donc concerner à la fois les employés actuels et futurs. Il est également nécessaire d'examiner les exigences en matière de ressources humaines au sein du régulateur national et de développer des opportunités de formation appropriées pour le personnel actuel ainsi que pour les étudiants susceptibles d'occuper de nouveaux postes créés au sein des ARP. Le développement d'une main-d'œuvre qualifiée prendra du temps. Cependant, à court terme, les entreprises ont besoin d'accéder à du savoir-faire et de concevoir des programmes répondant aux exigences de la feuille de route sur les BPF. Sur cette base, il n'est pas rare d'importer du personnel possédant les compétences et l'expérience requises à court terme, si cela est financièrement viable.
- **Volonté politique.** L'établissement et le maintien d'une volonté politique constante et démontrable sont des éléments clés qui facilitent et soutiennent le succès du processus de modernisation de l'industrie. Il est nécessaire de mettre en place un environnement favorable qui encourage et encourage les entreprises, nouvelles et existantes, à prendre les mesures nécessaires pour fabriquer des médicaments avec des standards de qualité élevés. Le processus étant engagé sur plusieurs années, une volonté politique soutenue est indispensable. Cela sert également à encourager d'autres entités clés à s'impliquer. Cela inclut notamment les investisseurs nationaux et les investisseurs internationaux, qui prennent généralement leurs décisions d'investissement après avoir pris en compte l'environnement favorable global existant dans le secteur concerné.

5.2 Programme complet proposé pour le développement de l'industrie pharmaceutique régionale

Cette feuille de route est un document technique au niveau national, qui doit être mis en œuvre dans le contexte du cadre régional et sur la base du fait que le développement de l'industrie

pharmaceutique est une priorité au niveau régional. Cela signifie qu'il doit exister une coordination et un accord appropriés entre le programme au niveau régional et les États membres respectifs. Diverses considérations stratégiques et opérationnelles doivent notamment être prises en compte lors de l'examen de la perspective régionale, étant donné que la mise en œuvre du processus de modernisation proprement dit s'effectue pratiquement au niveau national. Par conséquent, il sera probablement à l'avantage des initiatives de développement du secteur pharmaceutique aux États membres si elles sont structurées et coordonnées de façon à ce qu'elles profitent des activités et programmes pertinents au niveau régional. Voici des exemples de facteurs à prendre en compte.

- Il conviendrait d'examiner dans quelle mesure les États membres de la CEDEAO peuvent s'orienter vers un marché unique des produits pharmaceutiques, car il s'agit d'une opportunité commerciale évidente pour les fabricants d'Afrique de l'Ouest ayant atteint des normes de qualité de production plus élevées.
- Il sera également nécessaire de réfléchir à la manière de définir avec précision la gamme et les types d'incitations tout en tenant compte de la situation dans la région, de sorte que le secteur pharmaceutique d'un pays donné ne profite pas excessivement aux dépens de son voisin. Il est également important de veiller à ce que, dans leur ensemble, les fabricants ouest-africains soient en mesure d'investir et de concurrencer les produits importés. Ces problèmes seront compliqués par l'existence de monnaies multiples dans la région, où la dépréciation et les taux d'intérêt peuvent fluctuer dans le temps (l'impact sera toutefois réduit à mesure que la monnaie commune de la CEDEAO sera introduite).
- S'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 intrarégional de produits pharmaceutiques. La mesure dans laquelle elles peuvent être limitées peut également influencer directement sur les délais de mise en œuvre des étapes du cadre. En fin de compte, les échéances peuvent être spécifiques à un pays ou déterminées au niveau régional.
- Au cours de l'élaboration du cadre régional 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 intéressant de rendre ces catégorisations disponibles pour des entités spécifiques ou plus largement. Il s'agit d'un sujet extrêmement complexe et sensible, mais qui devrait être considéré comme faisant partie de la démarche 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. Pour le Niger et les autres pays développant de nouvelles industries et pour les nouveaux producteurs, l'assurance d'un processus régional transparent et de sa mise en application à travers la CEDEAO est assurément un facteur important pour attirer des investisseurs.

