



FEUILLE DE ROUTE BPF DU **MALI**

Une approche progressive permettant à l'industrie
de production pharmaceutique d'atteindre
des normes BPF reconnues internationalement

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





FEUILLE DE ROUTE BPF DU MALI

**Une approche progressive permettant à
l'industrie de production pharmaceutique
d'atteindre 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). En outre des contributions techniques ont été fournies par Alain Kupferman.

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 et de l'Hygiène Publique, en particulier Aboubacar Sangho, point focal national du projet au sein de la Direction de la Pharmacie et du Médicament, 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 pharmaceutique local	2
1.3	Feuille de route BPF du Mali – contexte national.....	3
1.4	Objet de ce document	3
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 Mali.....	9
3	APPROCHE ET METHODOLOGIE	11
3.1	Approche.....	11
3.2	Portée.....	13
3.3	Outils utilisés pour évaluer les fabricants de produits pharmaceutiques	13
3.3.1	Outil 1 : Catégorisation de la conformité à chacun des 17 éléments clés de qualité ...	13
3.3.2	Outil 2 : Catégorisation de la conformité globale d'un fabricant de produits pharmaceutiques avec les BPF de l'OMS.....	14
4	RESULTATS.....	19
4.1	Pertinence des résultats – implications aux niveaux régional et national	19
4.2	Aperçu des résultats d'évaluation régionaux	19
4.3	Résultats des évaluations au Mali.....	21
5	LA FEUILLE DE ROUTE NATIONALE DU MALI	23
5.1	Objectifs	23
5.2	Utilisation de la feuille de route.....	23
5.3	Application de la feuille de route aux fabricants existants.....	24
5.3.1	Objet de la phase I	25
5.3.2	Objet de la phase II	25

5.3.3	Point d'entrée pour les fabricants de la catégorie C.....	27
5.3.4	Point d'entrée pour les fabricants de catégorie B	27
5.3.5	Point d'entrée pour les fabricants de catégorie A	27
5.4	Calendrier de mise en œuvre.....	28
5.5	Application de la feuille de route aux nouveaux fabricants	28
5.5.1	Phase I : Lancement du projet	29
5.5.2	Phase II : Planification	32
5.5.3	Phase III : Livraison du projet.....	34
6	FACILITATION DE LA MISE A NIVEAU DE L'INDUSTRIE : AUTRES CONSIDERATIONS STRATEGIQUES.....	39
6.1	Composants stratégiques susceptibles d'être nécessaires pour la mise en œuvre de la feuille de route au niveau national.....	39
6.2	Programme complet proposé pour le développement de l'industrie pharmaceutique régionale	41
7	CONCLUSIONS.....	43
APPENDICE I :	ELEMENTS CLES DE QUALITE & PRIORITES D'EVALUATION.....	45
APPENDICE II :	PROGRAMME D'EVALUATION LORS DES VISITES DE SITE DE PRODUCTION.....	61
APPENDICE III :	AIDE DE NOTATION DES RISQUES DE NON-CONFORMITE DU «SITE» ET DU «SGQ»	63
ANNEXE :	OUTIL D'ORIENTATION FOURNISSANT DES SPECIFICATIONS TECHNIQUES POUR CHAQUE ELEMENT CLE DE QUALITE	67

LISTE DES ABREVIATIONS

ACD	Air comprimé déshumidifié
ADPIC	Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce
ANRM	Autorité nationale de réglementation médicamenteuse
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 est conçu pour définir une approche permettant aux fabricants de produits pharmaceutiques de se conformer aux normes internationales en matière de bonnes pratiques de fabrication (BPF), en particulier les BPF définies par l'OMS. Il s'applique aux producteurs existants, ce qui peut nécessiter une mise à niveau pour atteindre les BPF de l'OMS, et aux nouveaux entrants.

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, qui peut 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 une introduction et un résumé du projet de cadre régional, décrit la méthodologie utilisée pour la génération du cadre régional et de la feuille de route nationale, et décrit les résultats pertinents au niveau régional et au sein du Mali lui-même. Il y a 2 fabricants actifs dans le pays et ceux-ci ont été évalués dans le cadre des travaux de développement de la feuille de route nationale. Le rapport détaillé généré au cours de l'évaluation de chaque société et son document CAPA associé sont déposés auprès du ministère de la Santé et de l'Hygiène publique mais les détails de ces documents demeurent confidentiels.

En plus de fournir une base pour la mise à niveau des fabricants existants, cette feuille de route décrit un processus par étapes pour guider l'établissement de nouveaux fabricants afin qu'ils fonctionnent selon les normes internationalement reconnues lors du lancement de la production.

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 toute l'Afrique de l'Ouest et sans 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 suivants 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 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 les normes que les fabricants doivent respecter. 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 Mali – contexte national

Outre les entités préparant des formulations traditionnelles et à base de plantes, le secteur de la fabrication pharmaceutique malien comprend deux sociétés situées à Bamako ou à proximité. L'une d'entre elles, qui produit diverses formes pharmaceutiques orales et des topiques semi-solides pour le marché local, appartient de fait au gouvernement, mais sa forme juridique n'est pas définie pour le moment étant donné un processus de privatisation en cours depuis plusieurs années, ce qui rend particulièrement difficile pour la direction d'obtenir le capital d'investissement nécessaire. Le deuxième fabricant, de propriété chinoise, se concentre principalement sur la production de produits parentéraux à grand volume.

La Direction de la Pharmacie et du Médicament s'acquitte de la fonction réglementaire, à l'exception notable des audits d'entreprise effectués par l'Inspection de la Santé. Les deux entités font partie du ministère de la Santé et de l'Hygiène publique.

Bien qu'il n'existe actuellement aucune politique spécifiquement axée sur le développement de l'industrie pharmaceutique dans le pays, il est généralement admis parmi les parties prenantes que des ressources et des capacités considérables seront nécessaires pour que l'amélioration des normes de qualité et le transfert de technologie soient durables.

1.4 Objet de ce document

La feuille de route BPF du Mali est un document technique qui décrit une approche par étapes permettant aux fabricants de produits pharmaceutiques existants de se conformer aux normes de production pharmaceutique de l'OMS en matière de BPF. Il concerne les fabricants existants et indique notamment comment faire en sorte que les nouveaux entrants respectent les normes internationalement reconnues dès le début. Outre le secteur et les investisseurs potentiels, la feuille de route nationale est destinée à intéresser les principales parties prenantes au niveau national, notamment le ministère de la Santé et de l'Hygiène publique tout comme celui de l'Industrie, ainsi que d'autres ministères et acteurs pertinents.

Les bonnes pratiques de fabrication (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).

2 CADRE REGIONAL DES FEUILLES DE ROUTE BPF DE LA CEDEAO

Cette section fournit une brève introduction et un aperçu du cadre régional de la feuille de route des BPF de la CEDEAO. Pour plus d'informations, le document associé « Un 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 nationaux, régionaux et internationaux* ».

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

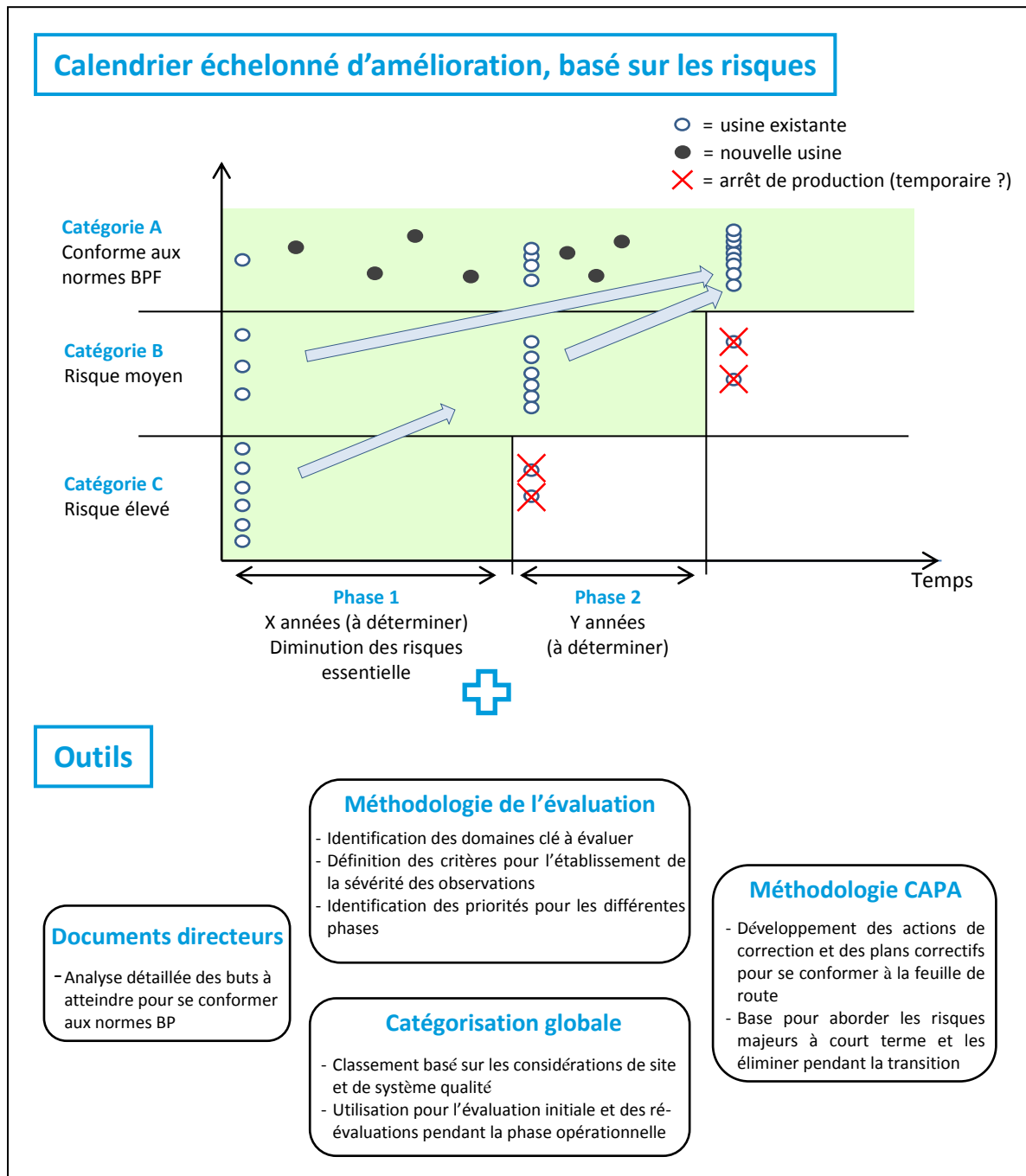
En utilisant ce cadre et les feuilles de route des BPF nationales associées, conjointement avec un plan de mise en œuvre complet :

- 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 Mali

La feuille de route BPF du Mali est un document technique qui définit une approche par étapes pour mettre à niveau le processus de fabrication actuel dans le pays afin de le rendre conforme aux normes internationalement reconnues. Elle souligne également les principales considérations à prendre en compte pour garantir que toutes les nouvelles installations de fabrication de produits pharmaceutiques établies dans le pays sont conformes aux normes BPF reconnues sur le plan

international avant d'être autorisées à la production commerciale. Cela concerne les principales parties prenantes au niveau national, y compris en particulier le Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique tout comme celui de l'Industrie ainsi que d'autres ministères et acteurs pertinents.

