

HARMONISATION DE LA RÉGLEMENTATION DES
MÉDICAMENTS EN AFRIQUE,
INPECTIONS BPF DE L'INITIATIVE HRMA

POS et Lignes Directrices

Manuel de l'Inspecteur



Contenu

Exigences en Matière de Compétences, Cadre de Formation et d'Évaluation des Inspecteurs aux BPF	2
Manuel de Formation des Inspecteurs	18
Directives de l'initiative HRMA pour les Inspections relatives aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)	32
Directives sur la Mise en Œuvre des Mécanismes de Confiance et d'Échange d'Informations.....	62
Document d'Orientation sur les Inspections Virtuelles à Distance des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en cas d'Urgence et d'Événements Restrictifs Spéciaux	73
Pos pour la Programmation des Inspections BPF.....	82
POS pour la Préparation des Inspections BPF	94
POS pour la Conduite des Inspections BPF	103
POS pour les Rapports d'Inspection BPF	114
POS pour la Détermination du Statut de Conformité aux BPF.....	128
POS pour l'Examen des CAPA et la Clôture de l'Inspection BPF	140
POS pour l'Examen Documentaire et la Validation des BPF	148
POS pour le Suivi des Activités d'Inspection BPF de l'Initiative HRMA.....	164

Cadre de Compétences des Inspecteurs aux BPF

*Exigences en Matière de Compétences, Cadre de Formation et
d'Évaluation des Inspecteurs aux BPF*



1. Introduction

Ce cadre définit les exigences en matière de compétences, le cadre d'évaluation et les besoins en matière de formation ou de développement professionnel pour les inspecteurs spécialisés dans la conduite d'inspections BPF/GLP/GCP pour le compte de l'Agence Africaine des Médicaments (AAM). Les informations et les exigences sont basées sur l'adaptation des exigences de compétence et des besoins de formation des évaluateurs de qualité de l'Agence européenne des médicaments (EMA), 2011¹, du cadre de compétences des inspecteurs de l'OMS, du cadre de développement professionnel des affaires réglementaires, 2013², de la formation PICS pour les inspecteurs.

Objectifs clés

1. Définir des critères de compétence pour les inspecteurs BPF de l'initiative HRMA,
2. Établir un cadre d'évaluation des compétences
3. Établir un cadre cohérent pour le développement professionnel des inspecteurs BPF qui effectueront des inspections BPF pour le compte de l'initiative HRMA.

2. Niveau de compétence des inspecteurs

Ce cadre de compétences décrit l'inspecteur BPF de l'initiative HRMA à trois niveaux, les niveaux I, II et III. Pour chaque niveau, le cadre présente les principales connaissances, aptitudes et capacités de base, ainsi que les exigences en matière de connaissances institutionnelles.

2.1 Niveau 1 - Fondation - Inspecteur Observateur

Pré-requis

- a. Les inspecteurs de niveau I doivent avoir une formation et/ou une expérience appropriée, telles qu'une qualification universitaire en pharmacie, sciences pharmaceutiques, chimie, médecine, sciences vétérinaires, sciences biologiques ou dans d'autres domaines pertinents, et comprendre les aspects spécifiques de la fabrication des produits pharmaceutiques et les directives applicables.
- b. Une expérience professionnelle d'au moins un an dans un domaine pertinent, tel que la réglementation des médicaments, l'industrie pharmaceutique, la recherche et/ou le monde universitaire, est requise.

- c. En outre, l'inspecteur réglementaire doit faire preuve de bonnes compétences en matière de planification, de rédaction, de relations interpersonnelles et de communication, entre autres.
- d. Un diplôme universitaire supérieur, tel qu'une maîtrise en sciences pharmaceutiques ou dans un domaine connexe, constituerait un avantage supplémentaire.

Attentes et exigences à ce niveau

L'inspecteur développera une connaissance et une compréhension de base des cadres réglementaires et juridiques, des exigences réglementaires, de la législation, des directives, des processus et des procédures. Ces personnes se concentrent sur la formation pratique afin de renforcer et de développer des compétences de base dans des domaines tels que, mais sans s'y limiter, le processus d'inspection et la rédaction de rapports, les fonctions d'AAM et le programme HRMA, la préparation à l'inspection, la communication et la collaboration en interne.

Le travail effectué par les personnes de ce grade est réalisé sous la supervision d'inspecteurs plus expérimentés.

Les inspecteurs ayant une expérience limitée ont besoin d'un soutien et d'une supervision importants pour acquérir les compétences nécessaires. Les inspecteurs réglementaires de ce niveau sont encouragés à penser par eux-mêmes, à prendre la responsabilité de leur propre travail et à développer une plus grande indépendance.

2.2 Niveau II - Niveau de spécialisation – Co-Inspecteur

L'inspecteur a démontré qu'il est compétent pour travailler de manière indépendante et sans supervision et qu'il possède les compétences techniques et organisationnelles nécessaires pour inspecter différents

¹ Agence européenne des médicaments. Exigences en matière de compétences et besoins de formation pour les évaluateurs de la qualité, avril 2011

² Regulatory Affairs Professionals Society (RAPS) Professional Development Framework (PD Framework) for the healthcare product regulatory affairs (RA) profession, 2013 (en anglais)

domaines du système de management de la qualité et de l'installation. Il est important que les inspecteurs de niveau II continuent d'évoluer dans leur travail afin de pouvoir inspecter des installations complexes au fur et à mesure que leur formation et leurs compétences se développent.

Le candidat doit avoir terminé ou réussi le niveau de base.

(Des exemptions conditionnelles peuvent être accordées sur la base d'une expérience pratique antérieure)

Les candidats auront jusqu'à 24 mois pour compléter le niveau II sur la base d'un programme défini qui couvrira la planification de l'inspection, l'inspection de tous les domaines du système de gestion de la qualité pour les installations de fabrication de formes de dosage générales et les installations de fabrication stériles, ainsi que les utilités correspondantes.

L'inspecteur de niveau II doit faire preuve d'une bonne compréhension des différentes directives, de compétences élevées en matière de communication, de planification, de direction, d'organisation et de gestion du temps.

2.3 Niveau III - Niveau avancé - Inspecteur Principal

- Le niveau III est constitué d'inspecteurs plus expérimentés qui sont censés apporter une contribution avancée aux sciences réglementaires et peuvent être reconnus comme experts dans un domaine particulier, sur la base de compétences plus étendues ou plus approfondies.
- En outre, un inspecteur de niveau III doit posséder les connaissances et les compétences personnelles nécessaires pour encadrer et développer le personnel moins expérimenté afin de lui permettre de travailler de manière indépendante.
- En outre, un inspecteur de niveau III doit être en mesure d'inspecter des installations complexes et des formes de dosage, y compris des produits biologiques.
- L'inspecteur doit avoir une connaissance actualisée de l'environnement réglementaire général et des processus qui affectent les opérations (et donc les évaluations) de l'initiative HRMA.
- Les inspecteurs de niveau III possèdent de solides compétences techniques et de gestion et font preuve

de compétences et de connaissances dans des domaines tels que, mais sans s'y limiter, la stratégie et les opérations réglementaires, l'évaluation et la gestion des risques, le suivi et la communication des changements dans l'environnement réglementaire ainsi que la communication mondiale, et l'influence sur l'environnement réglementaire.

2.4 Observations générales

Au sein de chaque niveau, l'étendue de la formation nécessaire dépend de l'expérience antérieure de l'individu ; la formation est donc adaptée en conséquence. La délégation du travail des inspecteurs de niveau supérieur aux inspecteurs de niveau inférieur est facultative. Dans ce cas, l'inspecteur de niveau inférieur travaille sous la supervision et la responsabilité des inspecteurs de niveau supérieur.

3. Critères clés

Les critères clés pour analyser les rôles sont les suivants:

- A. Connaissances et compétences scientifiques** - les connaissances et les compétences requises pour atteindre l'objectif général du poste, acquises par l'éducation, la formation et l'expérience (interne et externe).
- B. Connaissances et expérience en matière de réglementation** - les connaissances et la compréhension en matière de réglementation permettant d'atteindre l'objectif général du poste, acquises grâce à la formation et à l'expérience tant interne qu'externe.
- C. Défi dans le cadre de la fonction** - la qualité de la réflexion exigée du titulaire du poste pour résoudre les problèmes et l'application des connaissances afin d'identifier les solutions. Évaluation du degré de disponibilité des directives de procédure et de la nécessité d'un examen et d'un soutien par les pairs.
- D. Prise de décision/niveau de responsabilité** - la marge de manœuvre dont dispose le titulaire du poste pour fournir des conseils et prendre des décisions. Le degré de discrétion dont dispose le titulaire du poste pour agir, la nécessité de vérifier et de signer le travail et la disponibilité de conseils de la part des collègues.
- E. Compétences sociales et sensibilité au contexte interne et externe** - la nature des communications

et le niveau auquel le titulaire du rôle doit opérer au sein de l'organisation et à l'extérieur, la conscience nécessaire du contexte d'évaluation (patient, entreprise pharmaceutique, situation d'examen nationale et internationale).

F. Connaissance de l'institution - le niveau de connaissance et de compréhension du mandat législatif de l'institution, de son histoire, de sa philosophie, de sa culture, de ses politiques, de ses processus, de ses objectifs, de son code de déontologie et de ses relations inter divisions/services.

La matrice de profil permet d'associer la progression des critères clés à l'augmentation des compétences de manière cumulative. Chaque niveau peut être comparé à cette "matrice" afin de déterminer l'ensemble des aptitudes et des compétences requises pour que l'évaluateur puisse exercer à ce niveau.

La matrice de profil fournit un cadre pour l'évaluation des compétences à chaque niveau, identifie les attentes des inspecteurs à chaque niveau, le degré de supervision requis et peut être utilisée comme parcours/outil de développement pour les évaluateurs des inspecteurs réglementaires.

3.1 Courbe d'apprentissage

Il est important de préciser qu'en plus de définir les critères clés pour les niveaux d'inspecteur et les niveaux croissants de progression au sein de chaque poste, il existe également une courbe d'apprentissage/un parcours de développement clair pour les inspecteurs. Les niveaux I à III sont définis de telle sorte qu'un plan de développement de carrière est possible d'un niveau à l'autre. Les niveaux peuvent être considérés comme des phases de développement allant du niveau d'entrée à l'inspecteur principal en passant par le niveau intermédiaire.

La vitesse à laquelle un inspecteur se familiarise avec le travail à un nouveau niveau et peut progresser dans la courbe d'apprentissage varie en fonction des facteurs suivants:

- Leur aptitude au travail,
- Le niveau et la pertinence de leur expérience antérieure et de leurs qualifications académiques,
- Le degré de soutien et de formation fourni.

Par conséquent, un certain degré de flexibilité doit être intégré dans l'élaboration des programmes d'initiation/ de développement des inspecteurs réglementaires afin de refléter ces différences et de répondre aux besoins individuels. En outre, l'individu peut développer ou avoir développé un ou plusieurs domaines d'expertise définis ou avoir une compréhension plus large d'une série de sujets. Ainsi, pour chaque rôle, la progression suivante peut être envisagée : Zone d'apprentissage, Zone efficace et Pleinement efficace.

3.2 Implications de la courbe d'apprentissage

1. L'impact de l'introduction d'un concept de courbe d'apprentissage est visible dans la matrice des profils de rôle par la création de profils "nouvel entrant" et "post-intégration" au sein du niveau I.
2. En ce qui concerne les niveaux II et III, la plupart des nominations étant effectuées en interne au sein du CT BPF, si un candidat externe est nommé à ce niveau, un programme d'initiation peut être élaboré à ce moment-là sur la base des critères de compétence des niveaux inférieurs.
3. Les trois zones de la courbe d'apprentissage se reflètent dans les grilles de répartition du travail:
 - a. **La zone d'apprentissage** concerne le rôle du nouvel inspecteur. Le nouvel inspecteur s'attachera dans un premier temps à comprendre les activités de l'initiative HRMA et à se familiariser avec les principales activités et responsabilités liées à son poste.
 - b. **La zone efficace**, qui concerne la majorité des titulaires, indique que le titulaire a acquis suffisamment d'expérience et qu'il est compétent pour s'acquitter de tous les principaux aspects du travail.
 - c. **La zone de pleine efficacité** est généralement celle où une personne a acquis une expérience telle qu'elle ne se contente pas de remplir les principales activités de la fonction, mais dont les performances dans chaque domaine sont exemplaires. Ces personnes sont également susceptibles d'avoir de plus grandes responsabilités, un mandat plus large et d'entreprendre les évaluations les plus complexes. Elles peuvent s'efforcer de devenir un expert dans un domaine scientifique particulier (en fonction du niveau).