6 CONCLUSIONS

Cette feuille de route des bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique est un document technique destiné aux principales parties prenantes au niveau national, notamment le ministère de la Santé publique et celui de l'Industrie ainsi que d'autres ministères et acteurs pertinents. Il fournit une approche permettant une production pharmaceutique conforme aux normes internationales en matière de BPF, en particulier celles définies par l'OMS.

Ce document fait partie d'un projet régional visant à mettre en place un cadre référentiel des BPF pour la CEDEAO qui établit des jalons communs vers la conformité de l'industrie pharmaceutique dans toute la région avec les normes de fabrication reconnues au niveau international. À défaut de capacités de production pharmaceutique opérationnelles au Niger lors des évaluations conduites dans le cadre de ce projet, cette feuille de route nationale décrit les considérations devant être prises en ligne de compte pour que la revitalisation des activités productrices envisagée dans le pays se déroule conformément aux normes des BPF reconnues internationalement et que toute nouvelle installation satisfasse les conditions requises pour pouvoir obtenir une licence de fabrication.

La mise en œuvre de la feuille de route BPF du Niger requiert aussi que des dimensions stratégiques (outre les aspects techniques ciblés ici) soient abordées pour permettre à l'industrie de faire des investissements, accéder aux technologies, profiter d'une main-d'œuvre qualifiée, réussir dans un marché régional défragmenté où la qualité de production est un prérequis, approvisionner des entités d'achat internationales et bénéficier de mesures incitatives appropriées et limitées dans le temps.

Ceci est une démarche complexe et prolongée dont la mise en œuvre devrait être bien coordonnée avec les aspirations connexes des autres Etats membres pour en tirer des effets de synergie dans la mesure du possible. Il est donc envisagé de mettre en place un programme global pour soutenir de façon concertée le développement de l'industrie pharmaceutique dans la région Ouest-Africaine. Le but de l'élaboration d'un tel programme fait l'objet d'un accord de relation entre l'OOAS et l'ONUDI signé le 27 mai 2019. Celui-ci pose les bases juridiques d'une collaboration à long-terme en faveur d'un renforcement du secteur pharmaceutique dans la CEDEAO, pour contribuer à un accès amélioré de la population Ouest-Africaine aux médicaments essentiels de haute qualité, disponibles et de prix abordable tout en réalisant les avantages économiques liés à un développement industriel durable et inclusif.

ANNEXE : APPROCHE ET METHODOLOGIE DES EVALUATIONS BPF

Cette section décrit l'approche utilisée pour évaluer les fabricants de produits pharmaceutiques dans les pays membres de la CEDEAO en tant qu'élément du développement de la feuille de route régionale. L'approche tient compte des normes de qualité BPF de l'OMS et utilise deux outils connexes spécialement conçus pour permettre de déterminer les défaillances opérationnelles (y compris les défaillances liées au site et au système de gestion de la qualité) existant chez un fabricant pharmaceutique. Ce faisant, il est possible d'analyser l'écart entre les normes BPF actuelles d'un fabricant par rapport aux exigences BPF de l'OMS et de fournir une classification globale des BPF pour la société. Il s'agit d'un élément clé à la fois de la feuille de route elle-même et du programme de mise à niveau individuel d'une entreprise qui est exécuté afin de progresser vers la conformité aux normes BPF de l'OMS.

Cette annexe doit être considérée en parallèle avec le document connexe « Cadre régional des feuilles de route BPF pour l'industrie de fabrication pharmaceutique dans la CEDEAO » (2019) et en particulier avec l'annexe et les appendices de ce document :

- L'annexe consiste en un document-conseil qui donne des informations sur les exigences techniques correspondant aux 17 éléments clés de qualité tels que définis dans les normes BPF de l'OMS ;
- Les 3 appendices contiennent des informations supplémentaires relatives au processus d'évaluation et de notation ; ils sont donc indispensables pour comprendre comment les évaluations ont été conduites et comment ce processus a abouti à une classification BPF.