La méthodologie utilisée pour l'évaluation (voir section 3) est conforme à celle utilisée dans toute la région de la CEDEAO pour développer le cadre régional de feuille de route des BPF et les résultats ont été inclus dans la conception du cadre lui-même.

Ce document est cohérent avec le cadre régional et fournit des informations qualitatives et techniques plus spécifiques à chaque pays qui devraient éclairer le développement de l'approche nationale visant à atteindre les objectifs fixés au niveau régional.

Il est reconnu que, si les membres représentatifs de chaque État membre de la CEDEAO ont été impliqués dans le processus de développement du cadre régional, la prise de décision concernant la mise en œuvre du processus de mise à niveau au niveau national implique les parties prenantes respectives du pays concerné. Par conséquent, alors que le cadre et chaque feuille de route au niveau national sont conçus pour être complémentaires, la mise en œuvre au niveau national par rapport aux fabricants existants, aux nouvelles entreprises et aux questions connexes nécessite une contribution et une prise de décision dirigées par les principales parties prenantes dans chaque pays.

3 APPROCHE ET METHODOLOGIE

Cette section décrit l'approche utilisée pour toutes les évaluations effectuées dans la région, y compris celles des deux fabricants au Mali. L'approche tient compte des normes 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.

3.1 Approche

Norme de référence BPF pour les évaluations d'entreprises

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

Éléments clés de qualité

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 de qualité clés 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'annexe II.

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.)

3.2 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.

3.3 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

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

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 PPF en ce qui concerne la conformité aux normes BPF de l'OMS pour chaque élément clé de la qualité.

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

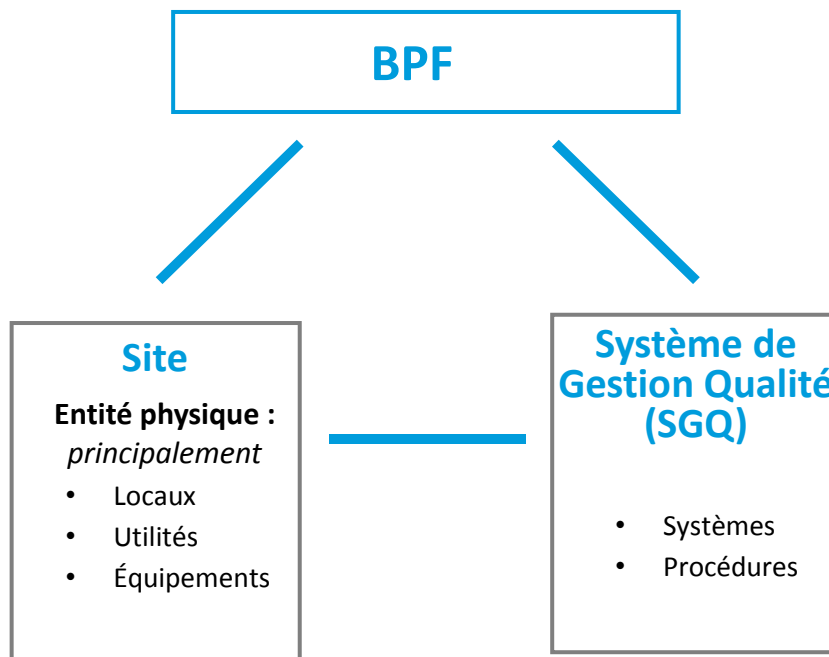
3.3.2 Outil 2 : Catégorisation de la conformité globale d'un fabricant de produits pharmaceutiques avec les BPF de l'OMS

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 de PPF 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, le SGQ et les BPF est illustrée à la figure 2.

Figure 2 : 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 avec les normes BPF de l'OMS, et
- Conformité des systèmes de gestion de la qualité avec les normes BPF de l'OMS.

Le terme «risque» utilisé dans le présent document est utilisé uniquement dans un contexte technique. Il s'agit d'une approche technique systématique visant à évaluer et à améliorer l'efficacité des processus de gestion des risques, de contrôle et de gouvernance 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 2 ci-dessous, a été utilisée pour combiner ces deux niveaux afin de générer une estimation du risque de conformité associé à un fabricant de produits pharmaceutiques. Les cotes de risque obtenues sont «A», «B» et «C». Une 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'annexe III.

Figure 3 : 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

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.

4 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 en tirées plus généralement au niveau régional et traite également de celles faites au niveau national.

4.1 Pertinence des résultats – implications aux niveaux régional et national

Il est important de reconnaître le fait que, indépendamment de l'absence d'expertise et d'installations manufacturières actuelles, tous les États membres de la région de la CEDEAO tirent parti d'une présence industrielle régionale plus forte, respectant les normes internationales en matière de BPF. En outre, au cours de la phase de transition, des améliorations et des mesures d'atténuation progressives contribueront à réduire le risque de mise sur le marché de produits dangereux. Sur cette base, bien que les conclusions de toute la région puissent sembler ne pas être particulièrement pertinentes, elles sont importantes pour un certain nombre de 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.
- Le Mali pourrait développer son industrie de fabrication de produits pharmaceutiques et les résultats des évaluations à travers la région pourraient être directement pertinents, l'objectif étant de s'assurer que tous les nouveaux entrants répondent aux normes de l'OMS en matière de BPF et, dans ce contexte, il est utile d'être conscient des problèmes et des carences les plus fréquents rencontrés dans l'industrie existante.
- Étant donné que tous les États membres de la CEDEAO peuvent potentiellement tirer parti de l'approvisionnement accru en médicaments de qualité garantie fabriqués dans la région, l'état actuel du secteur est pertinent.

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

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 $p < 0.01$

⁴ Coefficients

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

⁵ Coefficients

- Tau_b de Kendall : 0.496

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)

4.3 Résultats des évaluations au Mali

Deux fabricants sont actuellement opérationnels et entrent dans le champ d'application de la feuille de route BPF. Ils ont donc tous deux fait l'objet d'une évaluation de deux jours menée conjointement par une équipe composée d'un expert international de l'ONUDI et de représentants du ministère de la Santé et de l'Hygiène publique. Cela a révélé que le niveau global de conformité aux BPF est hétérogène dans le secteur, avec des divergences montrant une étendue particulièrement importante en ce qui concerne les aspects des éléments clés de la qualité liés au site, alors que les défis techniques concernant le système de gestion de la qualité mériteront un degré d'attention plus semblable dans la mesure où chacune des deux sociétés doit encore faire des efforts pour se conformer pleinement aux BPF.

Les résultats détaillés des évaluations sont de nature confidentielle et ont été communiqués aux entités responsables au sein du ministère de la Santé et de l'Hygiène publique, qui seront chargées de superviser les efforts de mise à niveau conformément aux plans CAPA élaborés par les sociétés avec l'assistance de l'expert de l'ONUDI impliqué dans les évaluations. Ce surcroît de travail pour le régulateur nécessitera des ressources et des capacités qu'il convient de renforcer en conséquence. Les mesures de soutien nécessaires dans ce contexte doivent aussi être abordées dans le cadre du

programme à long terme proposé par l'ONUDI pour développer l'industrie pharmaceutique dans la région de la CEDEAO.

5 LA FEUILLE DE ROUTE NATIONALE DU MALI

Cette section détaille la feuille de route elle-même. Il est important de noter que le document inclut des approches pour les fabricants de produits pharmaceutiques existants (pouvant nécessiter une mise à niveau pour respecter les BPF de l'OMS) et pour les nouveaux venus. Il décrit l'approche par étapes requise pour mettre à niveau un fabricant existant, en partant de sa position actuelle en matière de BPF et en progressant ensuite vers les BPF de l'OMS. Les nouveaux entrants doivent respecter les BPF de l'OMS dès le début de leurs opérations commerciales. Pour cette situation, la feuille de route décrit les étapes du projet généralement entreprises pour garantir la conception, la construction et l'équipement d'une nouvelle usine pour répondre aux exigences de l'OMS en matière de BPF

5.1 Objectifs

Etant donné qu'il fallait développer une voie vers le respect des BPF de l'OMS adaptée à la situation spécifique du Mali, les objectifs des travaux menés étaient les suivants :

- Réalisation d'une évaluation de base des pratiques de fabrication existantes dans l'industrie pharmaceutique du Mali, afin de déterminer le niveau de conformité avec les BPF de l'OMS pour l'ensemble des sociétés pharmaceutiques du pays, et pour identifier les principaux défis techniques rencontrés par ces fabricants de produits pharmaceutiques ;
- Développement d'une feuille de route reflétant les résultats des évaluations de base effectuées au Mali et définissant une approche scientifique solide et réalisable qui permet, de façon progressive et axée sur les risques, une mise à niveau conforme aux BPF de l'OMS.