4. Matrices de profils

4.1 Profil des trois niveaux d'inspecteurs

Tableau 1 - Matrice de profil pour créer un profil d'emploi

	Niveau I - Fondation	Niveau II - Spécialisation	Niveau III - Avancé
Exigences clés	<p><i>L'inspecteur est à un niveau débutant dans sa carrière professionnelle et n'a pas d'expérience dans les activités de l'ARN/HRMA.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Doit être titulaire d'un diplôme en pharmacie ou dans une autre discipline scientifique pertinente. Expérience pertinente limitée, mais capacité à démontrer une connaissance générale des activités scientifiques clés en rapport avec le poste. Ils peuvent ne pas connaître l'initiative HRMA et avoir besoin de comprendre ses principales activités. 	<p><i>L'individu est établi dans sa propre carrière professionnelle et a démontré sa compétence dans les aspects clés du travail.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Doit être titulaire d'un diplôme en pharmacie ou dans une autre discipline scientifique pertinente. Une expérience significative est requise. Doit faire preuve d'une large connaissance dans un éventail d'activités scientifiques ou un niveau de connaissance spécialisé dans un ou plusieurs domaines scientifiques. 	<p><i>La personne occupant ce poste devra apporter une contribution de premier plan à l'initiative HRMA et pourra être reconnue comme un expert dans un domaine particulier.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Doit être titulaire d'un diplôme en pharmacie ou dans une autre discipline scientifique pertinente. Possède une connaissance actualisée d'un large éventail d'activités scientifiques ainsi que des connaissances spécialisées dans un ou plusieurs domaines scientifiques pertinents. Est reconnu à la fois au sein de l'initiative HRMA et par ses pairs à l'extérieur comme un expert ou un leader d'opinion.
Connaissances réglementaires	<ul style="list-style-type: none"> L'individu développe sa connaissance des activités réglementaires, mais devrait être en mesure de démontrer une connaissance et une compréhension de base du contrôle et de la réglementation des médicaments. 	<ul style="list-style-type: none"> Il doit pouvoir démontrer qu'il possède une bonne connaissance pratique et une bonne expérience d'un ou de plusieurs domaines d'activité réglementaire au sein de l'organisation, ainsi qu'une vaste connaissance des systèmes et procédures nationaux et mondiaux. 	<ul style="list-style-type: none"> Démontre une connaissance pratique détaillée et une expérience de toutes les réglementations pertinentes dans un ou plusieurs domaines d'activité réglementaire au sein de l'organisation. Peut contribuer à l'élaboration de politiques ou de directives définitives relatives aux systèmes réglementaires clés en tant qu'expert reconnu (tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de l'organisation). Il fait autorité dans le traitement des questions techniques ou réglementaires les plus difficiles et les rend accessibles aux autres.

Niveau I - Fondation	Niveau II - Spécialisation	Niveau III - Avancé
<p>Défi</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Travailler dans un domaine relativement bien défini qui peut lui être assigné par l'inspecteur principal. ▪ Il doit atteindre les objectifs de volume, de temps et de qualité. Le travail sera contrôlé. ▪ Accent mis sur le poste et la fonction au sein de l'organisation locale ; rôle limité dans les procédures régionales ou continentales 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Travailler sur l'inspection d'une section spécifique et peut travailler sur une série de sections, y compris des cas plus complexes (par exemple, la fabrication stérile et les services publics). ▪ Respecter les objectifs de volume, de temps et de qualité ▪ Les défis relèvent de l'expérience antérieure et nécessitent l'application des connaissances et de l'expérience acquises ainsi que la sélection de solutions éprouvées. ▪ Peut agir en tant qu'évaluateur/mentor pour le travail de collègues moins expérimentés. ▪ Rôle dans les procédures et l'organisation régionales sous supervision ou de manière autonome. ▪ Représente l'initiative HRMA au niveau local avec un minimum de supervision 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Il travaille en grande partie de sa propre initiative et inspecte efficacement les installations et les produits les plus complexes. ▪ Soit un rôle plus large, soit un rôle spécialisé au sein de l'ARN/HRMA. ▪ Les défis sont souvent complexes et nécessitent l'application de recherches et de connaissances nouvellement assimilées. ▪ Les solutions nécessitent une réflexion créative et innovante basée sur l'étendue et la profondeur des connaissances et de l'expérience. ▪ Agir en tant qu'évaluateur/mentor pour le travail des autres. ▪ Participer de manière autonome à des inspections continentales/ internationales. ▪ Représente l'initiative HRMA au niveau régional/international. ▪

	Niveau I - Fondation	Niveau II - Spécialisation	Niveau III - Avancé
Prise de décision	<ul style="list-style-type: none"> ▪ S'efforçant d'élargir son expérience en matière d'inspection, il demandera conseil avant de prendre des décisions de routine. ▪ Les décisions sont guidées par des normes et des pratiques dont la marge d'interprétation et de variation est limitée. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Identifie les questions clés et évalue de manière critique les informations scientifiques avec un soutien minimal. Il demande conseil pour les décisions qui ne relèvent pas de la routine. ▪ Porte des jugements cohérents et fiables sur les questions scientifiques et réglementaires. ▪ Peut être amené à consulter des collègues plus expérimentés. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Évalue (et/ou soutient l'évaluation) une série de questions parmi les plus sensibles ou les plus complexes. ▪ Encadre les autres, conseille les collègues dans son propre domaine de spécialisation et fournit un soutien technique le cas échéant. Il peut jouer le rôle de mentor auprès de ses collègues. ▪ Assure un rôle de supervision au sein du service et apporter un soutien à la direction dans le fonctionnement du domaine d'activité.
Compétences sociales et harmonisation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Capacité à comprendre et à transmettre des informations dans des domaines modérément complexes. ▪ Capacité à préparer une documentation générale en rapport avec le rôle. ▪ Compétences en matière de rédaction et de communication 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Transmet avec succès ses connaissances sur des sujets complexes. ▪ Rédige des rapports d'inspection, des notes d'information ou des documents de synthèse ou contribuer à l'élaboration de directives en tant que membre d'une équipe et faire des présentations efficaces sur des questions scientifiques/réglementaires. ▪ Collabore efficacement avec des groupes externes (par exemple, des associations professionnelles) en recueillant et en évaluant de manière critique les connaissances scientifiques/réglementaires pertinentes. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rédige et évalue de manière critique des rapports d'évaluation écrits et des présentations. ▪ Contribue individuellement à d'autres activités professionnelles ou de représentation. ▪ Transmet avec succès ses connaissances sur des sujets très complexes. ▪ Influent dans les réseaux internationaux, il recueille et évalue de manière critique les informations nouvelles et en évolution et influence les normes et les opinions. ▪ Peut représenter l'initiative HRMA sur des questions de politique scientifique/réglementaire.

	Niveau I - Fondation	Niveau II - Spécialisation	Niveau III - Avancé
Connaissances institutionnelles	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mandat légal de l'initiative HRMA, histoire, philosophie, processus, objectifs, code de déontologie, procédures divisionnaires et POS, ▪ Systèmes de gestion de l'information de l'initiative HRMA, ▪ Voies de communication internes 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mandat légal de l'initiative HRMA, histoire, philosophie, processus, objectifs, code de déontologie, procédures divisionnaires et POS, ▪ Systèmes de gestion de l'information de l'initiative HRMA, ▪ Voies de communication internes ▪ Objectifs commerciaux/ stratégiques de l'initiative HRMA ▪ Exigences en matière de formation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mandat légal de l'initiative HRMA, histoire, philosophie, culture, politiques, processus, objectifs, code de déontologie, procédures divisionnaires et POS, ▪ Systèmes de gestion de l'information de l'initiative HRMA, ▪ Voies de communication internes ▪ Objectifs commerciaux/stratégiques de l'initiative HRMA ▪ Exigences en matière de formation

4.2 Répartition du travail par niveau

Inspecteur de niveau I - répartition du travail

Courbe d'apprentissage	Objectifs/capacité	Travaux confiés	Examen / soutien
Zone d'apprentissage Nouveaux inspecteurs (Jusqu'à 6 mois)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Programme d'initiation achevé. ▪ Familiarisation avec le travail. ▪ Compréhension des processus clés. ▪ Examiner et se familiariser avec les instruments juridiques, les directives, les modes opératoires normalisés et les procédures standard pertinentes. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les catégories de travail doivent être déterminées en fonction de la base de compétences actuelle et des exigences du travail. Si des problèmes surviennent, ils doivent être soulevés auprès d'un inspecteur réglementaire de niveau II ou supérieur. <p>Dans les catégories identifiées :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Activités moins difficiles (par exemple, préparation de 5 questions pour chaque section, référencement des rapports, examen des réponses-CAPA et des rapports d'enquête pour les défauts). ▪ Dispatching des rapports, rédaction de rapports 	Tous les travaux sont supervisés et/ou contrôlés
Zone efficace (6 - 9 mois)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se familiariser avec les procédures et processus standard. ▪ Démontre une compréhension et une familiarité avec les éléments clés du travail. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les catégories de travail doivent être déterminées en fonction de la base de compétences actuelle et des exigences du travail. Si des problèmes surviennent, ils doivent être soulevés auprès d'un inspecteur réglementaire de niveau II ou supérieur. <p>Dans les catégories identifiées :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Activités moins difficiles (par exemple, préparation de 5 questions pour chaque section, référencement des rapports, examen des réponses-CAPA et des rapports d'enquête pour les défauts). ▪ Dispatching Rapports rédaction de rapports 	Le niveau de supervision approprié doit être déterminé.

Courbe d'apprentissage	Objectifs/capacité	Travaux confiés	Examen / soutien
Pleinement efficace Jusqu'à 12 mois	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effectue l'ensemble des tâches liées au poste. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les catégories de travail doivent être déterminées en fonction de la base de compétences actuelle et des exigences du travail. Si des problèmes surviennent, ils doivent être soulevés auprès d'un inspecteur réglementaire de niveau II ou supérieur. <p>Dans les catégories identifiées :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Activités moins difficiles (par exemple, préparation de 5 questions pour chaque section, référencement des rapports, examen des réponses-CAPA et des rapports d'enquête pour les défauts). ▪ Dispatching, rédaction de rapports. 	Le niveau approprié de supervision (en particulier pour les nouvelles tâches) et d'évaluation par les pairs doit être déterminé.

Inspecteur de niveau II - répartition du travail

Courbe d'apprentissage	Objectifs/capacité	Travaux confiés	Examen / soutien
<p>Zone d'apprentissage (jusqu'à 6 mois ou selon les besoins en fonction des compétences)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Travailler de manière indépendante et assumer la responsabilité de la prise de décision ▪ Développer l'ensemble des compétences en matière d'évaluation et améliorer l'efficacité et la compréhension des exigences du poste. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Travail assigné par l'inspecteur principal en fonction des compétences acquises et de la répartition du travail. <p>Dans les catégories identifiées :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Domaines moins difficiles (inspection de sections spécifiques) ▪ Rédaction de rapports et référencement à partir des directives applicables. 	<p>L'inspecteur travaille de manière indépendante sans supervision étroite</p> <p>Les procédures locales d'examen par les pairs sont suivies en ce qui concerne l'approbation des rapports d'inspection.</p>
<p>Zone efficace</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se familiariser avec les procédures et processus standard. ▪ Démontrer une compréhension et une familiarité avec les éléments clés du travail. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Installations générales et stériles ▪ Inspection de toutes les zones concernées, y compris les services publics et les laboratoires de contrôle de la qualité 	<p>Les procédures locales d'examen par les pairs sont suivies en ce qui concerne l'approbation des rapports d'inspection.</p> <p>Peut agir en tant qu'inspecteur principal sous la direction d'un inspecteur de niveau III.</p>
<p>Pleinement efficace</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effectue l'ensemble des tâches liées au poste. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Installations générales et stériles ▪ Inspection de toutes les zones concernées, y compris les services publics et les laboratoires de contrôle de la qualité ▪ Participation à des activités de collaboration régionale / continentale (le cas échéant) ▪ Conseils scientifiques aux candidats 	<p>Les procédures locales d'examen par les pairs sont suivies en ce qui concerne l'approbation des rapports d'inspection.</p> <p>Agir en tant qu'inspecteur principal accompagné d'un inspecteur de niveau I ou II</p>

Évaluateur de niveau III - répartition du travail

Courbe d'apprentissage	Objectifs/capacité	Travaux confiés	Review/supportExamen / soutien
Pleinement efficace	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Démontré une connaissance approfondie de toutes les procédures et de tous les processus pertinents. ▪ Démontré une compréhension totale des éléments clés de l'emploi ▪ Effectue l'ensemble des tâches liées à l'emploi 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tous les types et toutes les complexités d'inspections et d'activités 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Apporte un soutien aux collègues à tous les niveaux ▪ Discuter de questions complexes avec l'équipe ▪ Agir en tant que second examinateur pour les collègues à tous les niveaux ▪ Apporte son soutien à la direction dans le cadre du fonctionnement de l'inspection.