Approche

Norme de référence BPF pour les évaluations d'entreprises

La norme BPF reconnue au niveau international et utilisée comme référence pour l'évaluation des fabricants de produits pharmaceutiques dans la région de la CEDEAO est la norme BPF définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans le document « *Assurance qualité des produits pharmaceutiques. Un recueil de directives 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 le TRS 986, annexe 2.

Éléments de qualité clés

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

1. Système de qualité pharmaceutique
2. Utilités ayant une incidence sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF)
3. Assainissement et hygiène
4. Qualification et validation

5. Plaintes
6. Rappels de produits
7. Production à contrat, analyse et autres activités
8. Auto-inspection, audits qualité et audits et approbation des fournisseurs
9. Personnel
10. Formation
11. Hygiène personnelle
12. Locaux
13. Équipement
14. Matériel
15. Documentation
16. Bonnes pratiques de production
17. Bonnes pratiques en matière de contrôle de la qualité

Chacun des éléments clé de qualité a été divisé en sous-sections pour lesquelles l'évaluation a été définie. Grâce à cette approche, il a été possible de s'assurer que les mêmes normes et critères étaient appliqués à tous les fabricants de produits pharmaceutiques évalués. L'Annexe I présente le document décrivant les sous-sections et le centre de l'évaluation pour chacun des éléments de qualité clés 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 de l'évaluation est présenté à l'appendice II du document « Cadre régional des feuilles de route BPF pour l'industrie de fabrication pharmaceutique dans la CEDEAO ».

Notation des observations : déficiences critiques, majeures et autres

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

Observation critique :

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

Observation majeure :

Une déficience non critique,

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

ou

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

ou

qui indique un écart majeur par rapport aux conditions de l'autorisation de fabrication ;

ou

qui indique un manquement aux procédures de libération des lots ou un manquement de la personne autorisée à s'acquitter de ses obligations légales ;

ou

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

Observation «autre» :

Une déficience, qui ne peut être classée comme critique ou majeure, mais 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.)

Portée

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

La portée comprend :

- Les fabricants de produits pharmaceutiques finis à usage humain (PPF) qui fabriquent des
 - Médicaments contenant des principes actifs de petites tailles moléculaires
 - Formes galéniques stériles et non stériles

La portée exclut :

- Les fabricants de produits pharmaceutiques finis à usage humain destinés à la fabrication de médicaments contenant des principes actifs de grande taille moléculaire, tels que les produits biopharmaceutiques.
- Fabricants de produits pharmaceutiques finis à usage vétérinaire.
- Les fabricants de produits 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.

Outils utilisés pour évaluer les fabricants de produits pharmaceutiques

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

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

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

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

Cet outil permet de mesurer la conformité de l'entreprise 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 classer les observations liées à un élément de qualité clé spécifique dans son ensemble en fonction de la combinaison d'observations spécifiques, reflétant ainsi la conformité globale de l'élément de qualité clé respectif avec les exigences de l'OMS en matière de BPF. Les éléments clés de qualité ont été évalués à l'aide de la clé suivante :

- **Acceptable** : la conformité d'un élément clé de la qualité avec les BPF de l'OMS a été jugée «acceptable» si aucune déficience n'a été notée ou seulement des déficiences entrant dans la catégorie «autres» (c'est-à-dire «mineures») ont été observées dans des domaines liés à cet élément clé de qualité.
- **Améliorer** : la conformité d'un élément clé de la qualité avec les BPF de l'OMS a été jugée «nécessite une amélioration» (en bref: «améliorer») si seulement quelques (<5) lacunes majeures ont été observées dans des domaines liés à cet élément clé de la qualité.
- **Inadéquate** : 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 important (> 5) est de déficiences majeures ont été observées dans des domaines liés à cet élément qualité clé spécifique. u si l'ensemble de l'élément qualité n'est pas présent chez le fabricant.