5.2 Utilisation de la feuille de route

Le document fournit des indications sur l'élaboration et les exigences de mise en œuvre des systèmes de gestion de la qualité et des sites conformes aux BPF de l'OMS. Les détails techniques détaillés pour chaque élément de qualité clé doivent être lus conjointement avec les directives BPF respectives de l'OMS.

La feuille de route peut être utilisée aussi bien par les fabricants de produits pharmaceutiques que par les autorités de réglementation nationales sur la voie des BPF de l'OMS, comme suit :

- **Les fabricants de PPF déjà existants** peuvent utiliser cet outil d'orientation avec les outils d'évaluation et d'interprétation des observations fournis dans la section 3.3 du présent document afin de réaliser une analyse des écarts entre leur conformité actuelle et celle nécessaire pour satisfaire aux exigences de l'OMS en matière de BPF et de suivre une approche progressive pour combler les lacunes identifiées.
- **Les nouveaux fabricants de PPF** peuvent utiliser cet outil de guidage pour s'assurer que tous les éléments et systèmes nécessaires sont pris en compte et pour vérifier que les aspects

BPF liés aux sites et aux systèmes de gestion de la qualité sont conformes aux exigences de l'OMS en matière de BPF avant de demander une licence à l'autorité de réglementation.

- **Le ministère de la Santé et de l'Hygiène publique** peut utiliser cet outil d'orientation pour revoir les critères d'octroi de licences pour les nouvelles installations, ainsi que pour les installations existantes, afin d'améliorer progressivement ce groupe jusqu'à ce qu'il soit conforme aux exigences de l'OMS en matière de BPF.

5.3 Application de la feuille de route aux fabricants existants

For Pour les fabricants existants, la feuille de route sert d'outil pour fournir des indications sur les spécificités techniques de chacun des 17 éléments de qualité clés basés sur les exigences de l'OMS en matière de BPF, et fournit une stratégie pour remédier systématiquement aux carences typiques observées lors des évaluations d'entreprises. Pour chaque élément clé de la qualité, des actions et des jalons sont définis, en séparant ceux qui se rapportent aux aspects des BPF liés au site et au système de gestion de la qualité.

Les spécificités techniques de cet outil d'orientation sont décrites dans l'annexe du présent document.

Afin de garantir que le processus de transition des pratiques de fabrication actuelles vers le respect des BPF de l'OMS soit réalisable et scientifiquement fondé, une approche progressive et basée sur les risques pour le développement de pratiques de fabrication locales vers le respect des BPF de l'OMS a été utilisée, en tenant compte des résultats des évaluations de BPF effectuées.

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

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

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

- Phase I fournissant des conseils pendant la transition de la catégorie «C» à la catégorie «B» ;
- Phase II fournissant des conseils pendant la transition de la catégorie «B» à la catégorie «A».

5.3.1 Objet de la phase I

Pour tout fabricant identifié comme étant «C», l'amélioration de la catégorie «B» nécessite de mettre l'accent sur les risques immédiats causés par des non-conformités graves avec les BPF de l'OMS afin de réduire le risque de mise sur le marché de médicaments dangereux. Les mesures de réduction des risques doivent être prises au niveau du fabricant, dans le respect des indications fournies dans la feuille de route nationale sur les BPF et sont donc conformes au cadre régional. Une fois les risques immédiats atténués, il est essentiel de se concentrer sur l'amélioration des principaux défis techniques qui ont le plus grand impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments fabriqués. Par conséquent, cela devrait être au centre de la phase I.

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

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

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

En appliquant l'approche ci-dessus, les fabricants de produits pharmaceutiques classés initialement dans la catégorie «C» devraient atteindre la note «B» à la fin de la phase I, car les déficiences liées au site ne poseront plus de gros risques à la sécurité de la production et un système de gestion de la qualité au moins sporadique serait en place.

5.3.2 Objet de la phase II

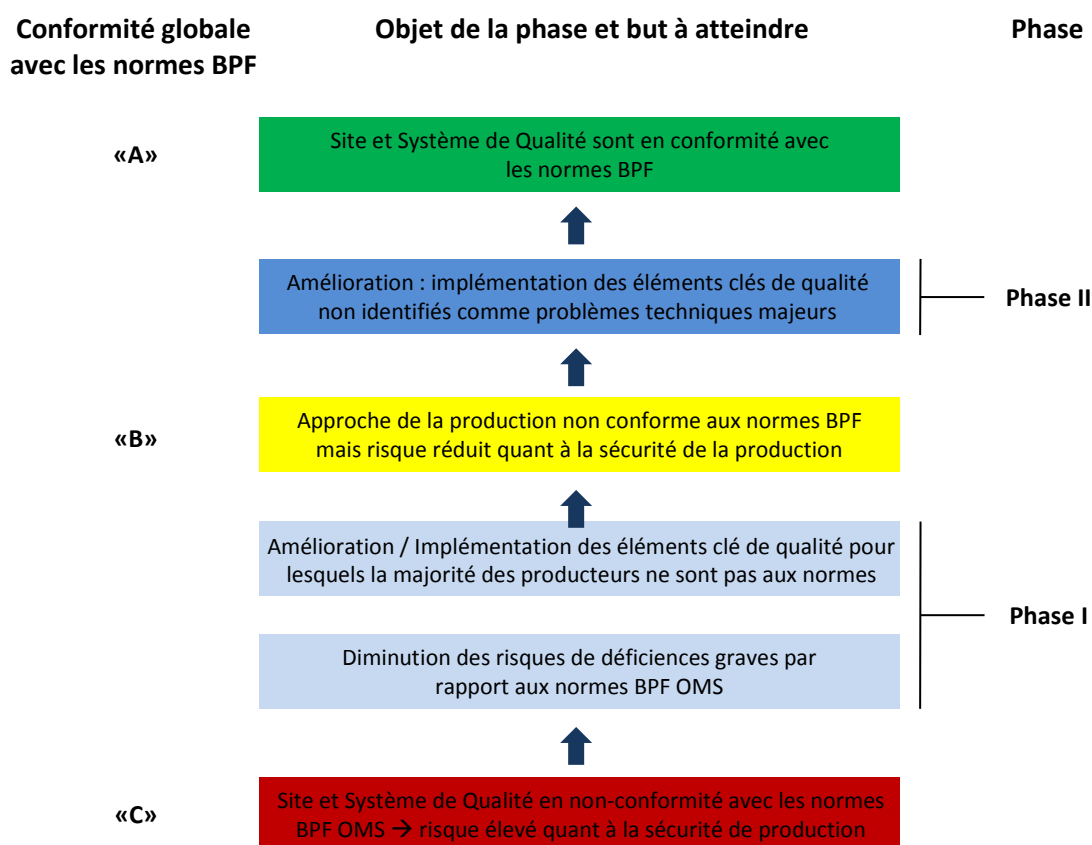
Au cours de la phase II, qui implique le passage de la catégorie «B» à la catégorie «A», l'accent sera mis sur le respect intégral des BPF de l'OMS en abordant les aspects des BPF qui n'ont pas été couverts au cours de la phase I. Cela signifie que la phase II de la feuille de route se concentrera principalement sur les éléments de qualité clés qui n'ont pas été identifiés comme des défis techniques majeurs et n'ont donc pas été pris en compte au cours de la phase I. Une fois la phase II terminée, les mesures à la fois structurelles («site») et organisationnelles («SGQ») seront appliquées, et donc, les fabricants de produits pharmaceutiques fonctionneront donc conformément aux BPF de l'OMS.

La figure 4 illustre graphiquement cette approche progressive basée sur les risques pour une conformité totale aux BPF de l'OMS. La définition des différentes phases de la feuille de route des BPF est basée sur la gravité des lacunes par rapport aux BPF de l'OMS et sur le risque de non-conformité attribué aux fabricants de produits pharmaceutiques au Mali. Par conséquent, cette

feuille de route comprend une atténuation des risques et une approche par étapes qui constituent les piliers centraux du cadre régional et sont adaptées au contexte spécifique du Mali.

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

Figure 4 : Processus progressif axé sur le risque en vue de la mise en conformité totale avec les BPF de l'OMS.



Comme l'ont montré les évaluations au moment des visites sur site, les fabricants appliquent actuellement différents niveaux de conformité aux BPF et, l'entrée dans la feuille de route de ces fabricants dépendant de cette classification initiale des BPF, différents fabricants commencent donc à différents points.

5.3.3 Point d'entrée pour les fabricants de la catégorie C

Un fabricant de PPF classé initialement dans la catégorie C commence à la phase 1.