5. Formation

Les niveaux de compétences, l'expérience et les domaines d'intérêt de la personne affectée à un poste particulier sont comparés à la matrice et au cadre de répartition du travail afin de déterminer où ils se situent par rapport aux exigences du poste. Cela fait partie d'une "analyse des écarts". Ce processus doit être réalisé lors de l'entrée en fonction, lors de la nomination à un nouveau poste et à intervalles réguliers au cours du programme d'évaluation des performances (tous les six mois ou deux fois par an).

La matrice et le cadre de répartition du travail sont des outils utiles pour identifier et développer un programme de formation pour les inspecteurs BPF de l'initiative HRMA à chaque niveau (zone d'apprentissage). Tout besoin de formation identifié doit être pris en compte pour être inclus dans le programme de formation des inspecteurs à chaque niveau.

5.1 Programme de formation

Le manuel/programme de formation doit être mis à la disposition de chaque inspecteur afin de l'aider à répondre pleinement aux exigences d'un inspecteur, ou d'assurer son développement continu, d'identifier la nature et le type de travail qui peuvent lui être confiés, et de répondre aux exigences du système de qualité.

5.2 Processus de formation

Les nouveaux inspecteurs de niveau 1 doivent faire l'objet d'une évaluation et d'une mise en correspondance avec les exigences d'un inspecteur. Cela devrait permettre de déterminer le type de travail qui peut être effectué à l'heure actuelle et, le cas échéant, un programme de rotation pour s'assurer qu'ils sont exposés aux domaines clés. Au fil du temps, tous les membres du personnel devraient recevoir la formation et le soutien nécessaires pour répondre aux exigences de leur rôle. Il convient de souligner que la responsabilité finale de cette tâche incombe à la direction du programme d'inspection.

Afin de systématiser et de documenter le développement d'une personne, un processus doit être mis en place pour certifier que la formation nécessaire a eu lieu (chaque travail effectué par une personne en tant qu'inspecteur doit être documenté de manière appropriée).

Les principales étapes de la procédure sont les suivantes :

- Un nouveau travail est confié à une personne,
- Des inspecteurs plus expérimentés (le cas échéant) fournissent des conseils et une formation tout au long du processus,
- L'individu complète le travail,
- Les résultats sont examinés et signés par des inspecteurs plus expérimentés, conformément aux procédures, qui peuvent à leur tour être contresignés par un autre responsable, en fonction de la nature du travail et de l'importance des résultats (par exemple, risques potentiels graves pour la santé publique),
- Le statut de personne formée/accréditée est accordé sur la base de la démonstration que l'inspecteur
 - est capable d'achever le travail avec un niveau de qualité adéquat dans les délais impartis
 - est conscient des questions clés relatives au produit
 - comprend les implications/impacts de la législation et des directives pertinentes
 - a acquis une expérience pratique suffisante de ce type de travail en menant à bien un nombre et un éventail suffisants d'activités
- En fonction du travail, le "statut de personne formée" peut n'être accordé qu'après avoir effectué un certain nombre de travaux similaires.

5.3 Statut formé/accrédité

Toute documentation relative à l'octroi du statut de personne formée/accréditée doit être préparée et signée conformément aux procédures de l'initiative HRMA, le cas échéant. Une personne peut obtenir le statut de personne formée/accréditée pour effectuer certains travaux sans supervision ou peut être considérée comme formée/accréditée pour effectuer tous les types de travaux dans le cadre de son travail. La documentation à l'appui de ce statut peut comprendre les éléments clés suivants :

- il identifie l'individu,
- il identifie le formateur,

- il identifie le type de travail conformément à la spécification technique,
 - il décrit les étapes à suivre pour atteindre la compétence,
 - une déclaration du formateur attestant que la personne a suivi le processus de formation,
 - une déclaration de la personne indiquant qu'elle est désormais compétente pour effectuer ce type de travail,
 - un engagement à ce que le soutien et l'orientation par les pairs soient toujours disponibles,
 - une section à remplir par le formateur concernant l'efficacité de la formation et les recommandations pour une formation complémentaire, ainsi que le degré de soutien (par exemple, approbation continue ou réduction de la supervision).
- Le souci du détail
 - Capacité à estimer les risques et à identifier les corrélations (raisonnement logique)
 - Capacité à communiquer clairement avec différentes personnes

Compétences techniques :

Annexe 1

Aperçu des connaissances et des compétences à développer en fonction des critères clés

Vous trouverez ci-dessous un résumé des exigences en termes de compétences et de connaissances générales et scientifiques pour les inspecteurs. Il est destiné à être utilisé en relation avec la matrice des profils et peut être utilisé pour définir les besoins de formation des évaluateurs individuels.

A. Compétences générales exigées des inspecteurs : application des compétences scientifiques

Caractéristiques personnelles (compétences non techniques) :

- L'auto-dépendance
- Efficacité
- L'auto-organisation
- Capacité à suivre des procédures standardisées
- Interactions acceptables avec les collègues, etc.
- Capacité à s'adapter au contexte interne et externe
- Capacité à établir des priorités dans le travail

- Capacité à appliquer activement les concepts des directives générales sur les BPF et les monographies officielles, le cas échéant, pour les produits, installations ou techniques spécifiques,
- la capacité à identifier les lacunes/manques et à assurer le suivi des problèmes
- Il comprend ses lacunes en matière de connaissances et d'expérience et sait quand demander conseil à un autre inspecteur ou à un expert spécifique, conformément aux procédures opérationnelles applicables,
- Compétences informatiques de base (suite Microsoft Office, internet, courrier électronique, etc.)
- Capacité à rédiger des rapports d'inspection clairs et complets,
- Capacité à identifier les points d'insuffisance pertinents et appropriés et connaissance de l'impact/classification,
- Connaissance suffisante de l'anglais écrit pour s'exprimer de manière concise et claire.

B. Connaissances réglementaires requises pour les inspecteurs BPF de l'initiative HRMA

- i. Connaissance de base du système législatif régissant le processus d'approbation des médicaments
- ii. Connaissance de base des différents types de formes de dosage, par exemple les formes de dosage orales générales, les inhalateurs-doseurs, les produits stériles, les vaccins, les produits biologiques, les produits sensibilisants, etc.
- iii. Connaissance générale des orientations réglementaires internationales et régionales et des cadres d'assurance qualité, par exemple ICH, OMS.

- iv. Connaissance générale de l'initiative HRMA et des comités d'experts.
- v. L'inspecteur doit avoir une connaissance et une compréhension suffisantes des BPF,

C. Connaissances de base requises pour la "remise en question dans le cadre du rôle" et la "prise de décision".

Le programme de formation sur les connaissances de base des directives réglementaires et scientifiques pertinentes pour l'évaluation pharmaceutique devrait inclure, sans s'y limiter, les sujets suivants :

Qualité

- Aspects généraux des BPF
- Fabrication du médicament,
- Contrôle de la qualité

D. Formation pratique

Il est recommandé d'inclure une formation pratique dans le programme de formation. Dans la mesure du possible, l'individu pourrait :

- Maintenir un portefeuille de développement professionnel
- Assister à des réunions scientifiques (locales, régionales et internationales)

- Participer à des programmes de formation externes à court terme (par exemple, formations organisées par l'OMS).
- Participer aux programmes de formation interne
- Participer à l'inspection des BPF
- Participer à des programmes de troisième cycle pertinents (par exemple, diplômes/MSc/PhD)
- Participer à des programmes d'accréditation, par exemple la certification en affaires réglementaires (RAC) de la Société des professionnels des affaires réglementaires (RAPS).

E. Conscience et adaptation au contexte interne et externe et compétences sociales

La personne doit connaître les processus de prise de décision au niveau de l'initiative HRMA et contribuer ou participer activement à ce processus à son niveau spécifique dans l'organisation.

La participation à au moins une réunion/conférence scientifique (locale ou internationale) est recommandée.

Les personnes chargées de l'évaluation des pairs ou de l'encadrement des collègues doivent posséder des compétences didactiques et sociales suffisantes et, le cas échéant, des compétences en matière de gestion,

Sensibilisation aux questions sociales et/ou politiques pertinentes en rapport avec l'évaluation des produits et l'autorisation des BPF.

F. Carte de formation (curriculum) - Tâches et résultats spécifiques

Niveau I	
Espaces de formation <ol style="list-style-type: none"> 1. Formation sur les POS 2. Formation aux techniques d'inspection 3. Formation sur la législation applicable à l'enregistrement des produits 4. Familiarisation avec les directives relatives aux BPF 5. Participation aux inspections nationales (3) 6. Participation aux inspections internationales (5) 7. Référencement des rapports (5) 8. Examen CAPA (5) 9. Rédaction de rapports (2) 10. Rapports de dispatching (5) 11. Fermeture de l'inspection (5) 	Résultat
Niveau II	
Espaces de formation <ol style="list-style-type: none"> 1. Inspection principale de domaines spécifiques du système de gestion de la qualité - installation générale (5) 2. Inspection principale de l'assurance de la stérilité - Installation stérile (5) 3. Inspection du laboratoire de contrôle de la qualité (5) 4. Inspection d'un laboratoire de microbiologie (5) 5. Inspecteur principal stagiaire de niveau III - Installations générales (2) 6. Inspecteur principal stagiaire de niveau (III) - Installation stérile (3) 7. Inspection du plomb avec le niveau II (5) 8. Inspection de plomb de niveau I (5) 9. Former d'autres inspecteurs (3) 	Résultat
Niveau III	
Espaces de formation <ol style="list-style-type: none"> 1. Tel qu'identifié par l'inspecteur ou le CT BPF 	Résultat

Cadre de Compétences et de Formation des Inspecteurs aux BPF

Manuel de Formation des Inspecteurs



Introduction

Le programme de formation vise à doter les inspecteurs BPF de l'initiative HRMA des connaissances, compétences et techniques nécessaires pour évaluer efficacement les sites de fabrication de produits pharmaceutiques et garantir la conformité aux normes de bonnes pratiques de fabrication (BPF) au nom de l'initiative HRMA. Le programme se concentrera à la fois sur l'introduction et les sujets avancés des BPF, y compris les inspections biopharmaceutiques, afin de soutenir l'objectif du programme d'harmonisation de la réglementation des médicaments en Afrique, qui est de promouvoir la convergence et l'harmonisation des réglementations à travers le continent.

Le manuel de formation donne une vue d'ensemble aux instructeurs pour l'enseignement des modules de formation sur la détermination de la conformité aux BPF pour le compte de l'initiative HRMA.

L'instructeur peut être n'importe quel formateur compétent ayant une connaissance adéquate des principes des BPF. L'instructeur est censé dispenser les modules d'apprentissage de manière interactive, avec l'engagement et l'évaluation des apprenants. Plus précisément, les instructeurs doivent

- i. Combler le déficit de compétences parmi les apprenants dans le cadre du programme BPF ;
- ii. Articuler les avantages de la conformité aux BPF dans le cadre des processus d'autorisation de mise sur le marché des produits, et

- iii. Souligner l'importance d'une assurance qualité cohérente des médicaments.

Le public spécifique est le personnel réglementaire des ARN participant à l'initiative HRMA. Toutefois, d'autres ARN peuvent également utiliser le même matériel d'apprentissage. Les apprenants ciblés sont censés avoir des connaissances de base sur les BPF, y compris l'inspection de divers types de sites de fabrication ou la connaissance de celles-ci, les divers types de directives publiées par l'OMS sur les BPF et la réglementation de la qualité des médicaments.

Contexte

La performance a lieu virtuellement ou lors d'ateliers de formation physique. Les apprenants sont des régulateurs dans les pays participant à l'initiative HRMA, et ils peuvent directement appliquer l'apprentissage à leurs ARN.

Les apprenants seront désignés par les ANR ou à partir de la manifestation d'intérêt. Il est attendu qu'ils obtiennent le soutien de leurs superviseurs pour les heures de formation requises et qu'ils mettent en œuvre les nouvelles connaissances et aptitudes dans leur travail. Les apprenants qui auront réussi recevront un certificat de compétence et seront inscrits dans la liste des inspecteurs continentaux compétents en matière de BPF, qui pourront être sélectionnés pour effectuer des inspections au nom du continent.