Cette clé d'évaluation satisfaisait à l'obligation d'évaluer la performance des fabricants de produits PFF 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 de qualité clés ayant le plus grand impact sur la conformité du fabricant avec les BPF de l'OMS.

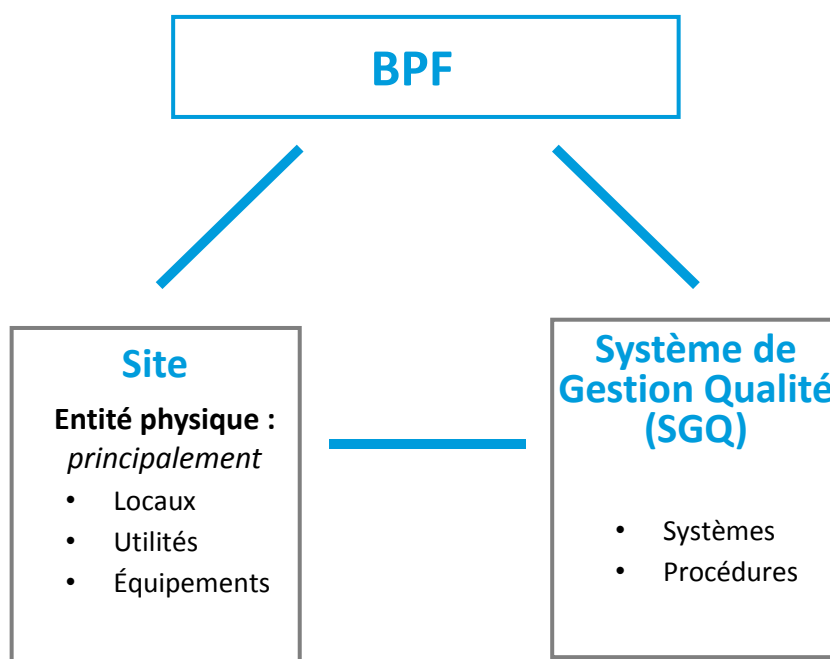
Outil 2 : Catégorisation de la conformité globale d'un fabricant de produits pharmaceutiques avec les BPF de l'OMS

La conformité aux BPF englobe la mise en œuvre et le respect d'un large éventail d'exigences. Selon les capacités financières, techniques et humaines disponibles, le niveau de conformité aux BPF peut varier considérablement entre les fabricants de produits pharmaceutiques. Le spectre peut aller des fabricants PFF conformes aux exigences de l'OMS en matière de BPF à ceux qui doivent résoudre plusieurs problèmes critiques.

La probabilité qu'il existe dans la région un degré important de respect des BPF en matière de conformité aux BPF nécessitait l'utilisation d'un outil de catégorisation du risque de 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, de services publics et d’équipements utilisés pour la fabrication de 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. L’interconnexion entre le site, SGQ et BPF est illustrée à la figure 3.

Figure 3 : Interconnexion entre Site, SGQ et BPF.



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

- Conformité du site aux normes de l'OMS sur les BPF, 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 en rapport avec 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 par d'autres organisations telles que PIC/S.

Un niveau «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 de non-conformité élevé et le niveau «1» représentant un faible risque de non-conformité.

Une matrice, illustrée à la figure 4 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 note «C» indique que les fabricants à haut risque ne respectent pas les BPF de l'OMS, ce qui peut même entraîner un risque élevé pour la sécurité du produit et/ou de la production. Une note «A» indique les 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'accroître la transparence des niveaux donnés pour la conformité du site et du système de gestion de la qualité avec les BPF de l'OMS, des critères d'indicateur sont définis. Les directives concernant les critères de niveau sont présentées à l'appendice III du document « Cadre régional des feuilles de route BPF pour l'industrie de fabrication pharmaceutique dans la CEDEAO ».

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».

Cet outil permettant d'identifier les principaux défis techniques et les risques associés aux activités de fabrication de chaque fabricant, il permet également de hiérarchiser et de rationaliser les activités de 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.

Figure 4 : Matrice de catégorisation 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



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