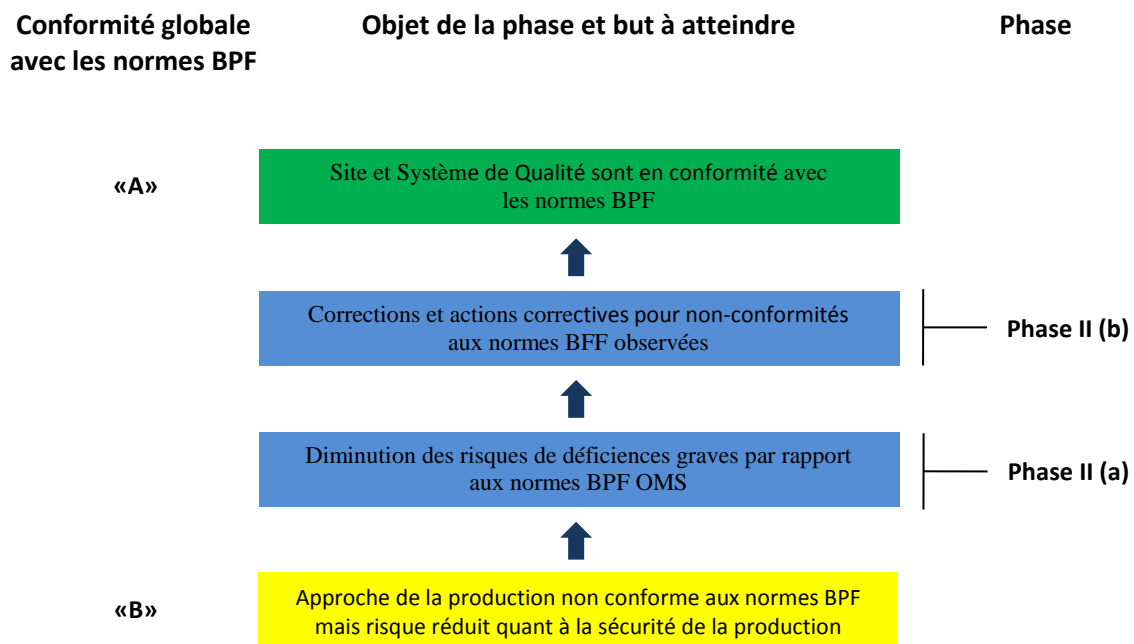
5.3.4 Point d'entrée pour les fabricants de catégorie B

Un fabricant classé initialement dans la catégorie B n'opère pas conformément aux BPF de l'OMS, mais malgré les non-conformités observées, l'approche en matière de fabrication n'entraîne pas un risque élevé en termes de sécurité de la production. Étant donné que le fabricant de PPF opère déjà dans la catégorie B, aucune phase I n'est nécessaire. Le fabricant devra terminer la phase II pour se conformer aux BPF de l'OMS.

Dans un tel scénario, la phase II doit être subdivisée en une phase initiale (a) qui se concentrera sur l'atténuation des risques liés à la production et la phase II (b) qui portera sur les corrections et les actions correctives pour les non-conformités BPF observées garantissant le respect des normes BPF de l'OMS et donc l'amélioration vers la catégorie A est réalisée.

La figure 5 montre graphiquement la trajectoire progressive basée sur les risques pour une approche spécifique du fabricant en matière de conformité aux normes BPF de l'OMS pour un fabricant de PPF initialement classé dans la catégorie «B».

Figure 5 : Parcours échelonné, basé sur les risques, permettant d'obtenir la pleine conformité aux normes BPF de l'OMS - Les fabricants de produits pharmaceutiques sont classés initialement dans la catégorie «B».



5.3.5 Point d'entrée pour les fabricants de catégorie A

Un fabricant de produits pharmaceutiques initialement classé dans la catégorie A opère conformément aux BPF de l'OMS. Par conséquent, l'atténuation initiale des risques ne devrait

généralement pas être nécessaire. Aucune phase I et phase II ne peuvent être définies pour cette usine. Néanmoins, le fabricant de produits pharmaceutiques devra préparer des corrections et des plans de mesures correctives dans la mesure nécessaire pour remédier aux carences constatées lors de l'évaluation des BPF par l'entreprise.

5.4 Calendrier de mise en œuvre

Les feuilles de route des BPF de l'industrie pharmaceutique exigent un calendrier pluriannuel pour la mise en œuvre lorsque les fabricants existants ont besoin d'une mise à niveau pour respecter les BPF de l'OMS. À l'heure actuelle, aucun calendrier n'a été convenu et il sera traité lors des phases ultérieures prévues du projet de modernisation régionale, en particulier la phase de démarrage. La décision impliquera et sera prise par les États membres de la CEDEAO et impliquera un processus consultatif aux niveaux régional et national. L'expérience de l'ONUDI et le développement des feuilles de route au niveau des pays indiquent qu'un calendrier dans la région de 5 à 7 ans est probable, bien que des «limites» régionales étendues puissent être définies pour permettre plus de temps compte tenu de la diversité des contextes.

Le Mali peut décider d'adopter des délais accélérés en fonction de la situation actuelle du secteur ou de s'en tenir aux délais convenus au niveau régional.

Il est également important de prendre en compte, dans le calendrier général, les délais requis pour mettre en œuvre chaque étape du processus en deux étapes. Une structure intégrant plus de temps alloué à la phase I, en raison de la nécessité de modifier les sites existants ou de construire de nouveaux sites au cours de cette phase, sera probablement nécessaire.

Pour une entreprise individuelle, le calendrier de mise en œuvre de la feuille de route dépend fortement de la conformité aux normes BPF du fabricant, ainsi que des capacités financières, techniques et humaines disponibles. Il est également important de souligner qu'un fabricant déjà au niveau B de conformité aux BPF nécessitera moins de temps pour compléter ses exigences de mise à niveau puisqu'il ne doit suivre que les étapes de mise à niveau de la phase II, tandis qu'un fabricant de niveau C qui doit mettre en œuvre les deux phases I et II, nécessitera probablement une période plus longue pour atteindre les niveaux de conformité aux BPF de l'OMS.

5.5 Application de la feuille de route aux nouveaux fabricants

Cette sous-section décrit une approche stratégique pour la construction d'un site de fabrication pharmaceutique conforme aux BPF. Elle est informée par le Guide de bonnes pratiques ISPE : Gestion de projet pour l'industrie pharmaceutique (2011).

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.

5.5.1 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 :

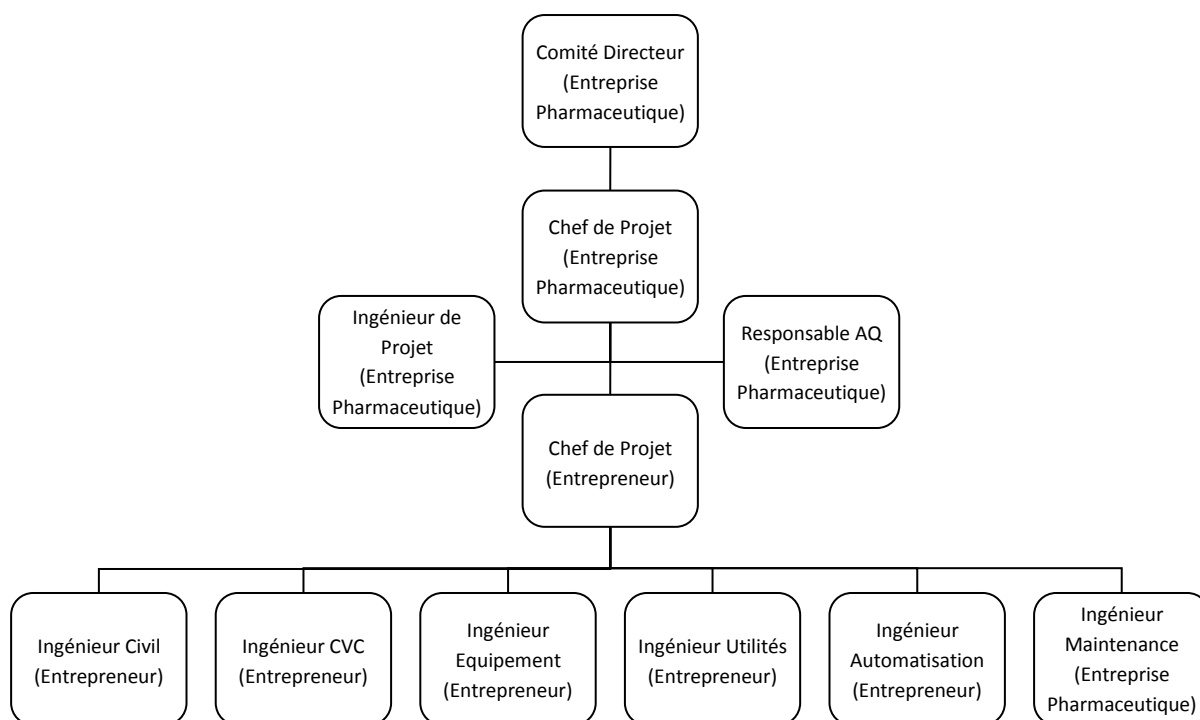
- Portée du projet, y compris les catégories de produits, les processus et les capacités
- Conditions à remplir (BPF et réglementations légales, normes, entreprises)
- Exigences du site (emplacement, contraintes, etc.)
- Exigences de construction
- Exigences de documentation
- Exigences de mise en service 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 6 : 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 conceptuelle terminée, un «gel de la conception» est utilisé pour communiquer clairement les concepts à intégrer aux futures activités de conception détaillée. Cela prend également en charge les processus de contrôle des modifications.

5.5.2 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.

5.5.3 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.

6 FACILITATION DE LA MISE A NIVEAU DE L'INDUSTRIE : AUTRES CONSIDERATIONS STRATEGIQUES

La feuille de route du Mali offre à l'industrie une voie de mise aux normes BPF de l'OMS ainsi que des directives afin de garantir que les nouveaux entrants se conforment aux conditions requises pour pouvoir obtenir une licence de fabrication. En tant que tel, ce document technique présente un intérêt particulier pour les sociétés existantes, les nouvelles entités de fabrication en cours d'établissement et le régulateur. Outre ces groupes, de nombreuses autres parties prenantes sont impliquées dans d'autres aspects liés au processus global de passage à une norme plus élevée de l'industrie. Cela inclut, sans toutefois s'y limiter, les décideurs, les autres organismes liés au gouvernement et les autres organisations publiques et privées au niveau national. En particulier, le ministère de la Santé et de l'Hygiène publique et celui de l'Industrie jouent un rôle clé dans la création et le maintien d'un environnement propice au processus de modernisation de l'industrie.

Divers autres éléments, ou composantes stratégiques, doivent également être traités parallèlement à la mise en œuvre de la feuille de route. Comme ce document se concentre sur des questions techniques, il n'est pas approprié d'approfondir ces autres dimensions 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.

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

Généralement, une stratégie globale est nécessaire pour créer un environnement favorable à la modernisation 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. L'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.** L'autorité réglementaire nationale doit 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 une ARN pleinement opérationnelle, 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 l'ANRM.
- **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 de l'ANRM. 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.