But et objectifs de la formation

No. Sr	Description du Manuel du Formateur	Attentes des Inspecteurs
1	Objectif de formation	Donner aux inspecteurs de l'initiative HRMA les compétences nécessaires pour effectuer des inspections continentales sur site, à distance et sur examen documentaire et prendre des décisions réglementaires éclairées sur la conformité des sites aux BPF..
2	Objectif final de la formation	L'inspecteur doit effectuer des inspections continentales sur site, à distance et sur examen documentaire et prendre des décisions réglementaires éclairées sur la conformité des sites aux BPF pour les processus d'autorisation de mise sur le marché et la gestion du cycle de vie.
3	Objectif de performance	<p>Pour atteindre l'objectif terminal, les inspecteurs doivent,</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Comprendre le programme et les processus de l'initiative HRMA 2. Comprendre les POS et les directives de l'initiative HRMA en matière d'inspection BPF 3. Inspecter tous les secteurs d'une installation de fabrication 4. Évaluer les preuves documentaires et les informations fournies 5. Rédiger des rapports d'inspection complets 6. Examiner les CAPA et déterminer l'état de conformité 7. Communiquer les résultats de l'inspection
4	Stratégies d'enseignement	<ol style="list-style-type: none"> 1. Présentations PowerPoint virtuelles/physiques 2. Travail de groupe/études de cas 3. Sessions pré-enregistrées 4. Simulation d'Inspections 5. Observation des inspections réglementaires
5	Stratégies d'évaluation	<ol style="list-style-type: none"> 1. Missions 2. Tests d'évaluation/quiz
6	Aperçu des sessions de formation	<p>L'ensemble de la formation comprend 7 modules avec différents sous-thèmes dans chaque module. Certains modules ont plus de contenu que d'autres. Il n'est pas prévu que chaque module technique prenne moins d'une semaine.</p> <p>Tous les supports de formation, y compris les diapositives PowerPoint, les documents de lecture et les banques de questions, doivent être inclus dans le dossier de formation.</p> <p>Au début de chaque session, le formateur doit prendre quelques secondes pour se présenter et dire à l'auditoire d'où il vient, quelle est sa position et quel est son rôle.</p>

No. Sr	Description du Manuel du Formateur	Attentes des Inspecteurs
7	Calendrier et horaires de formation	<ul style="list-style-type: none"> a. La durée totale de la session est de 30 jours de formation b. Tous les modules doivent être complétés, sauf dispense accordée par le secrétariat de l'initiative HRMA. c. Le tableau 1 ci-dessous donne une estimation du temps que les formateurs et les apprenants devraient consacrer à chaque session.
8	Exemptions et dérogations	<ul style="list-style-type: none"> 1. Les modules 1 et 2 sont obligatoires pour tous les inspecteurs BPF de l'initiative HRMA. 2. Les modules 3, 4 et 5 peuvent faire l'objet d'une dispense partielle ou totale dans des cas fondés sur le mérite, à savoir <ul style="list-style-type: none"> a. Expérience avérée en tant qu'inspecteur principal dans le cadre d'une inspection OMS PQ, PIC/s ; OMS GBT ML3+ NRA pour les formes de dosage concernées. b. Expérience avérée en tant que co-inspecteur dans le cadre d'une inspection OMS PQ, PIC/s ; OMS GBT ML3+ NRA pour les formes de dosage concernées. La contribution exacte à l'inspection doit être démontrée pour justifier la dérogation. <p><i>*Toutes les dérogations et exemptions à la formation seront examinées au cas par cas par le secrétariat de l'initiative HRMA.</i></p> <p><i>**Tous les bénéficiaires d'une dérogation sont toutefois encouragés à participer aux formations en tant que formation de remise à niveau.</i></p>

Calendrier et horaires de formation

Tableau 1 : Résumé des activités menées pour chaque session et du temps estimé nécessaire

No. Sr	Sujet	Activité <i>*Considération pour les sessions préenregistrées d'apprentissage en ligne</i>	Heure (journées de 8 heures)	Personnel responsable
1	Module 1: Introduction à l'Initiative de l'initiative HRMA	Présentation PowerPoint	1	Secrétariat de l'initiative HRMA/ Facilitateur
2	Module 2: Procédures opérationnelles standard (POS) et directives de l'initiative HRMA	Présentation des documents (POS et documents d'orientation)	3	Secrétariat de l'initiative HRMA/ Facilitateur
3	Module 3: Introduction aux BPF	Quiz avant et après la formation Des présentations PowerPoint pour chaque thème des BPF.	5	Formateurs consultants/ Partenaires/ Membres compétents du CT BPF
4	Module 4: ASujets avancés sur les BPF	Quiz avant et après la formation Des présentations PowerPoint pour chaque thème des BPF.	5	Formateurs consultants/ Partenaires/ Membres compétents du CT BPF
5	Module 5: Fabrication et inspections de produits biologiques et de vaccins	Quiz avant et après la formation Des présentations PowerPoint pour chaque thème des BPF.	5	Formateurs consultants/ Partenaires/ Membres compétents du CT BPF
6	Module 6: Application pratique et études de cas	Audit	5	Formateurs consultants/ Partenaires/ Membres compétents du CT BPF
7	Module 7: Évaluation et certification	Test global, examen et certification de l'achèvement	5	Secrétariat de l'initiative HRMA
8	Module 8: Conclusion et ressources	Examen et partage des ressources	1	Secrétariat de l'initiative HRMA/ Facilitateur
9	Durée totale		30 jours de formation	Facilitateur

Module 1 : Introduction à l'initiative HRMA

1.1 Aperçu de l'initiative HRMA

- 1.1.1 Définition et objectifs de l'initiative HRMA (Harmonisation de la réglementation des médicaments en Afrique)
- 1.1.2 Importance de l'harmonisation réglementaire en Afrique
- 1.1.3 Rôle des inspecteurs des BPF (bonnes pratiques de fabrication) dans le soutien de l'initiative HRMA

1.2 Principes clés de l'initiative HRMA

- 1.2.1 Alignement des normes réglementaires dans les pays africains
- 1.2.2 Collaboration entre les autorités réglementaires
- 1.2.3 Renforcement de la capacité réglementaire
- 1.2.4 Harmonisation des pratiques d'inspection

1.3 Les initiatives de l'initiative HRMA et leur impact sur les inspecteurs des BPF

- 1.3.1 Programmes de formation et de renforcement des capacités
- 1.3.2 Reconnaissance mutuelle des inspections et des approbations de produits
- 1.3.3 Harmonisation des directives réglementaires
- 1.3.4 Rationalisation des processus réglementaires

Module 2 : Procédures opérationnelles standard (POS) et directives de l'initiative HRMA

2.1 Importance des modes opératoires normalisés et des directives dans les inspections de BPF

- 2.1.1 Rôle des POS et des directives pour assurer la conformité réglementaire
- 2.1.2 Avantages de l'application de procédures et de directives normalisées

2.2 Comprendre les modes opératoires normalisés

- 2.2.1 Définition et objectif des modes opératoires normalisés
- 2.2.2 Composantes d'un POS efficace
- 2.2.3 Gestion du cycle de vie des POS

2.3 Directives réglementaires pour les inspections de BPF

2.3.1 Aperçu des directives réglementaires pertinentes (par exemple, OMS, PIC/S, FDA)

2.3.2 Comprendre la structure et le contenu des directives

2.3.3 Application des directives lors des inspections

2.4 Révision et interprétation des procédures d'exploitation normalisées et des directives

2.4.1 Techniques d'examen et d'interprétation efficaces

2.4.2 Identifier les exigences et les recommandations critiques

2.4.3 Traitement des écarts par rapport aux procédures normalisées et aux directives

2.5 POS de l'initiative HRMA pour la conduite des inspections continentales

2.5.1 POS pour la programmation des inspections continentales des BPF

2.5.2 POS pour la préparation des inspections continentales des BPF

2.5.3 POS pour la réalisation d'inspections continentales des BPF

2.5.4 POS pour les rapports d'inspection des BPF continentales

2.5.5 POS pour la classification des déficiences BPF et la détermination du statut de conformité

2.5.6 POS pour l'examen des CAPA et la clôture des inspections

2.5.7 POS pour le suivi des inspections BPF continentales

2.6 Directives et documents d'orientation technique de l'initiative HRMA

2.6.1 Directives de l'initiative HRMA pour les inspections BPF

2.6.2 Directives de l'initiative HRMA pour les inspections à distance/virtuelles

2.6.3 Directives de l'initiative HRMA sur le partage d'informations

Module 3 : Introduction aux BPF

3.1 Introduction aux bonnes pratiques de fabrication (BPF)

- Définition et principes des BPF

- Importance des BPF pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits
- Exigences réglementaires pour la conformité aux BPF

3.2 Documentation et enregistrements relatifs aux BPF

- Principes généraux applicables aux documents et aux enregistrements dans un environnement BPF
- Documents essentiels pour la conformité aux BPF
 - Création, examen, émission et distribution des dossiers de traitement des lots (BMR & BPR)
 - Méthodes d'essai, spécifications et résultats des essais
 - Contrôles en cours
 - Dégagement de la ligne
 - Surveillance de l'environnement
 - Protocoles et rapports de validation
 - Journaux de bord/registres
 - Formats, formulaires et listes de contrôle
- Conservation et archivage des dossiers
- Intégrité des données dans la gestion des documents

3.3 Conception et entretien des installations

- Exigences relatives à la conception d'installations conformes aux BPF
- Aspects critiques de l'entretien et du nettoyage des installations
- Surveillance et contrôle de l'environnement
- Services publics pour les installations
 - Chauffage, Ventilation et Climatisation
 - Système d'eau purifiée et eau pour injection
 - Gaz utilisés dans la fabrication
 - Air comprimé
 - Azote
 - Qualification des locaux

- Entretien préventif des installations

3.4 Formation du personnel

- Exigences en matière de formation pour le personnel chargé des BPF

3.5 Hygiène du personnel

- Importance de l'hygiène personnelle dans les opérations BPF
- Habillage et circulation du personnel dans les environnements contrôlés

3.6 Système de qualité pharmaceutique

- Gestion des écarts
- Contrôle des changements
- Examens de la qualité des produits
- Libération par lots
- Hors spécifications
- Gestion des risques de qualité
- Auto-inspections et audits de qualité internes
- Activités externalisées
- Plaintes sur le marché
- Rappels de produits
- Audits, actions correctives et préventives

3.7 Bonnes pratiques en matière de production

3.8 Bonnes pratiques en matière de contrôle de la qualité

3.9 Gestion des matériaux

3.10 Équipement

- Conception des équipements
- Nettoyage des équipements

Module 4 : Sujets avancés sur les BPF

4.1 Validation et qualification

- Principes et importance de la validation et de la qualification
 - Types d'activités de validation et de qualification
 - Validation Plans directeurs
 - Protocoles et rapports de validation
- Considérations relatives à la validation spécialisée des,
 - Processus de production,
 - Méthodes de nettoyage,
 - Systèmes automatisés
 - Méthodes d'analyse
 - CVC

4.2 Fabrication de produits stériles

- Surveillance de l'environnement
- Stérilisation terminale
 - Stérilisation à l'air humide
 - Stérilisation à la chaleur sèche
 - Conception et qualification des équipements
- Préparation aseptique
 - Exigences en matière de propreté de la zone
 - Classification CVC
 - Gommage
 - Comportement du personnel
 - Validation du remplissage des médias
- Tests de stérilité
 - Conception d'installations d'essais de stérilité
 - Validation des méthodes d'essai de stérilité

- Lyophilisation

4.3 Tendances émergentes dans la fabrication de produits pharmaceutiques

- Nouvelles technologies
- Fabrication en continu
- Systèmes automatisés

Module 5 : Fabrication et inspections des produits biologiques et des vaccins

5.1 Aperçu de la fabrication des produits biologiques

- Définition et types de produits biologiques, y compris les vaccins
- Importance de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité dans la fabrication des produits biologiques
- Cadre réglementaire et exigences en matière de fabrication de produits biologiques

5.2 Procédés de fabrication des produits biologiques

- Aperçu des processus de fabrication en amont
- Aperçu des processus de fabrication en aval
- Techniques de culture cellulaire et fermentation
- Méthodes de purification
- Formulation de produits biologiques
- Traitement aseptique et fabrication stérile

5.3 Contrôle de la qualité et essais des produits biologiques

- Introduction aux principes et procédures de contrôle de la qualité
- Méthodes analytiques et exigences en matière d'essais pour les produits biologiques
- Essais de stabilité et détermination de la durée de conservation
- Critères de libération et essais par lots

5.4 Libération des lots de vaccins

- Procédures d'échantillonnage
- Exigences en matière de tests de sécurité, de qualité et d'efficacité

- Méthodes analytiques et essais utilisés
- Considérations statistiques sur la libération des lots

5.5 Déclaration des événements indésirables et pharmacovigilance

- Aperçu des exigences en matière de notification des événements indésirables
- Déclaration et enquête sur les événements indésirables liés aux produits biologiques et aux vaccins
- Pharmacovigilance et surveillance après commercialisation

Module 6 : Application pratique et études de cas

6.1 Inspections BPF simulées/réelles

- Programmation et préparation de l'inspection des BPF
- Effectuer des simulations d'inspections fictives pour simuler des scénarios réels
- Identifier les problèmes potentiels de non-conformité
- Élaborer des rapports d'inspection et des recommandations
- Classification des déficiences
- Examens CAPA
- Détermination du statut de conformité

6.2 Études de cas sur les inspections des BPF

- Analyse d'études de cas réels d'inspections de BPF à l'aide des WHOPIRs
- Identifier les défis et les enseignements tirés
- Appliquer les connaissances réglementaires et les compétences en matière de résolution de problèmes
- Partage d'expériences et de connaissances entre les participants