6.2 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 la modernisation 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 ses 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.
- Comme indiqué ci-dessus, le cadre régional établit une approche en deux étapes pour la mise à niveau des fabricants existants et cette structure est reflétée dans cette feuille de route au niveau national. Étant donné qu'il est nécessaire de fixer des délais pour l'achèvement de chaque phase, ceux-ci doivent être alignés entre le niveau national et le niveau régional. Il est important de noter que chaque pays peut fixer ses propres délais pour chaque phase entrant dans les délais régionaux respectifs, sans toutefois tomber en dehors des limites régionales.
- 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.

7 CONCLUSIONS

Ce document technique a été élaboré au niveau national pour définir une approche par étapes permettant aux fabricants de produits pharmaceutiques au Mali de se conformer aux normes globalement acceptées en matière de bonnes pratiques de fabrication (BPF), en particulier les BPF définies par l’OMS. Il s’applique aux producteurs existants, ce qui peut impliquer une mise à niveau des pratiques productrices en place, mais aussi aux nouveaux entrants, qui souhaitent s’établir au marché malien, afin qu’ils fonctionnent selon les normes internationalement reconnues lors du lancement de leurs exploitations. Outre le secteur et les investisseurs potentiels, cette feuille de route est destinée à intéresser les principales parties prenantes au niveau national, notamment le Ministère de la Santé et de l’Hygiène Publique, le Ministère de l’Industrie et d’autres acteurs pertinents.

Le secteur pharmaceutique du Mali compte actuellement deux fabricants de PPF en activité et ceux-ci ont été évalués dans le cadre du développement de cette feuille de route des BPF. L’interprétation des observations faites au cours de ces visites d’entreprise a montré que le niveau global de conformité aux BPF est hétérogène dans le secteur, avec des divergences montrant une étendue particulièrement importante en ce qui concerne les aspects des éléments clés de la qualité liés au site, alors que les défis techniques concernant le système de gestion de la qualité mériteront un degré d’attention plus semblable dans la mesure où chacune des deux sociétés doit encore faire des efforts pour se conformer pleinement aux BPF.

Chaque entreprise a reçu un rapport d’évaluation détaillé et a été assistée à élaborer son propre plan CAPA pour guider ses activités de mise à niveau tout en atténuant les risques à la santé résultant de la production durant la phase de transition vers une conformité complète aux BPF. Ces documents, dont les détails demeurent confidentiels, sont déposés auprès du Ministère de la Santé et de l’Hygiène Publique qui est chargé du suivi de leur mise en œuvre. Il est important à noter qu’une telle extension des fonctions réglementaires devrait être accompagnée par un renforcement des capacités et ressources existantes.

La feuille de route du Mali 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. La mise en œuvre de ce cadre régional et des initiatives associées à l’échelle nationale requiert que des dimensions stratégiques (outre les aspects techniques ciblés ici) soient abordées pour permettre aux entreprises 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 et il est donc envisagé de mettre en place un programme global pour faciliter les initiatives nationales et les mesures de coordination régionale qui devront être entretenues pendant une période étendue. Le but de développer 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 tout en réalisant les avantages économiques associés avec un développement industriel durable et inclusif.

APPENDICE I : ELEMENTS CLES DE QUALITE & PRIORITES D'EVALUATION

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<p>tuyauteries</p> <p>Développement d'un système définissant l'état de l'équipement</p> <p>Établissement de spécifications, de limites d'action et d'alerte, de procédures et fréquences d'échantillonnage et de méthodes de test</p> <p>Mise en place d'un programme de surveillance continue et de rapports pour les utilités impactant directement la qualité du produit</p>	<p>place et mis en œuvre</p> <p>Système de définition du statut de l'équipement en place et mis en œuvre</p> <p>Spécifications documentées, procédures et fréquences d'échantillonnage et méthodes de test en place et mises en œuvre</p> <p>Un programme de suivi continu et de monitoring en place</p>
2.	Utilités ayant un impact sur les BPF	<p>Mise au point et validation de procédures de nettoyage appropriées pour les locaux, le matériel et les vêtements dans la mesure requise, en tenant compte du fait que la procédure de nettoyage ne doit pas avoir d'impact négatif sur les matériaux et les produits manipulés. Les outils de nettoyage utilisés doivent être adaptés et ne doivent pas devenir une source de contamination (croisée). Le stockage d'équipements et de vêtements nettoyés ne doit pas devenir une source de contamination (croisée).</p> <p>Développement d'un programme de nettoyage décrivant les exigences et les besoins en formation du personnel, des locaux, de l'équipement, du matériel, des vêtements à nettoyer, des procédures de nettoyage, des fréquences de nettoyage, des agents de nettoyage et de désinfection ; ce programme devant être accompagné d'un calendrier et d'un journal pour retracer les activités effectuées.</p> <p>Développement d'un programme de surveillance environnementale de routine comprenant des spécifications, des limites d'action et d'alerte, des procédures d'échantillonnage et des fréquences d'évaluation</p>	<p>Procédures de nettoyage appropriées développées et validées avec succès</p> <p>Un programme de nettoyage complet comprenant un programme et des journaux en place et suivi.</p> <p>Des programmes de surveillance environnementale de routine développés et mis en œuvre</p>
3.	Nettoyage et hygiène	Développement et mise en œuvre d'un plan maître pour les activités d'étalonnage, de qualification et de validation (plan maître de validation et	Documentation maîtresse en place et mise en œuvre

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<p>plans de projet) décrivant l'approche, les procédures, les responsabilités, les calendriers, la gestion de toutes les étapes du cycle de vie et les exigences en matière de documentation</p> <p>Développement et mise en œuvre de plans, protocoles et rapports pour les procédures d'étalonnage, de qualification et de validation, y compris les procédures documentées, les plans et les rapports pour (ré)étalonnage, (re)qualification et (re)validation des bâtiments, des utilités, des équipements, des contrôles, des processus et des méthodes décrits dans le plan maître de validation</p> <p>Développement et mise en œuvre de systèmes permettant d'examiner et de vérifier l'état d'étalonnage, de qualification et de validation</p>	<p>Plans, protocoles et rapports pour le (ré) étalonnage, la (re) qualification et la (re) validation en place comme indiqué dans le plan directeur de validation et mis en œuvre</p> <p>Systèmes d'examen et de suivi des états d'étalonnage, de qualification et de validation en place et mis en œuvre</p>
4.	Qualification et validation	<p>Développement et mise en œuvre d'un système documenté concernant le traitement, les investigations, les corrections et actions correctives des réclamations contenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personne(s) responsable(s) et responsabilités • Procédures à suivre pour le traitement, les investigations, les corrections et actions correctives des réclamations, y compris les délais • La nécessité d'étendre l'investigation à d'autres lots, matières premières, produits • Enquête sur une éventuelle contrefaçon • Le besoin de rappel de produit • La nécessité d'informer les autorités compétentes et le public en cas de risque public • Système d'enregistrement des réclamations reçues, des enquêtes et des actions effectuées • Examen régulier et tendance des enregistrements 	Système documenté pour le traitement, la recherche, les actions correctives et préventives des plaintes en place et mis en œuvre