Module 7 : Évaluation et certification

7.1 Évaluation des connaissances et des compétences

- Examens écrits pour évaluer les connaissances théoriques
- Évaluations pratiques des techniques d'inspection

- Évaluation des capacités de réflexion critique et de prise de décision

7.2 Certification des inspecteurs de BPF

- Critères et exigences pour la certification des inspecteurs BPF
- Développement professionnel continu

Module 8 : Conclusion et ressources

8.1 Résumé et récapitulation

- Révision des thèmes clés couverts par le manuel de formation
- Souligner l'importance des inspections BPF pour soutenir l'initiative de l'initiative HRMA

8.2 Ressources supplémentaires

- Documents de référence, livres et publications sur les BPF et les affaires réglementaires
- Sites web, plateformes en ligne et bases de données pour les directives et les mises à jour réglementaires

8.3 Formation continue et développement

- Possibilités de perfectionnement professionnel dans le domaine des inspections BPF
- Ateliers, conférences et programmes de formation disponibles dans le domaine
- Mise en réseau et collaboration avec des professionnels de la réglementation

8.4 Retour d'information et évaluation

- Encourager les participants à fournir un retour d'information sur le programme de formation
- Évaluer l'efficacité du manuel de formation et y apporter des améliorations

Références

1. Pauwels K, Huys I, Casteels M, et al. Formation des inspecteurs pharmaceutiques en Belgique : A competency-based approach. J Pharm Policy Pract. 2017;10:6. doi:10.1186/s40545-016-0094-6
2. Agence européenne des médicaments (EMA). EMA/INS/BPF/735037/2012. Inspections des bonnes pratiques de fabrication (BPF) : Mise en œuvre pratique de la procédure coordonnée pour la formation et l'échange d'inspecteurs BPF impliqués dans les inspections de fabricants de médicaments. Londres : EMA ; 2013. [consulté le 4 juin 2023]. Disponible à l'adresse suivante : https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-manufacturing-practice-BPF-inspectorates-practical-implementation-co-ordinated-procedure-training_en.pdf
3. Système de gestion de l'apprentissage Gyrus, <https://www.gyrus.com/>

Document d'Orientation pour les Inspections BPF de l'initiative HRMA

*Directives de l'initiative HRMA pour les Inspections relatives aux Bonnes
Pratiques de Fabrication (BPF)*



Clause de non-responsabilité

Tous droits réservés. Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé sont disponibles sur le site Internet de l'OMS (www.who.int) ou peuvent être achetées auprès des Éditions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 Avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse (tél. : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; courriel : bookorders@who.int). Les demandes d'autorisation de reproduction ou de traduction des publications de l'OMS - qu'elles soient destinées à la vente ou à une distribution non commerciale - doivent être adressées aux Editions de l'OMS par l'intermédiaire du site Web de l'OMS (www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html). Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'initiative HRMA aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.

Toutes les précautions raisonnables ont été prises par le consultant du Comité Technique des BPF de l'initiative HRMA pour vérifier les informations contenues dans cette publication. Toutefois, le matériel publié est distribué sans garantie d'aucune sorte, qu'elle soit explicite ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation du matériel incombe au lecteur. L'initiative HRMA ne peut en aucun cas être tenue responsable des dommages résultant de son utilisation. Cette publication contient les opinions collectives du groupe régional d'experts de l'initiative HRMA et ne représente pas nécessairement les décisions ou les politiques de l'initiative HRMA.

Abréviations et acronymes

HRMA	Harmonisation de la réglementation des médicaments en Afrique
IPA	Ingrédient pharmaceutique actif
APQR	Examen Annuel de la Qualité des Produits
	De bonnes pratiques de fabrication actuelles
CVC	Chauffage, Ventilation et Climatisation
ICH	Conférence Internationale sur l'Harmonisation
MRH	Harmonisation Réglementaire des médicaments
AQ	Assurance de la qualité
CQ	Contrôle de la qualité
ER	Évaluation des risques
POS	Procédure Opérationnelle Standard
ARS	Autorité de Régulation Stricte
SRT	Série de Rapports Techniques
EPI	Eau pour Injection
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

Remerciements

Le projet MRH de l'initiative HRMA souhaite remercier la Fondation Bill et Melinda Gates pour le soutien qu'elle a apporté au processus de rédaction et d'élaboration de ces directives. En outre, les remerciements s'adressent aux experts du Comité Technique BPF de l'initiative HRMA qui ont été impliqués dans le processus de rédaction de ces directives et qui ont joué un rôle de premier plan dans l'achèvement du document ; pour leur participation active, la compilation et l'édition du document.

Des remerciements particuliers sont également adressés aux parties prenantes estimées qui ont apporté des contributions louables et constructives en vue d'améliorer le document.

Avant-propos

Il s'agit de la première édition des directives de l'initiative HRMA en matière de BPF. D'une manière générale, l'initiative HRMA souscrit aux directives de l'OMS sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour les inspections de produits pharmaceutiques. Les directives ont été élaborées et formatées sur la base des exigences de l'initiative HRMA. Les documents d'orientation supplémentaires traitent des questions qui ne sont pas explicitement couvertes par les directives de l'OMS sur les BPF et servent à clarifier les attentes de l'initiative HRMA.

Objectifs

- Ce document a été préparé pour servir de guide sur les exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF) applicables à la fabrication de produits pharmaceutiques. Les produits pharmaceutiques doivent être fabriqués par des fabricants agréés BPF, dont les activités sont régulièrement inspectées par les autorités réglementaires.
- Ce guide doit être utilisé comme norme pour atteindre la conformité aux BPF exigée par l'initiative HRMA. Le guide s'applique aux opérations de fabrication de produits pharmaceutiques sous leurs formes finies.

Champ d'application

Les directives s'appliquent aux États membres d'Afrique dans le cadre du programme d'inspection des BPF de l'initiative HRMA.

Le guide a été rédigé pour soutenir l'enregistrement et la commercialisation des produits pharmaceutiques dans les États membres d'Afrique.

Il ne crée ni ne confère aucun droit à qui que ce soit et ne lie ni les autorités africaines de réglementation des médicaments ni le public. Le guide a été rédigé pour soutenir le cadre juridique établi dans la législation nationale des États membres.

Glossaire

Les définitions ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans ce guide. Elles peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes **(adoptées à partir de l'annexe 2 de la SRT986 de l'OMS)**.

Ingrédient pharmaceutique actif (IPA). Toute substance ou mélange de substances destiné à être utilisé dans la fabrication d'une forme pharmaceutique et qui, une fois utilisé, devient un ingrédient actif de cette forme pharmaceutique. Ces substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct dans le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention d'une maladie ou à affecter la structure et la fonction du corps.

Sas. Un espace fermé avec deux ou plusieurs portes, qui est interposé entre deux ou plusieurs pièces, par exemple de classes de propreté différentes, dans le but de contrôler le flux d'air entre ces pièces lorsqu'il est nécessaire d'y pénétrer. Un sas est conçu pour

être utilisé soit par des personnes, soit par des marchandises et/ou des équipements.

Personne Autorisée. Personne reconnue par l'autorité réglementaire nationale comme ayant la responsabilité de s'assurer que chaque lot de produit fini a été fabriqué, testé et approuvé pour la libération en conformité avec les lois et règlements en vigueur dans ce pays.

Lot (ou batch). Quantité définie de matière première, de matériau d'emballage ou de produit traité dans le cadre d'un processus unique ou d'une série de processus, de manière à ce qu'il soit homogène. Il peut parfois être nécessaire de diviser un lot en plusieurs sous-lots, qui sont ensuite rassemblés pour former un lot final homogène. Dans le cas de la stérilisation terminale, la taille du lot est déterminée par la capacité de l'autoclave. Dans la fabrication en continu, le lot doit correspondre à une fraction définie de la production, caractérisée par l'homogénéité recherchée. La taille du lot peut être définie soit comme une quantité fixe, soit comme la quantité produite dans un intervalle de temps fixe.

Dossiers de lot. Tous les documents associés à la fabrication d'un lot de produit en vrac ou de produit fini. Ils fournissent un historique de chaque lot de produit et de toutes les circonstances pertinentes pour la qualité du produit final.

Produit en vrac. Tout produit ayant subi toutes les étapes de transformation jusqu'à l'emballage final.

Étalonnage. Ensemble des opérations qui établissent, dans des conditions déterminées, la relation entre les valeurs indiquées par un instrument ou un système de mesure (notamment de pesage), d'enregistrement et de contrôle, ou les valeurs représentées par une mesure matérielle, et les valeurs connues correspondantes d'un étalon de référence. Les limites d'acceptation des résultats des mesures doivent être établies.

Certification : L'examen final et l'approbation formelle d'une validation ou d'une revalidation, suivis de l'approbation d'un processus pour une utilisation de routine.

Zone propre. Une zone avec un contrôle environnemental défini de la contamination particulière et microbienne, construite et utilisée de manière à réduire l'introduction, la génération et la rétention de contaminants dans la zone.

Contamination. L'introduction indésirable d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matières

étrangères, dans ou sur une matière première, un produit intermédiaire ou un produit fini au cours de la production, de l'échantillonnage, du conditionnement ou du reconditionnement, du stockage ou du transport.

Contamination croisée. Contamination d'une matière première, d'un produit intermédiaire ou d'un produit fini par une autre matière première ou un autre produit au cours de la production.

Opération critique. Une opération du processus de fabrication qui peut entraîner une variation de la qualité du produit pharmaceutique.

Certificat d'analyse (COA). Spécification d'un produit analytique testé pour confirmer la qualité du produit.

Produit fini. Forme galénique finie qui a subi toutes les étapes de la fabrication, y compris le conditionnement dans son emballage final et l'étiquetage.

Contrôle en cours de fabrication. Contrôles effectués au cours de la production afin de surveiller et, si nécessaire, d'ajuster le processus pour s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications. Le contrôle de l'environnement ou de l'équipement peut également être considéré comme faisant partie du contrôle en cours de fabrication.

Produit intermédiaire. Produit partiellement transformé qui doit subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit en vrac.

Inspection conjointe Une inspection conjointe est une procédure dans laquelle le même site est inspecté simultanément par plusieurs ARN, qui mènent leurs évaluations en parallèle et partagent leurs évaluations scientifiques respectives, joignent éventuellement leur liste de questions ou de lacunes au fabricant et fondent leur décision réglementaire sur le résultat de ces évaluations.

La fabrication. Toutes les opérations d'achat de matériaux et de produits, de production, de contrôle de la qualité (CQ), de libération, de stockage et de distribution de produits pharmaceutiques, ainsi que les contrôles y afférents.

Fabricant. Entreprise qui effectue des opérations telles que la production, le conditionnement, le reconditionnement, l'étiquetage et le réétiquetage de produits pharmaceutiques.

Autorisation de mise sur le marché (licence de produit, certificat d'enregistrement). Document

juridique délivré par l'autorité compétente en matière de réglementation des médicaments, qui établit la composition détaillée et la formulation du produit, ainsi que les spécifications pharmacopées ou autres spécifications reconnues de ses ingrédients et du produit final lui-même, et qui comprend des détails sur l'emballage, l'étiquetage et la durée de conservation.

Formule-type. Document ou ensemble de documents spécifiant les matières premières avec leurs quantités et les matériaux d'emballage, ainsi qu'une description des procédures et des précautions requises pour produire une quantité déterminée d'un produit fini, ainsi que les instructions de transformation, y compris les contrôles en cours de fabrication.

Dossier de lot principal. Document ou ensemble de documents servant de base à la documentation du lot (dossier de lot vierge).

Emballage. Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, qu'un produit en vrac doit subir pour devenir un produit fini. Le remplissage d'un produit stérile dans des conditions aseptiques ou d'un produit destiné à être stérilisé en phase terminale n'est normalement pas considéré comme faisant partie de l'emballage.

Matériel d'emballage. Tout matériau, y compris les imprimés, utilisé pour le conditionnement d'un produit pharmaceutique, à l'exclusion de tout emballage extérieur utilisé pour le transport ou l'expédition. Les matériaux d'emballage sont qualifiés de primaires ou secondaires selon qu'ils sont ou non destinés à être en contact direct avec le produit.

Produit pharmaceutique. Toute matière ou produit destiné à un usage humain ou vétérinaire présenté sous sa forme de dosage fini, ou en tant que matière première destinée à être utilisée dans une telle forme de dosage, qui est soumis au contrôle de la législation pharmaceutique de l'État exportateur et/ou de l'État importateur.

Production. Toutes les opérations liées à la préparation d'un produit pharmaceutique, depuis la réception des matières premières jusqu'à l'obtention du produit fini, en passant par la transformation, le conditionnement et le reconditionnement, l'étiquetage et le réétiquetage.

Qualification. Action de prouver que des locaux, des systèmes et des équipements fonctionnent correctement et aboutissent effectivement aux résultats escomptés. Le sens du mot "validation" est parfois étendu pour intégrer le concept de qualification.

Unité(s) de qualité. Unité organisationnelle indépendante de la production qui assume les responsabilités en matière d'Assurance Qualité (AQ) et de Contrôle Qualité (CQ). Il peut s'agir d'unités distinctes d'AQ et de CQ ou d'une seule personne ou d'un seul groupe, en fonction de la taille et de la structure de l'organisation.

Quarantaine. Le statut des matériaux de départ ou d'emballage, des produits intermédiaires, des produits en vrac ou finis isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces, dans l'attente d'une décision sur leur libération, leur rejet ou leur retraitement.

Réconciliation. Comparaison entre la quantité théorique et la quantité réelle.

Récupération. L'introduction de tout ou partie de lots antérieurs (ou de solvants redistillés et de produits similaires) de la qualité requise dans un autre lot à un stade défini de la fabrication. Elle comprend l'élimination des impuretés des déchets pour obtenir une substance pure ou la récupération de matériaux usagés pour un usage séparé.

Retraitement. Soumettre tout ou partie d'un lot de médicaments en cours de fabrication, d'un produit intermédiaire en vrac (produit intermédiaire en vrac biologique final) ou d'un produit en vrac d'un lot unique à une étape précédente du processus de fabrication validé en raison de sa non-conformité à des spécifications prédéterminées. Les procédures de retraitement sont considérées comme occasionnellement nécessaires pour les médicaments biologiques et, dans ce cas, sont validées et pré-approuvées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché.

Retravailler. Soumettre un produit intermédiaire en cours de fabrication ou en vrac (produit intermédiaire biologique final en vrac) ou un produit final d'un lot unique à un autre procédé de fabrication parce qu'il n'est pas conforme aux spécifications prédéterminées. La reprise est un événement inattendu et n'est pas approuvée au préalable dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché.

Spécification. Liste d'exigences détaillées auxquelles doivent répondre les produits ou matériaux utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité.

Procédure Opérationnelle Standard (POS). Procédure écrite autorisée donnant des instructions pour l'exécution d'opérations qui ne sont pas nécessairement spécifiques à un produit ou à un

matériau donné (par exemple, fonctionnement, entretien et nettoyage de l'équipement ; validation ; nettoyage des locaux et contrôle de l'environnement ; échantillonnage et inspection). Certaines POS peuvent être utilisées pour compléter la documentation principale et la documentation de production par lots spécifiques à un produit.

Matière première. Matière première, produit intermédiaire ou IPA utilisé dans la production d'un IPA et incorporé en tant que fragment structurel significatif dans la structure de l'IPA. Un produit de départ de l'IPA peut être un article de commerce, une matière achetée à un ou plusieurs fournisseurs dans le cadre d'un contrat ou d'un accord commercial, ou produite en interne. Les matières premières de l'IPA ont normalement des propriétés chimiques et une structure définies.

Validation. Action de prouver, conformément aux principes des BPF, qu'une procédure, un processus, un équipement, un matériel, une activité ou un système conduit effectivement aux résultats escomptés (voir aussi qualification).

Autorité de régulation stricte (ARS)/ Autorité inscrite sur la liste de l'OMS (WLA)

Une autorité nationale de réglementation des médicaments stricte, précise et exacte, dotée de systèmes efficaces et performants. Elle comprend, entre autres, les autorités réglementaires suivantes

- Membres, observateurs ou associés (avant 2015) du Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH)

Les membres :

- États membres de l'Union européenne (Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, République slovaque, Slovénie, Suède, Pays-Bas et Royaume-Uni).
- Japon
- États-Unis d'Amérique

Observateurs :

- Association européenne de libre-échange (AELE) représentée par Swissmedic de Suisse, et Santé Canada (tel que mis à jour de temps à autre).

- **Associés** : par le biais d'accords de reconnaissance mutuelle : Australie, Norvège, Islande et Liechtenstein (ces accords peuvent être mis à jour de temps à autre).
- Pour les médicaments utilisés exclusivement en dehors de la région ICH, les avis positifs ou les approbations provisoires obtenus dans le cadre de l'un des trois régimes réglementaires spéciaux suivants sont considérés comme des approbations rigoureuses : -
- Article 58 du règlement (CE) n° 726/2004 de l'Union européenne
- Canada S.C. 2004, c. 23 (projet de loi C-9) procédure
- Approbation provisoire de la Food and Drug Agency (FDA) des États-Unis (pour les antirétroviraux dans le cadre du programme PEPFAR)
- Une autorité de régulation dont l'initiative HRMA a reconnu qu'elle disposait d'un système de régulation des médicaments efficace et fonctionnant bien.
- **lorsque l'inspection est membre du Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S)**
<https://picscheme.org/en/members>, l'examen se fait au cas par cas.

États membres de l'initiative HRMA

Algérie Angola Bénin Botswana Burkina Faso Burundi Cameroun Cap-Vert République centrafricaine Tchad Comores République démocratique du Congo Djibouti Égypte Guinée équatoriale Érythrée Éthiopie Gabon Gambie Ghana Guinée-Bissau Côte d'Ivoire Kenya Lesotho Liberia Libye Madagascar Malawi Mali Maroc Mauritanie Maurice Mozambique Namibie Niger Nigeria République du Congo Rwanda Sao Tomé et Príncipe Sénégal Seychelles Sierra Leone Somalie Afrique du Sud Soudan Sud Swaziland Tanzanie Togo Tunisie Ouganda Zambie Zimbabwe

Communautés économiques régionales membres de l'initiative HRMA RECS

1. Communauté économique des États de l'Afrique de l'Ouest (CEDEAO)
2. Communauté de développement de l'Afrique australe (SADC)
3. Communauté de l'Afrique de l'Est (CAE)
4. Autorité intergouvernementale pour le développement (IGAD)
5. Marché commun de l'Afrique orientale et australe (COMESA)
6. Communauté des États sahélo-sahariens (CEN-SAD)
7. Union du Maghreb arabe (UMA)
8. Communauté économique des États de l'Afrique centrale (CEEAC)

Aperçu du processus d'inspection harmonisé des BPF

Les inspections BPF sont menées conformément aux directives BPF de l'initiative HRMA en vigueur par des inspecteurs BPF de l'initiative HRMA choisis parmi les inspecteurs BPF compétents de l'initiative HRMA. Les rapports finaux d'inspection des BPF et les rapports de conformité/ CAPA sont examinés virtuellement (ou lors des réunions périodiques des inspecteurs des BPF de l'initiative HRMA) par le Comité Technique des BPF de l'initiative HRMA avant d'être communiqués aux fabricants. La décision finale de conformité aux BPF, sa validité et sa communication suivent les processus de l'initiative HRMA.

Les inspections harmonisées des BPF sont menées pour les raisons suivantes :

- a. Soutenir l'enregistrement des produits soumis dans le cadre du processus d'enregistrement collaboratif de l'initiative HRMA ;
- b. Soutenir l'approbation des variations soumises pour des sites supplémentaires dans le cadre du programme de collaboration de l'initiative HRMA.

Des inspections conjointes peuvent être envisagées dans les cas suivants ;

- a. Inspections de routine pour les sites initialement approuvés dans le cadre de la procédure d'inspection harmonisée des BPF
- b. Partage du travail pour les sites communs entre les États membres
- c. Inspections d'enquête affectant deux ou plusieurs États membres

l'initiative HRMA effectue des inspections BPF par ligne de produits et par recouvrement des coûts pour tous les fabricants de produits pharmaceutiques, de vaccins, de produits biologiques, de dispositifs, d'IPA et de produits médicaux. Les frais d'inspection applicables varient en fonction du nombre d'îlots de fabrication, de la localisation géographique et des formes posologiques commercialisées en Afrique ou soumises à l'enregistrement. Le processus d'inspection est généralement initié par le coordinateur des inspections de l'initiative HRMA, mais les fabricants peuvent envoyer une demande formelle au coordinateur des inspections BPF de l'initiative HRMA. Les fabricants doivent fournir le fichier principal du site actuel et la liste des produits commercialisés ou soumis à l'enregistrement dans le cadre de la procédure d'enregistrement collaborative de l'initiative HRMA.

NB : Il convient de noter que les États membres se réservent le droit de procéder à des inspections indépendantes s'ils le jugent nécessaire.

Confiance

l'initiative HRMA s'appuie sur le travail effectué par d'autres organismes de réglementation pour prendre des décisions réglementaires en connaissance de cause. Cela se fait par le biais d'examens documentaires des rapports d'inspection d'autres autorités réglementaires en Afrique ou d'autorités réglementaires strictes, d'ARS et du programme de préqualification de l'OMS.

Le fabricant doit être disposé à partager tous les documents requis pour l'évaluation, qui peuvent inclure les rapports d'inspection des autorités reconnues, les CAPA, le certificat BPF, les APQR, les registres de traitement des lots. L'initiative HRMA se réserve toutefois le droit de déterminer si une inspection sur place est nécessaire. Tous les documents soumis sont traités de manière confidentielle par tous les inspecteurs,

conformément au code de conduite des inspecteurs de l'initiative HRMA. Ces informations sont généralement communiquées sous forme expurgée. Les informations complètes peuvent être communiquées sur demande, à condition que la propriété intellectuelle soit préservée.

La demande d'examen sur dossier sera évaluée en collaboration par le Comité Technique sur BPF. Le résultat/la décision de la procédure d'examen documentaire peut être l'approbation ou la recommandation d'une inspection sur place. Les fabricants doivent donc envoyer une demande formelle d'examen documentaire des BPF au coordinateur des inspections BPF de l'initiative HRMA.

Reconnaissance

Les États membres de l'initiative HRMA œuvrent à la reconnaissance de leurs travaux respectifs.

Mise en place de nouvelles usines de fabrication de produits pharmaceutiques en Afrique

Introduction

La mise en place d'usines de fabrication de produits pharmaceutiques est un investissement à forte intensité de capital et, en tant que tel, nécessite une diligence raisonnable et une conformité dès le stade de la conception. Cela garantira que les usines nouvellement construites respectent les normes acceptables de bonnes pratiques de fabrication. Dans ce contexte, les États membres de l'initiative HRMA sont censés aider les projets Greenfield et Brownfield engagés en examinant leurs plans depuis la conception jusqu'à l'obtention de la licence pour les usines.

Étapes vers l'octroi de licences pour les nouveaux établissements de fabrication de produits pharmaceutiques

**Cela peut varier d'une ANR à l'autre, et il ne s'agit que d'une indication.*

- a. Les futurs fabricants de produits pharmaceutiques doivent rassembler la documentation suivante, puis demander une réunion d'examen avec l'inspection des BPF des États membres.
 1. Plan d'étage à l'échelle
 2. Flux de personnel
 3. Processus et flux de matières
 4. Environnement spatial
 5. Schémas de zonage de la classification HVAC
 6. Diagramme de pressurisation HVAC
 7. Schéma de dépoussiérage (pour les formes de dosage solides orales).
 8. Schéma de drainage et conception ou description du traitement des effluents
9. Brève description des services publics proposés, par exemple CVC, système d'alimentation en eau, traitement des effluents.
10. Schéma du laboratoire de contrôle de la qualité, y compris le laboratoire de microbiologie, le cas échéant
11. Rapport d'étude de faisabilité technique
12. Description détaillée de la conception et des concepts

*Les États membres qui n'ont pas la capacité institutionnelle d'évaluer ces documents peuvent demander une assistance technique à l'initiative HRMA.

- b. Le fabricant procédera à l'approvisionnement et aux travaux de génie civil après avoir obtenu l'accord des services d'inspection des BPF des États membres. Toute modification des plans convenus doit être dûment documentée, notifiée et faire l'objet d'un accord mutuel.
- c. Après l'achèvement de la construction et la présentation d'une demande complète d'autorisation de fabrication de produits pharmaceutiques, une inspection physique sur place est effectuée pour vérifier la conformité aux plans convenus et aux BPF pour les systèmes non structurels, qui comprennent un système de gestion de la qualité documenté et au moins la qualification des zones, des principaux équipements et des services d'utilité publique.
- d. Après une inspection satisfaisante, le site est autorisé à fabriquer des produits pharmaceutiques dans l'État membre de l'initiative HRMA concerné. Toutefois, cela ne signifie pas que le site est approuvé par l'initiative HRMA.

Toute question, clarification, contribution et retour d'information doit être soumis au chef d'agence de l'agence nationale de réglementation des médicaments concernée.

Directives de référence pour l'inspection des BPF

NB :

1. Le programme d'inspection BPF de l'initiative HRMA doit être mené conformément aux directives actuelles de l'OMS. Toutefois, des ressources, des directives et des documents supplémentaires (par exemple, PICS/ PDA/ ISPE/USFDA/EMA) peuvent être utilisés pour approfondir les références primaires de l'OMS.
2. Les documents de référence énumérés ci-dessous sont les directives actuelles de l'OMS et peuvent être mis à jour de temps à autre. La liste n'est pas exhaustive.