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

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

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<p>Développement et mise en œuvre d'un système d'audit et d'approbation des fabricants et des fournisseurs, y compris :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procédure et critères d'évaluation des fabricants et des fournisseurs de matières premières et de matériaux d'emballage concernant leur adéquation, légalité et conformité avec les BPF ; • Identification des besoins et des exigences d'audit pour les fabricants et les fournisseurs ; priorisation d'exigences d'audit et préparation de programmes d'audit ; • Procédures de suivi de pré-audit, d'audit et de post-audit pour les fabricants et les fournisseurs ; • Procédures et critères de qualification et de disqualification des fabricants et des fournisseurs, y compris de ceux pour lesquels aucun besoin d'audit n'a été identifié ; • Obligation d'établir des accords qualité / techniques avec les fabricants et les fournisseurs ; • Liste des fabricants et des fournisseurs agréés pour les matières premières et les matériaux d'emballage ; • Procédure, critères et périodes de surveillance et de (ré) évaluation / (ré) qualification des fabricants et des fournisseurs de matières premières et de matériaux d'emballage. 	<p>Procédures de qualification des fabricants et des fournisseurs en place et mises en œuvre</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
9.	Personnel	<p>Détermination de la quantité de personnel nécessaire et élaboration de procédures écrites pour la rédaction des descriptions de poste</p> <p>Définition des qualifications, expériences et responsabilités nécessaires sous forme de descriptions de poste, garantissant que le personnel clé chargé de superviser la ou les unités de production et les unités de qualité possède les qualifications requises (formation scientifique et expérience pratique) par la législation nationale.</p> <p>Développement et mise en œuvre de mécanismes et procédures pour restreindre l'accès au site, à la production, au stockage et au laboratoire de contrôle de qualité</p>	<p>Nombre, qualifications et expérience du personnel définis</p> <p>Descriptions de poste signées et datées pour le personnel en place</p> <p>Mécanismes et procédures en place et mis en œuvre pour restriction d'accès</p>
10.	Formation	<p>Développement et mise en œuvre de procédures de formation documentées, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation des besoins en formation • Programme de formation pour l'initiation, la formation au poste et la formation continue • Calendriers de formation • Exigences de formation pour les formateurs • Fréquence de formation • Contrôle de la participation à la formation • Evaluation de l'efficacité de la formation et du traitement du personnel défaillant • Les dossiers de formation, y compris leurs procédures d'examen et de mise à jour • Exigences de formation pour le personnel de soutien externe / les contractants 	<p>Procédures de formation en place et mises en œuvre</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
11.	Hygiène du personnel	<p>Aspects liés au site :</p> <p>Tenant compte de la gamme de produits, des opérations à effectuer sur le site, du nombre et des qualifications du personnel requis sur le site, la conception du site et des équipements doit garantir que</p> <ul style="list-style-type: none"> • les salles de repos et de restauration sont séparées des zones de production et de contrôle sans accès direct, • seulement le personnel autorisé peut accéder aux zones interdites, • la conception des entrées des zones non contrôlées et contrôlées est suffisamment spacieuse et appropriée pour éviter la contamination / contamination croisée des zones adjacentes et pour effectuer les procédures d'entrée requises, • le contact direct du personnel et des matériaux / produits est évité, • les flux de personnel n'ont pas d'impact négatif sur la qualité des produits fabriqués. <p>Les vêtements de travail et de protection du personnel doivent être adaptés aux opérations à exécuter et aux zones de travail. Des vêtements de protection distincts doivent être mis en place pour les zones de fabrication de produits sensibilisants / dangereux.</p> <p>Des locaux, des équipements et des mesures techniques susceptibles à garantir le confinement de produits sensibilisants/dangereux et à empêcher la contamination croisée de matières et de produits due au flux du personnel et au nettoyage des vêtements doivent être disponibles</p>	<p>Aspects liés au site :</p> <p>Les spécifications de conception et l'agencement des locaux et des équipements conviennent au personnel et à l'hygiène.</p> <p>La mise en œuvre est effectuée conformément aux spécifications et aux conceptions d'origine.</p> <p>Vêtements appropriés pour le personnel définis et mis en œuvre</p> <p>Locaux, équipements et mesures techniques en place garantissant le confinement de produits sensibilisants/dangereux et empêchant la contamination croisée de matières et de produits due au flux du personnel et au nettoyage des vêtements</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<p>Aspects liés au SGQ :</p> <p>Développement et mise en œuvre de procédures documentées pour assurer une hygiène personnelle conforme aux BPF, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procédures d'entrée et de sortie pour les différentes sections du site, appropriées pour éviter la contamination (croisée), en particulier dans les cas où des produits sensibilisants / dangereux sont fabriqués ; • Concept de vêtement de protection adapté aux différentes sections du travail ; • Vêtements de protection séparés pour les zones de fabrication de produits sensibilisants / dangereux ; • Procédures de lavage appropriées pour éviter la contamination du vêtement pendant le lavage et le séchage ; • Panneaux indiquant les exigences en matière d'hygiène telles que les procédures de lavage, désinfection et indication des tenues requises ; • Programme d'examens médicaux pour le personnel en début d'emploi et à des fréquences définies ; • Tests de sensibilité du personnel manipulant des matières et des produits sensibilisants • Une procédure empêchant le personnel malade ou blessé ou le personnel présentant des lésions ouvertes de travailler à proximité du produit ouvert ; • Interdiction de consommer de la nourriture, des boissons, du tabac et des médicaments personnels dans les zones de production, de contrôle de la qualité et d'entrepôt ; • Programmes de formation sur l'hygiène personnelle. 	<p>Aspects liés au SGQ :</p> <p>Procédures documentées garantissant la mise en place et la mise en œuvre d'une hygiène personnelle conforme aux BPF</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
12	Locaux**	<p>Aspects liés au site :</p> <p>Définition de la destination des locaux en prenant en compte les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Environnement dans lequel les locaux sont construits ; • Classes de produits ciblées (par exemple, produits toxiques, sensibilisants, mutagènes, bêta-lactames, sensibles à la lumière, à la température et/ou à l'humidité, non-/stériles) ; • Capacité (nombre/volume par an) de production ciblée et environnement de fabrication pour les classes de produits ciblées ; • Opérations de fabrication à effectuer sur site ; • Capacités de stockage et environnement requis pour les matières et les produits intermédiaires et les produits finis ; • Activités de développement de produits à exécuter sur le site (site de fabrication «pur», R & D / usine pilote) ; • Unités auxiliaires, locaux techniques et sociaux • Disponibilité, génération et distribution des utilités ; • Zones administratives (par exemple, pour la tenue des dossiers, l'archivage, la formation) ; • Superficie totale du terrain. <p>La conception d'une installation autonome typique comprend généralement les domaines suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entreposage, y compris les zones de réception et d'expédition ; • Salles blanches pour l'échantillonnage, la pesée et la production ; • Zones auxiliaires de support (telles que le lavage, corridor, stockage intermédiaire) ; • Zones de conditionnement • Laboratoire de contrôle de la qualité • Zones techniques • Utilités 	<p>Aspects liés au site :</p> <p>Destination des lieux définie</p> <p>Spécifications de conception et d'aménagement des locaux en place et approuvés par les autorités</p> <p>Flux de personnel et de matériel défini</p> <p>Besoins en utilités définis et espace suffisant alloué</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<p>La conception des locaux doit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Assurer un flux logique de matériel et de personnel ; • Minimiser les risques d'erreurs et de confusion ; • Permettre un nettoyage efficace ; • Prévenir l'accumulation de saleté et de poussière ; • Prévoir des mesures techniques appropriées pour prévenir la contamination et la contamination croisée ; • Prévoir des mesures de confinement adaptées aux opérations et aux matériaux / produits manipulés ; • Définir les matériaux de construction appropriés ; • Fournir un environnement approprié pour toutes les opérations ayant lieu sur le site ; • Séparer les opérations de fabrication effectuées sur le site ; • Permettre une maintenance efficace ; • Permettre un espace suffisant pour les opérations ayant lieu ; • Empêcher l'accès du personnel non autorisé sur le site ; • Sur le site, empêcher le personnel non autorisé d'accéder à la production, aux zones de stockage et au laboratoire de contrôle de la qualité ; • Fournir des sas pour le personnel et le matériel ; • Assurer la séparation entre les zones contrôlées et les zones non contrôlées, y compris : <ul style="list-style-type: none"> ○ Séparation des laboratoires de contrôle de la qualité des zones de production, ○ Séparation de la salle de repos et de restauration des zones de contrôle de la qualité de fabrication et d'entreposage, ○ Séparation des ateliers de maintenance des zones de production, ○ Séparation des zones d'emballages secondaires et ultérieurs des salles blanches ; • Permettre un contrôle efficace contre les parasites ; 	

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • Protéger les matériaux et les produits des intempéries et de l'intrusion de parasites pendant les procédures de réception et d'expédition ; • Assurer la séparation des zones de réception et d'expédition ; • Fournir des zones de stockage d'une capacité suffisante, d'un environnement adéquat et de la sécurité pour les différentes catégories de matériaux et de produits avec une séparation et une séparation appropriées ; • Fournir les utilitaires nécessaires et un espace approprié pour la génération et la distribution ; • Fournir une alimentation de secours pour exécuter les opérations essentielles en cas de panne de courant ; • Fournir un système de drainage approprié, de conception hygiénique et capable d'empêcher le reflux • Fournir des espaces dédiés et autonomes au cas où des produits sensibilisants / dangereux seraient fabriqués ; • Fournir des zones séparées au cas où des produits médicaux et non médicaux seraient fabriqués ; • Séparer les entrepôts des matières premières, des matériaux d'emballage et des produits finis des zones de production ; • Fournir des installations d'urgence (lave-yeux, douches d'urgence, équipement de lutte contre les incendies, etc.). <p>Recherche et sélection de sous-traitants* appropriés et de personnel de soutien pour la construction du site</p> <p>Construction de locaux conformes aux spécifications de conception</p>	<p>Des entrepreneurs et des sous-traitants qualifiés sont identifiés.</p> <p>Locaux conformes aux spécifications prédéfinies en place. L'installation, telle que construite, est conforme aux dessins de conception originaux.</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
13.	Équipements	<p>Aspects liés au SGQ :</p> <p>Développement et mise en œuvre d'un système de documentation contenant des procédures, protocoles, rapports et enregistrements pour la qualification, la maintenance, le nettoyage et la désinfection des locaux</p> <p>Élaboration et mise en œuvre d'un programme de lutte antiparasitaire décrivant les procédures et spécifications relatives à la lutte antiparasitaire, les emplacements, la fréquence, les besoins et les qualifications des sous-traitants*, y compris les contrats</p> <p>Développement d'un système définissant l'état des locaux (par exemple, propre, en fonctionnement, en attente de nettoyage, en cours de maintenance) dans les sections opérationnelles</p> <p>Aspects liés au site :</p> <p>Identification des besoins d'équipement en fonction des classes de produits à fabriquer, de la capacité de production, des exigences opérationnelles et de contrôle et des activités de contrôle de la qualité à effectuer sur le site.</p> <p>Définition des spécifications, de la conception et de l'emplacement de l'équipement afin de garantir sa compatibilité avec l'utilisation prévue, en tenant compte de facteurs tels que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'environnement opérationnel ; • Les exigences de confinement ; • Les exigences de matières, particulièrement dans les zones de contact avec le produit, y compris <ul style="list-style-type: none"> ○ Le type de matériaux de construction n'étant ni réactif, ni additif, ni absorbant, ni adsorbant, ○ La finition des surfaces • La facilité de nettoyage/stérilisation ; • La prévention de la contamination (croisée) ; 	<p>Aspects liés au SGQ :</p> <p>Système de documentation pour la qualification, la maintenance, le nettoyage et la désinfection des locaux en place et mis en œuvre</p> <p>Programme documenté pour la lutte contre les parasites, y compris les procédures pour les entrepreneurs en place et mis en œuvre</p> <p>Système documenté pour définir le statut des locaux en place et mis en œuvre</p> <p>Aspects liés au site :</p> <p>Besoins d'équipement identifié</p> <p>Spécifications de conception et disposition / croquis de l'équipement et des systèmes de support disponibles</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • La maintenance devant avoir le moins d'impact possible sur les processus de production en salle blanche (par exemple, au moyen d'installations «à travers le mur»); • La facilité de changements; • L'utilisation de lubrifiants et de liquides de refroidissement appropriés; • L'adéquation de l'équipement aux procédures d'étalonnage; • Le type et la qualité des étalons d'étalonnage nécessaires; • La gamme appropriée et la précision des équipements de mesure; • La quantité et capacité appropriées de l'équipement en tenant compte des temps de cycle de changement et de traitement; • L'adéquation des dimensions et du poids de l'équipement à l'endroit de l'usage prévu; • Contrôles et concept d'automatisation • Espace requis et accès à l'équipement pour son fonctionnement; • Utilités / systèmes d'assistance nécessaires au fonctionnement; • Sécurité de fonctionnement; • Nécessité d'un étiquetage adéquat au point d'opération. <p>Recherche et sélection de fournisseurs* appropriés pour l'équipement</p> <p>Installation / mise en service d'équipements conformes aux spécifications de conception</p>	<p>Fournisseur(s) approprié (s) identifié(s) et contrats disponibles</p> <p>Matériel conforme aux spécifications prédéfinies et à la conception en place</p> <p>L'équipement tel que construit est conforme aux dessins de conception d'origine</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<p>Aspects liés au SGQ :</p> <p>Développement et mise en œuvre d'un système contenant des procédures documentées, des protocoles, des rapports et des enregistrements pour l'étalonnage, la qualification, la maintenance et le nettoyage, la désinfection de chaque équipement</p> <p>Développement et mise en œuvre de procédures documentées pour le fonctionnement de l'équipement, y compris des enregistrements / registres</p> <p>Développement d'un système définissant l'état de l'équipement (par exemple, propre, en fonctionnement, en attente de nettoyage, en cours de maintenance) dans les sections opérationnelles</p> <p>Développement et mise en œuvre de procédures documentées pour la gestion des équipements défectueux et des systèmes de support</p>	<p>Aspects liés au SGQ :</p> <p>Système contenant des procédures documentées, des protocoles, des rapports et des enregistrements pour l'étalonnage, la qualification, la maintenance, le nettoyage et la désinfection de chaque équipement en place et mis en œuvre</p> <p>Procédures documentées pour le fonctionnement de l'équipement, y compris les enregistrements / journaux de bord en place et mises en œuvre</p> <p>Système documenté pour définir le statut de l'équipement en place et mis en œuvre</p> <p>Procédures documentées pour la manipulation des équipements défectueux et des systèmes de support en place et mises en œuvre</p>
14.	Matières premières, intermédiaires et produits finis	<p>Aspects liés au site :</p> <p>Tenant compte de la production ciblée et des types de matériaux utilisés pour la production, la conception de zones de stockage séparées pour</p> <ul style="list-style-type: none"> • matières premières, • matériaux d'emballage, • intermédiaires, • produits en vrac, • produits finis, <p>et pour des statuts de produit distincts tels que</p> <ul style="list-style-type: none"> • mis en quarantaine, • libéré, • rejeté, • retourné, • rappelé <p>est fait en assurant le stockage ordonné des différentes catégories de matériaux et de produits.</p>	<p>Aspects liés au site :</p> <p>Les spécifications de conception et la disposition des zones de stockage, d'échantillonnage, de distribution et de transport du matériel en place</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<p>Tenant compte de la gamme de produits, les conditions de stockage appropriées sont définies en mettant l'accent sur l'environnement, les dispositifs de surveillance requis, la facilité de nettoyage, la capacité et la sécurité afin d'éviter toute altération du matériel et du produit pendant le stockage.</p> <p>La conception doit assurer la séparation des zones de réception et d'expédition, une protection des intempéries du matériel et des marchandises lors de la réception et de l'expédition ainsi qu'un contrôle efficace des parasites puisse être mis en œuvre.</p> <p>L'accès au stockage, en particulier pour le stockage des étiquettes, des matériaux d'emballage imprimés et des substances réglementées, ainsi qu'aux zones de production et de contrôle de la qualité doit être limité exclusivement au personnel autorisé.</p> <p>Sur la base des classes de produits fabriquées, des activités de fabrication et de la capacité de production du site, un flux approprié de matériaux et de produits à travers les différentes étapes de fabrication est défini.</p> <p>Les zones d'échantillonnage et de distribution des matériaux doivent fournir un espace, un environnement et des équipements adéquats pour éviter les erreurs et les contaminations (croisées) au cours des opérations effectuées. De plus, des mesures de contrôle de la poussière doivent être mises en place pour assurer un confinement adéquat.</p> <p>Aspects liés au SGQ :</p> <p>Développement et mise en œuvre de systèmes et de procédures documentés pour la réception, la détention, la manipulation, l'échantillonnage, l'inspection, la libération, le rejet, la pesée, la distribution et la destruction des matières, des étiquettes, des produits intermédiaires et des produits finis, et définition du personnel autorisé à effectuer ces opérations, notamment:</p>	<p>Zones conformes aux spécifications et à la conception d'origine</p> <p>Aspects liés au SGQ :</p> <p>Systèmes documentés pour la réception, la manipulation, l'échantillonnage, la libération, le rejet, la distribution, la distribution et la destruction de matériaux, d'étiquettes, de produits intermédiaires et de produits finis en place et mis en œuvre</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • Développement et mise en œuvre de procédures garantissant que seuls des matières de qualité suffisante pour l'usage auquel ils sont destinés sont achetés, reçus et manipulés ; • Définition des exigences de transport et de stockage pour les matières et les produits manipulés ; • Définition et mise en œuvre de procédures pour assurer le transport et le stockage des matières et des produits dans des environnements appropriés avec restriction d'accès selon les besoins ; • Définition et mise en œuvre de procédures d'échantillonnage, de contrôle d'identité et d'intégrité des envois entrants ; • Définition et mise en œuvre de procédures d'étiquetage, de stockage et de manipulation des matières, étiquettes et produits (intermédiaires) en fonction de leur statut, empêchant efficacement des confusions de matières de statuts différents et définissant clairement le personnel autorisé pour l'accès et le changement de statut ; • Développement et mise en œuvre d'un système d'identification unique des matières et des produits, y compris code d'identification / numéro de lot, statut de l'échantillonnage, emplacement de stockage et nombre de conteneurs ; • Définition et mise en œuvre de procédures pour la rotation des stocks (par exemple, premier-premier-premier sorti) et le contrôle de l'expiration ; • Définition et mise en place de procédures de rapprochement régulier des stocks comparant les stocks réels aux stocks enregistrés ; 	

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • Définition et mise en place de procédures pour l'émission et la réconciliation des articles et des produits ; • Définition et mise en œuvre de procédures pour la distribution des matières et la manipulation des matières distribuées ; • Définition et mise en œuvre de procédures pour assurer l'adéquation et la traçabilité du processus de distribution ; • Définition et mise en œuvre d'un programme de lutte contre les parasites et nuisibles, garantissant que les mesures prises n'aboutissent pas à une contamination des équipements, matières et produits ; • Définition et mise en œuvre de procédures de retraitement / retraitement ou de récupération des produits rejetés ; • Définition et mise en œuvre de procédures pour un stockage et une élimination corrects et sûrs des déchets. 	
15.	Documentation	<p>Développement et mise en œuvre d'un système de documentation contenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les documents maîtres définissant le contrôle du système de documentation ainsi que le format, le contenu, les conventions de date et d'heure, la préparation, la reproduction sans modifications, la délivrance et la distribution aux lieux d'utilisation, la traçabilité, les pratiques de contrôle de version, la révision et l'autorisation, la révision périodique, le stockage, l'archivage et la destruction des fichiers tels que <ul style="list-style-type: none"> ○ POS (procédures opérationnelles standard), ○ Spécifications et procédures de test, ○ Registres, ○ Rapports, ○ Etiquettes ○ Documents maîtres (fournissant des informations détaillées sur la qualité et la quantité de 	Système de documentation complet en place et mis en œuvre

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<p>matière (DMF), la taille de lot, toutes les étapes de fabrication, les paramètres de processus, les contrôles en cours de fabrication et environnementaux, les instructions de dédouanement de lignes et les procédures de calcul de rendement et de réconciliation des matières),</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Instructions de fabrication / d'emballage et rapports (spécifiques au lot, permettant traçabilité complète de l'histoire de lot) ; ● Un système d'enregistrement et d'archivage assurant la traçabilité et l'intégrité des données et des enregistrements / registres ; ● Référencement des enregistrements / journaux de bord / étiquettes dans les POS en vigueur ; ● Définitions pour les corrections et modifications conformes aux BPF ; ● Un système de contrôle des documents et des données sur support électronique (y compris contrôle d'accès, autorisations de saisie et de modification des données) ; ● Un index principal de toutes les procédures de l'entreprise, des formulaires et des numéros de version actuels permettant la traçabilité de l'historique de révision ; 	