	Thème/Domaine Du BPF	Document D'orientation De Référence
1	Les grands principes des BPF	Bonnes pratiques de fabrication de l'OMS pour les produits pharmaceutiques : grands principes. Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques. Quarante-huitième rapport Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2014 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 986), Annexe 2. Nom abrégé : OMS SRT No. 986, Annexe 2 http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/trs_986/en/ SRT1025 Annexe 6
2	Eau à usage pharmaceutique	Bonnes pratiques de fabrication de l'OMS : eau à usage pharmaceutique. Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications pour les préparations pharmaceutiques. Quatrième-sixième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé, 2012 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 970), Annexe 2. Nom abrégé : OMS SRT No. 970, Annexe 2 http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/trs_970/en/ SRT 1025 Annexe 3 ; Production d'eau pour injection par des moyens autres que la distillation et le traitement des eaux usées.
3	Chauffage, ventilation et climatisation (CVC)	Directives sur les systèmes de chauffage, de ventilation et de climatisation pour les produits pharmaceutiques non stériles. OMS Comité d'experts sur les spécifications des préparations pharmaceutiques. Cinquante-deuxième rapport Genève, Santé mondiale Organisation mondiale de la santé, 2018 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 1010), annexe 8. Nom abrégé : OMS SRT No. 1010, Annexe 8 http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/trs_1010/en/ Directives sur les systèmes de chauffage, de ventilation et de climatisation pour les produits pharmaceutiques non stériles. OMS Comité d'experts sur les spécifications des préparations pharmaceutiques. Cinquante-deuxième rapport Genève, Santé mondiale Organisation mondiale de la santé, 2018 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 1019), annexe 8. Nom abrégé : OMS SRT No. 1019 http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/trs_1019/en/

	Thème/Domaine Du BPF	Document D'orientation De Référence
4	Bonnes pratiques en matière de contrôle de la qualité	<p>Bonnes pratiques de l'OMS pour les laboratoires de contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques. Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications pour les préparations pharmaceutiques. Quarante-quatrième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé, 2010 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 957), Annexe 1. Nom abrégé : OMS SRT No. 957, Annexe 1 http://www.who.int/medicines/publications/44threport/en/</p> <p>Bonnes pratiques de chromatographie. Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques. Cinquante-quatrième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé, 2020 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 1025, annexe 4. Nom abrégé : OMS SRT No. 1025, Annexe 4</p>
5	Microbiologie pharmaceutique	<p>Bonnes pratiques de l'OMS pour les laboratoires de microbiologie pharmaceutique. Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications Préparations pharmaceutiques. Quarante-cinquième rapport Genève, Organisation mondiale de la santé, 2011 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 961), Annexe 2. Nom abrégé : OMS SRT No. 961, Annexe 2 http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_961_eng.pdf?ua=1</p>
6	Produits stériles	<p>Bonnes pratiques de fabrication de l'OMS pour les produits pharmaceutiques stériles. Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications pour les préparations pharmaceutiques. Quarante-cinquième rapport Genève, Organisation mondiale de la santé, 2011 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 961), Annexe 6. Nom abrégé : OMS SRT No. 961, Annexe 6 http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_961_eng.pdf?ua=1</p> <p>Guide PICS des bonnes pratiques de fabrication des médicaments, annexe 1 (médicaments stériles) https://picscheme.org/docview/4590</p>
7	Validation du transport des produits finis	<p>Modèle de directives pour le stockage et le transport de produits pharmaceutiques sensibles à la durée et à la température. OMS Comité d'experts sur les spécifications des préparations pharmaceutiques. Quarante-cinquième rapport Genève, Santé mondiale Organisation mondiale de la santé, 2011 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 961), annexe 9. Nom abrégé : OMS SRT No. 961, Annexe 9 http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_961_eng.pdf?ua=1</p> <p>Compléments techniques de l'OMS aux directives types pour le stockage et le transport des produits sensibles à la durée et à la température des produits pharmaceutiques. Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques. Quarante-neuvième Rapport Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2015 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 992), annexe 5. Nom abrégé : OMS SRT No. 992, Annexe 5 http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/WHO_TRS_992_web.pdf</p>

	Thème/Domaine Du BPF	Document D'orientation De Référence
8	Gestion des risques de qualité	<p>Directives de l'OMS sur la gestion des risques liés à la qualité. Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des produits pharmaceutiques, Préparatifs. Quarante-septième rapport Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 981), Annexe 2. Nom abrégé : OMS SRT No. 981, Annexe 2 http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/trs_981/en/</p> <p>Conférence internationale sur l'harmonisation, ICH, Q9 Gestion des risques de qualité https://database.ich.org/sites/default/files/Q9_Guideline.pdf Inclure les orientations PICS</p>
9	Validation des procédés non stériles	<p>Directives de l'OMS sur les bonnes pratiques de fabrication : validation, annexe 7 : validation des procédés non stériles. Expert de l'OMS Comité des spécifications des préparations pharmaceutiques. Quarante-neuvième rapport Genève, Santé mondiale Organisation mondiale de la santé, 2015 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 992), annexe 3. Nom abrégé : OMS SRT No. 992, Annexe 3 http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/WHO_TRS_992_web.pdf</p>
10	Intégrité des données	<p>Guide sur les bonnes pratiques de gestion des données et des enregistrements. Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications Préparations pharmaceutiques. Rapport des années 50 Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2016 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 996), Annexe 5. Nom abrégé : WHO GDRMP guidance ou WHO SRT No. 996, Annex 5 http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO_TRS_996_annex05.pdf</p>
11	Études sur le temps de maintien	<p>WHO General guidance on hold-time studies Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques.</p> <p>Quarante-neuvième rapport Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2015 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 992), Annexe 4. Nom abrégé : OMS SRT No. 992, Annexe 4 http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/WHO_TRS_992_web.pdf</p>
12	Fichier principal du site	<p>Directives de l'OMS pour la rédaction d'un fichier principal de site. Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques.</p> <p>Quarante-cinquième rapport Genève, Organisation mondiale de la santé, 2011 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 961), annexe 14. Abbrégé : OMS SRT No. 961, Annexe 14 http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_961_eng.pdf?ua=1</p>

	Thème/Domaine Du BPF	Document D'orientation De Référence
13	Échantillonnage	Directives de l'OMS pour l'échantillonnage des produits pharmaceutiques et des matériaux connexes. Comité d'experts de l'OMS Spécifications pour les préparations pharmaceutiques. Trente-neuvième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé, 2005 (OMS Série de rapports techniques, n° 929), annexe 4. Nom abrégé : OMS SRT No. 929, Annexe 4 http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_929_eng.pdf?ua=1
14	Validation - CVC - Système d'eau - Méthodes analytiques - Systèmes informatisés - Nettoyage - Directives sur la qualification des équipements et des systèmes - Validation des procédés non stériles	Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques : cinquante-troisième rapport (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 1019). Nom abrégé : OMS SRT No. 1019, Annexe 3 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312316/9789241210287-eng.pdf?ua=1
15	Substances dangereuses	Bonnes pratiques de l'OMS pour les produits pharmaceutiques contenant des substances dangereuses. Comité d'experts de l'OMS sur les Spécifications pour les préparations pharmaceutiques. Quarante-quatrième rapport. Genève, Organisation mondiale de la santé, 2010 (OMS Série de rapports techniques, n° 957), annexe 2. Nom abrégé : OMS SRT No. 957, Annexe 3 http://www.who.int/medicines/publications/44threport/en/
16	Étalons de référence chimiques	Directives générales pour l'établissement, la mise à jour et la distribution des substances chimiques de référence. Expert de l'OMS Comité des spécifications des préparations pharmaceutiques. Quarante et unième rapport Genève, Organisation mondiale de la santé 2007 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 943) Annexe 3. Nom abrégé : OMS SRT No. 943, Annexe 3 http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_943_eng.pdf?ua=1
17	Transfert de technologie	Directives de l'OMS sur le transfert de technologie dans la fabrication de produits pharmaceutiques Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications pour les préparations pharmaceutiques. Quarante-cinquième rapport Genève, Organisation mondiale de la santé, 2011 (Rapport technique de l'OMS Series, No. 961), Annexe 7. Nom abrégé : OMS SRT No. 961, Annexe 7 http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_961_eng.pdf?ua=1

	Thème/Domaine Du BPF	Document D'orientation De Référence
18	Produits biologiques	Comité d'experts de la normalisation biologique de l'OMS Soixante-sixième rapport Série de rapports techniques de l'OMS, n° 999, 2016 Annexe 2 https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/Annex_2_WHO_Good_manufacturing_practices_for_biological_products.pdf?ua=1
19	Produits sanguins	Directives de l'OMS sur les bonnes pratiques de fabrication pour les établissements de transfusion sanguine, annexe 4 ; Organisation mondiale de la santé Série de rapports techniques de l'OMS, n° 961, 2011 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44079/WHO_TRS_961_eng.pdf?sequence=1
20	Études de stabilité	Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques Cinquante-deuxième rapport Série de rapports techniques de l'OMS, n° 1010, annexe 10 http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23498en/s23498en.pdf
21	Médicaments à base de plantes	Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques Cinquante-deuxième rapport Série de rapports techniques de l'OMS, n° 1010, annexe 2 http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23498en/s23498en.pdf
22	Biosimilaires	Comité d'experts de la normalisation biologique de l'OMS - Soixantième rapport ; Série de rapports techniques de l'OMS, n° 977, 2013 Annexe 2 https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf?ua=1
23	Pharmacovigilance	https://www.fda.gov/media/71546/download
24	Nouveaux locaux	Les fabricants sont libres d'utiliser tout texte technique de référence qui les aide à atteindre les BPF de l'OMS. Conformité. L'organisation suivante peut être utilisée comme exemple ; 1. Société internationale d'ingénierie pharmaceutique https://ispe.org/ Les orientations complémentaires contenues dans ce document contribuent également au processus d'établissement de nouvelles usines pharmaceutiques acceptables au sein des États membres de l'initiative HRMA.

	Thème/Domaine Du BPF	Document D'orientation De Référence
25	Rapport d'inspection	Guide des bonnes pratiques de fabrication : rapport d'inspection https://cdn.who.int/media/docs/default-source/2021-dha-docs/trs996_annex4.pdf?sfvrsn=c44d141a_1&download=true
26	Ressources supplémentaires des BPF	<ol style="list-style-type: none">1. PIC/S https://picscheme.org/docview/45902. Agence européenne des médicaments, EMA (Eudralex Volume 4), Bonnes pratiques de fabrication, https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en3. Bonnes pratiques de fabrication de l'USFDA, https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations4. Autres ressources non réglementaires sur les BPF, telles que l'ISPE, la PDA, etc.

Orientations sur la classification des déficiences en fonction du risque

Introduction

Ce document permet d'assurer la cohérence entre les inspecteurs de l'initiative HRMA lors des inspections BPF en classant les observations de bonnes pratiques de fabrication (BPF) en fonction du risque. Il informe également l'industrie des situations que l'initiative HRMA considère comme inacceptables et qui peuvent donner lieu à un classement non conforme (NC) et/ou à une mise en conformité.

Guide pour l'attribution d'un risque à une observation

Définitions

Déficience critique

Une déficience critique peut être définie comme une observation qui a produit, ou peut entraîner un risque important de produire, un produit nocif pour l'utilisateur.

Déficience majeure

Une déficience **majeure** peut être définie comme une observation non critique qui

- a fabriqué ou peut fabriquer un produit qui n'est pas conforme à son autorisation de mise sur le marché et/ou à sa demande de préqualification (y compris les variantes) ;
- indique un écart important par rapport au guide des BPF ;
- indique que les procédures de libération des lots n'ont pas été appliquées de manière satisfaisante ;
- indique que la personne responsable de l'assurance et du contrôle de la qualité n'a pas rempli ses fonctions ;
- se compose de plusieurs autres déficiences, dont aucune n'est majeure en soi, mais qui, ensemble, peuvent représenter une déficience majeure et doivent être expliquées et signalées comme telles.

Déficience mineure/autre

Une déficience peut être classée comme **mineure/autre** si elle ne peut être classée comme critique ou majeure, mais qu'elle indique un écart par rapport aux BPF. Une déficience peut être classée dans la catégorie "autre" soit parce qu'elle est jugée mineure, soit parce que les informations sont insuffisantes pour la classer dans la catégorie "majeure" ou "critique". La classification d'une déficience est basée sur le niveau de risque évalué et peut varier en fonction de la nature des produits fabriqués ; par exemple, dans certaines circonstances, un exemple de déficience "autre" peut être classé comme majeure.