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • Documents dérivés de documents maîtres définissant les spécifications, procédures, journaux et enregistrements pour tout type de matière première, produits, opérations, méthodes de fabrication, contrôles qualité et environnementaux, maintenance, nettoyage, désinfection et étiquetage, y compris leurs départements d'émission et les dates, validités, fonctions fonctionnelles, domaines, objectifs et champs d'application, historique des changements, références, autorités et responsabilités du personnel impliqué ; • Registres de distribution des documents contrôlés ; • Définition des formats d'étiquettes et des pratiques d'étiquetage. 	
16.	Bonnes pratiques de production	<p>Aspects liés au site : (couverts sous «aspects liés au site» de l'élément-clé de qualité 12 : locaux)</p> <p>Aspects liés au SGQ :</p> <p>Développement d'un système d'identification et de classification des substances manutentionnés en fonction de leur activité et leur potentiel dangereux ou sensibilisant, et dérivation des exigences de confinement sur la base de la classification faite</p> <p>Développement et mise en œuvre de procédures organisationnelles pour éviter une contamination (croisée) en assurant un confinement dans la mesure requise et en tenant compte des risques associés aux matières et produits manipulés ; ces procédures devant aussi exclure en général la fabrication de différents produits dans la même salle.</p> <p>Développement et mise en œuvre de procédures et registres pour toutes les activités liées à la production, y</p>	<p>Aspects liés au site : (couverts sous «aspects liés au site» de l'élément-clé de qualité 12 : locaux)</p> <p>Aspects liés au SGQ :</p> <p>Système d'identification et de classification des substances manipulées en fonction de leur activité et leur potentiel dangereux ou sensibilisant, et dérivation des exigences de confinement sur la base de la classification en place et mis en œuvre</p> <p>Procédures organisationnelles pour éviter une contamination (croisée) en place et mises en œuvre</p> <p>Procédures et registres pour toutes les activités liées à la production, y compris les</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<p>compris les contrôles en cours de processus et environnementaux et les procédures de dédouanement et de rapprochement des lignes</p> <p>Développement et mise en œuvre de procédures écrites pour toutes les activités de fabrication et de conditionnement, reflétant également les résultats des qualifications / validations effectuées</p> <p>Développement et mise en œuvre de pratiques d'étiquetage des matériaux, des conteneurs, des équipements, des salles, des lignes et des tuyaux, identifiant le statut opérationnel, le produit / matériau traité, la résistance, le numéro de lot, l'étape de production et les détails du produit / matière précédent selon les besoins</p> <p>Développement et mise en œuvre de mesures organisationnelles évitant la confusion entre les matières et produits non-stérilisés et stérilisés</p> <p>Développement et mise en œuvre de procédures de traitement des matériaux d'emballage non codés et non utilisés</p>	<p>contrôles en cours de processus et environnementaux et les procédures de dédouanement et de rapprochement des lignes en place et mis en œuvre</p> <p>Procédures écrites pour toutes les activités de fabrication réalisées, reflétant également les résultats des qualifications / validations effectuées et mises en œuvre</p> <p>Pratiques d'étiquetage en place et mises en œuvre</p> <p>Mesures organisationnelles évitant la confusion des matériaux et produits non-stérilisés et stérilisés en place et mises en œuvre</p> <p>Procédures de traitement des matériaux d'emballage non codés et non utilisés, en place et mises en œuvre</p>
17.	Bonnes pratiques de contrôle de qualité	<p>Aspects liés au site :</p> <p>Définition des activités analytiques devant avoir lieu dans le laboratoire de contrôle de la qualité en fonction de la gamme de produits et des activités de fabrication effectuées sur le site</p> <p>La conception de l'agencement du laboratoire et la définition du matériel requis pour effectuer tous les contrôles analytiques de manière efficace et fiable sont réalisées en prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exigences d'emplacement et de confinement garantissant une séparation adéquate du laboratoire de contrôle de la qualité des zones de production ; 	<p>Aspects liés au site :</p> <p>Activités analytiques définies</p> <p>Les spécifications de conception et la disposition des locaux et des équipements sont adaptées à la réalisation d'activités de contrôle de la qualité.</p>

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • Restriction de l'accès au laboratoire et à ses zones de stockage ; • Espace, environnement et équipements adéquats pour éviter les confusions et les contaminations (croisées) lors des inspections et des tests des matières et des produits finis et pendant la surveillance environnementale ; • Flux logique d'échantillons, de réactifs et de personnel Nombre suffisant de locaux et de zones pour que les systèmes de contrôle soient séparés et n'interfèrent pas les uns avec les autres ; • Installations nécessaires aux opérations à exécuter, y compris les systèmes de secours ou les stabilisateurs pour les équipements nécessitant une alimentation électrique ininterrompue ; • Séparation du traitement de l'air entre le laboratoire et la production ; • Séparation du prélèvement et de la conservation des échantillons, des réactifs, des accessoires de laboratoire et des substances de référence ; • Séparation des zones de stockage des zones de test ; • Adéquation des zones de stockage en mettant l'accent sur la taille, la sécurité et l'environnement pour le stockage des réactifs, des substances de référence, des solvants, des échantillons, l'archivage de la documentation et pour la réalisation d'études de stabilité ; • Adéquation des équipements de laboratoire, des instruments et des espaces dédiés aux tests analytiques à effectuer ; • Gamme appropriée et précision des équipements de mesure Adéquation des équipements pour l'étalonnage requis, les procédures de qualification ; 	

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • Type et qualité des standards d'étalonnage nécessaires Sécurité des opérations ; • Disponibilité des équipements de secours et d'urgence ; • Traitement approprié des déchets. <p>Recherche et sélection d'entrepreneurs* et de fournisseurs* appropriés pour la construction, l'achat d'équipements et l'entretien du laboratoire</p> <p>Conception et équipement de laboratoire respectant les spécifications de conception et les plans</p> <p><u>Aspects liés au SGQ :</u></p> <p>Développement et mise en œuvre de procédures, enregistrements et registres couvrant toutes les opérations effectuées dans le laboratoire, y compris :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Définition et mise en œuvre de procédures documentées, y compris des enregistrements et des journaux pour tout le flux d'échantillons, depuis l'échantillonnage, l'étiquetage, la réception, le stockage et la chaîne de contrôle jusqu'à la fin des tests y compris la délivrance du rapport de test ou du certificat d'analyse permettant une traçabilité complète de l'historique des échantillons, standards / réactifs et leur qualité, équipement, méthodes, personnel impliqué ; • Définition et mise en œuvre de procédures d'environnement et de contrôle adaptées aux différents tests effectués ; 	<p>Les entrepreneurs et fournisseurs appropriés sont identifiés et les contrats sont disponibles.</p> <p>Conception et spécifications du laboratoire et des équipements conformes à la conception et aux spécifications d'origine</p> <p><u>Aspects liés au SGQ :</u></p> <p>Procédures, enregistrements et registres couvrant toutes les opérations effectuées dans le laboratoire en place et mis en œuvre, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procédures documentées comprenant des enregistrements et des journaux pour l'ensemble du flux d'échantillons, permettant une traçabilité complète en place et mis en œuvre ; • Environnement et procédures de contrôle adaptés aux différents tests effectués définis et mis en œuvre ;

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • Développement et mise en œuvre de systèmes et de calendriers pour la validation, procédures de vérification pour méthodes et processus analytiques et étalonnage, procédures de qualification pour services publics, équipements et systèmes informatisés ; • Développement et mise en œuvre de procédures d'entretien et de maintenance des équipements ; • Développement et mise en œuvre d'un programme de formation et d'évaluation périodique pour les analystes ; • Développement et mise en œuvre de procédures, de journaux et d'enregistrements pour le fonctionnement et les tests de compatibilité des équipements, méthodes utilisées ; • Développement et mise en œuvre de procédures et de registres de délivrance d'échantillons, d'étalons, de réactifs et de documents contrôlés ; • Développement et mise en œuvre de procédures et enregistrements pour le contrôle des stocks ; • Développement et mise en œuvre de procédures de traitement des résultats de test, y compris des données brutes et des feuilles de calcul / cahiers de laboratoire, des enregistrements garantissant la traçabilité et l'authenticité / intégrité des données ; • Développement et mise en œuvre de procédures pour la publication des résultats des tests / rapports analytiques et de la certification ; 	<ul style="list-style-type: none"> • Systèmes et calendriers pour les procédures de validation, de vérification, d'étalonnage et de qualification en place et suivis • Procédures d'entretien et de maintenance des équipements en place et suivies ; • Programme de formation et d'évaluation périodique des analystes en place et mis en œuvre ; • Procédures, journaux et enregistrements pour le fonctionnement et les tests de compatibilité des équipements, méthodes utilisées et mises en œuvre ; • Procédures de délivrance et enregistrements des échantillons, normes, réactifs et documents contrôlés en place et mis en œuvre ; • Procédures et enregistrements pour le contrôle des stocks en place et mis en œuvre ; • Procédures de traitement des résultats des tests, y compris les données brutes et les feuilles de calcul / cahiers de laboratoire, enregistrements assurant la traçabilité et l'authenticité / intégrité des données en place et mises en œuvre ; • Procédures de publication des résultats des tests / rapports d'analyse et de la certification en place et mises en œuvre ;

Numéro de référence	Élément-clé de qualité	Actions de mise en œuvre	Jalons
		<ul style="list-style-type: none"> • Développement et mise en œuvre d'un système garantissant la disponibilité de l'intégralité nécessaire des normes de référence, des réactifs, des solvants et des milieux de culture à la qualité requise ; • Développement et mise en œuvre de procédures, enregistrements et journaux pour la manipulation des réactifs / solvants, milieux de culture, y compris qualité requise, identification des fournisseurs, réception, identification / étiquetage, stockage, date d'expiration, délivrance, utilisation, formules maîtresses pour la préparation des réactifs et des milieux de culture, procédures de normalisation et d'essais d'aptitude, le cas échéant ; • Élaboration et mise en œuvre de procédures documentées, d'enregistrements et de registres pour la manipulation des normes de référence chimiques, y compris la qualité, la source, les achats, la réception, l'étiquetage, le stockage, la publication, l'utilisation, la durée d'utilisation et le contrôle de numéro de lot ; • Élaboration et mise en œuvre de procédures documentées pour la préparation et l'utilisation des normes de travail et des référence internes aux produits chimiques, y compris des détails sur la substance de référence, la préparation/standardisation, les (ré) tests et la (ré) standardisation, l'étiquetage, le stockage, la délivrance, l'utilisation et la durée de l'utilisation ; 	<ul style="list-style-type: none"> • Système garantissant la disponibilité de l'intégralité nécessaire des normes de référence, des réactifs, des solvants et des milieux de culture à la qualité requise en place et mis en œuvre ; • Procédures, enregistrements et registres pour la manipulation des réactifs / solvants, milieux de culture, y compris qualité requise, identification des fournisseurs, réception, identification / étiquetage, stockage, date d'expiration, délivrance, utilisation, formules maîtresses pour la préparation des réactifs et des milieux de culture, procédures de normalisation et essais de conformité, le cas échéant, en place et mis en œuvre ; • Procédures documentées, enregistrements et journaux pour la manipulation des normes de référence chimiques placés et mis en œuvre ; • Procédures documentées, enregistrements et journaux pour la manipulation des produits chimiques de référence et des normes de travail internes en place et mis en œuvre ;

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

* La détermination de l'aptitude des sous-traitants, fournisseurs et personnel de support inclut l'évaluation de leur statut légal et de leurs compétences.

** Les eaux d'égout, les déchets et autres déchets (solides, liquides ou sous-produits gazeux provenant de la fabrication) dans les bâtiments et dans les environs immédiats doivent être éliminés de manière sûre, rapide et hygiénique. Les conteneurs et / ou les tuyaux pour déchets doivent être clairement identifiés (repris de l'ICH Q7). De plus, le traitement de tous les déchets doit être conforme aux exigences nationales.



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



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