Les inspecteurs prennent généralement en compte les éléments suivants lorsqu'ils attribuent des notes de risque :

- Le risque sera attribué en fonction de la nature du produit, de la nature de l'écart et de la fréquence des événements.
- Les risques peuvent être augmentés ou diminués d'une classe à l'autre en fonction des preuves à l'appui de la non-conformité, de la nature de la déficience et de l'importance de l'observation pour la forme pharmaceutique.
- Lorsqu'ils formulent une observation critique - ou lorsqu'ils réévaluent une observation majeure en observation critique - les inspecteurs doivent porter cette situation à l'attention de la direction générale de l'entreprise.
- Toutes les observations doivent être discutées avec l'audit et faire l'objet d'un accord au cours de l'inspection. En cas de désaccord, l'audit doit être en mesure de défendre sa position en fournissant des références claires sur la constatation dans une réponse CAPA.
- Les observations récurrentes des inspections précédentes peuvent être mises à jour.

NB : Les points suivants sont des cas typiques de non-conformité aux BPF que les inspecteurs peuvent observer au cours d'une inspection. Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive, et les inspecteurs peuvent identifier d'autres observations.

**La liste n'est pas exhaustive et la classification peut être modifiée en fonction du type de produit, des données disponibles sur l'installation et de l'évaluation des risques liés à la qualité du scénario.*

Système BPF	Critique	Majeure	Mineure/autre
Locaux	<ul style="list-style-type: none"> i. Pas de système de filtration de l'air ii. Dysfonctionnement généralisé du ou des systèmes de ventilation - Contamination évidente. iii. Séparation inadéquate des zones de fabrication ou d'essai des autres zones de fabrication pour les produits à haut risque tels que les médicaments hautement sensibilisants, les produits biologiques, les hormones, les médicaments cytotoxiques ou les médicaments hautement actifs. iv. La conception des locaux ne permet pas une circulation logique du matériel et du personnel - contamination croisée/ mélange évident 	<ul style="list-style-type: none"> i. Dysfonctionnement du système de ventilation pouvant entraîner une éventuelle contamination croisée localisée ou occasionnelle. ii. L'entretien et les vérifications périodiques, tels que le remplacement du filtre à air et la surveillance des différences de pression, n'ont pas été effectués. iii. Les accessoires (vapeur, air, azote, dépeussierage, etc.) ne sont pas pris en compte. iv. Les systèmes de chauffage, de ventilation et de climatisation (CVC) et les systèmes d'eau purifiée ne sont pas qualifiés. v. La température et l'humidité ne sont pas contrôlées ou surveillées lorsque cela est nécessaire (par exemple, le stockage n'est pas conforme aux exigences en matière d'étiquetage). vi. Dommages (trous, fissures ou peinture écaillée) aux murs/plafonds immédiatement adjacents ou au-dessus des zones de fabrication ou des équipements où le produit est exposé. vii. Surfaces non nettoyables créées par des tuyaux, des accessoires ou des conduits situés directement au-dessus de produits ou d'équipements de fabrication. viii. Surfaces finies (sols, murs et plafonds) qui ne permettent pas un nettoyage efficace. ix. Finition poreuse non étanche dans les zones de fabrication présentant des signes de contamination (moisissures, poudres provenant de productions antérieures, etc.) x. Un espace de fabrication insuffisant qui pourrait entraîner des mélanges. xi. Quarantaine physique et électronique accessible au personnel non autorisé/zone de quarantaine physique mal délimitée et/ou non respectée. 	<ul style="list-style-type: none"> i. Drains de sol non grillagés/non piégés. ii. Les prises pour les liquides et les gaz ne sont pas identifiées. iii. Dommages sur des surfaces qui ne sont pas directement adjacentes ou au-dessus des produits exposés. iv. Activités non productives réalisées dans les zones de production. v. Des installations inadéquates pour se reposer, se changer, se laver et aller aux toilettes. vi. Les jauges magnétiques utilisées pour contrôler les pressions dans les chambres ne sont pas scellées après l'étalonnage.

Système BPF	Critique	Majeure	Mineure/autre
		<p>xii. Pas de zone séparée/précautions insuffisantes pour éviter la contamination ou la contamination croisée lors de l'échantillonnage des matières premières.</p> <p>xiii. Portes donnant un accès direct à l'extérieur depuis les principales zones de fabrication et d'emballage utilisées par le personnel</p> <p>xiv. Absence d'installations appropriées pour prévenir la contamination lors du passage d'une zone de classification inférieure à une zone de classification supérieure, par exemple des sas, des vestiaires.</p> <p>xv. Absence d'infrastructures et de procédures adéquates pour l'élimination des déchets chimiques/biochimiques</p>	

Système BPF	Critique	Majeure	Mineure/autre
Équipement	<p>i. Les équipements utilisés pour des opérations complexes de fabrication de produits critiques ne sont pas qualifiés et présentent des signes de dysfonctionnement ou d'absence de surveillance appropriée.</p> <p>ii. Preuve de la contamination des produits par des matières étrangères telles que la graisse, l'huile, la rouille et les particules provenant de l'équipement.</p>	<p>i. L'équipement ne fonctionne pas conformément à ses spécifications.</p> <p>ii. Les équipements utilisés lors des étapes critiques de la fabrication, de l'emballage/étiquetage et du contrôle, y compris les systèmes informatisés, ne sont pas qualifiés.</p> <p>iii. Réservoirs pour la fabrication de liquides et d'onguents non équipés d'un dispositif de fermeture sanitaire.</p> <p>iv. L'équipement stocké n'est pas protégé contre la contamination.</p> <p>v. Équipement inapproprié pour la production : surfaces poreuses/potentiellement réactives et non nettoyables/matériel laissant échapper des particules.</p> <p>vi. Pas de couvertures pour les réservoirs, les trémies ou les équipements de fabrication similaires.</p> <p>vii. Aucune précaution inadéquate n'est prise lorsque des équipements tels qu'un four ou un autoclave contiennent plus d'un produit (possibilité de contamination croisée ou de mélange).</p> <p>viii. L'emplacement de l'équipement n'empêche pas la contamination croisée ou les mélanges possibles pour les opérations effectuées dans la zone commune.</p> <p>ix. Le système d'eau purifiée n'est pas entretenu ou exploité de manière à fournir une eau de qualité adéquate.</p> <p>x. Joints non étanches ayant un impact potentiel sur la qualité du produit.</p> <p>xi. Pas de programme d'étalonnage pour les équipements automatiques, mécaniques, électroniques ou de mesure/aucun registre n'est tenu.</p> <p>xii. Pas de programme d'entretien préventif pour les équipements majeurs/aucun registre n'est tenu.</p> <p>xiii. Pas de registre d'utilisation des équipements.</p> <p>xiv. Nettoyage inadéquat de l'équipement avec présence de résidus.</p> <p>xv. Longues campagnes pendant lesquelles la contamination s'accumule</p> <p>xvi. Risques liés aux lubrifiants de machines</p> <p>xvii. Mauvais contrôle des articles métalliques - en particulier des tamis</p>	<p>i. Distance insuffisante entre l'équipement et les murs pour permettre le nettoyage.</p> <p>ii. La base de l'équipement immobilier n'est pas correctement scellée aux points de contact.</p> <p>iii. Utilisation de moyens ou de dispositifs temporaires pour la réparation.</p> <p>iv. Les équipements défectueux ou inutilisés n'ont pas été enlevés ou étiquetés de manière appropriée.</p> <p>v. Les équipements mineurs utilisés pour des produits non critiques ne sont pas qualifiés</p>

Système BPF	Critique	Majeure	Mineure/autre
Personnel	<p>i. La personne chargée du contrôle de la qualité (CQ) ou de la production pour un fabricant de produits critiques/à haut risque n'est pas titulaire d'une qualification pertinente dans un domaine scientifique lié au travail effectué et ne possède pas une expérience pratique suffisante dans son domaine de responsabilité.</p>	<p>i. La personne chargée du contrôle de la qualité ou de la production pour un fabricant de produits à faible risque ne possède pas de qualification pertinente dans un domaine scientifique lié au travail effectué et ne dispose pas d'une expérience pratique suffisante dans son domaine de responsabilité.</p> <p>ii. Délégation des responsabilités en matière de contrôle de la qualité ou de production à des personnes insuffisamment qualifiées.</p> <p>iii. Insuffisance de personnel pour les opérations de contrôle qualité ou de production, d'où une forte probabilité d'erreur.</p> <p>iv. Formation insuffisante du personnel impliqué dans la production et le contrôle de la qualité, entraînant des écarts par rapport aux BPF.</p> <p>v. Les responsabilités professionnelles du personnel clé ne sont pas définies.</p>	<p>i. Des dossiers de formation inadéquats.</p> <p>ii. Programme de formation écrit insuffisant</p>
Assainissement Et Hygiène	<p>i. Preuve d'une accumulation généralisée de résidus/matières étrangères indiquant un nettoyage inadéquat.</p> <p>ii. Preuve d'infestation grossière.</p>	<p>i. Le programme d'assainissement n'est pas écrit, mais les locaux sont dans un état de propreté acceptable.</p> <p>ii. Pas de procédures opératoires Standard (POS) pour la surveillance microbienne/environnementale, pas de limites d'action pour les zones où sont fabriqués des produits non stériles sensibles.</p> <p>iii. Procédures de nettoyage des équipements de production non validées (y compris les méthodes d'analyse).</p> <p>iv. Exigences sanitaires écrites et/ou programme d'hygiène inadéquats.</p> <p>v. Les exigences en matière de santé et/ou le programme d'hygiène ne sont pas correctement mis en œuvre ou respectés.</p>	<p>i. Procédure d'assainissement écrite incomplète.</p> <p>ii. Mise en œuvre incomplète du programme d'assainissement écrit.</p>

Système BPF	Critique	Majeure	Mineure/autre
Bonnes Pratiques En Matière De Production	<ul style="list-style-type: none"> i. Pas de formule maîtresse écrite. ii. Formule-type ou document de lot de fabrication présentant des écarts importants ou des erreurs de calcul significatives. iii. Preuve de falsification ou de fausse déclaration des ordres de fabrication et d'emballage. 	<ul style="list-style-type: none"> i. Formule maîtresse préparée/vérfiée par du personnel non qualifié. ii. Absence ou caractère incomplet des études/rapports de validation pour les procédés de fabrication critiques (absence d'évaluation/d'approbation). iii. Validation insuffisante des procédures de changement de format. iv. Modifications majeures non approuvées/non documentées par rapport aux principaux documents de production. v. Les écarts par rapport aux instructions en cours de production ne sont pas documentés et ne sont pas approuvés par le CQ. vi. Les écarts de rendement ou de réconciliation après la production n'ont pas fait l'objet d'une enquête. vii. L'autorisation de ligne entre la production de différents produits n'est pas couverte par les procédures opérationnelles standard et n'est pas documentée. viii. Pas de contrôles réguliers des appareils de mesure/absence de registres. ix. Absence d'identification correcte des matériaux en cours de fabrication et des salles de production, d'où une forte probabilité de mélanges. x. Étiquetage/stockage inadéquat des matériaux et produits rejetés, ce qui pourrait entraîner des confusions. xi. Dès réception, les médicaments en vrac et en cours de fabrication, les matières premières et le matériel d'emballage ne sont pas mis en quarantaine jusqu'à ce qu'ils soient libérés par le CQ. xii. Les étiquettes ne sont pas correctement contrôlées. xiii. Le personnel de production qui utilise des médicaments en vrac ou en cours de fabrication, des matières premières et des matériaux d'emballage sans autorisation préalable du CQ. xiv. Étiquetage inadéquat/exact des médicaments en vrac/en cours de fabrication, des matières premières et du matériel d'emballage xv. La distribution des matières premières n'est pas effectuée par des personnes qualifiées, conformément à un mode opératoire normalisé. 	<ul style="list-style-type: none"> i. Procédures opérationnelles Standards incomplètes pour la manipulation des matériaux et des produits. ii. L'accès aux zones de production n'est pas limité au personnel autorisé. iii. Contrôles inadéquats des matériaux entrants. iv. Procédures écrites incomplètes pour les opérations d'emballage. v. Procédure de rappel incomplète. vi. Absence d'accord entre le grossiste, l'importateur et le distributeur concernant le rappel d'un médicament lorsque l'importateur ou le distributeur assume les responsabilités du grossiste en matière de rappel. vii. Examen annuel de la qualité des produits incomplet ou inexact.

Système BPF	Critique	Majeure	Mineure/autre
		<p>xvi. Formule Master incomplète ou présentant des inexactitudes dans les opérations de traitement.</p> <p>xvii. Les modifications de la taille des lots ne sont pas préparées/vérifiées par du personnel qualifié.</p> <p>xviii. Informations inexactes/incomplètes dans les documents relatifs aux lots de fabrication/conditionnement.</p> <p>xix. Bien que documentée, la combinaison de lots a été effectuée sans l'approbation du CQ n'est pas couverte par la POS.</p> <p>xx. Pas de procédures écrites pour les opérations d'emballage.</p> <p>xxi. Les événements inhabituels survenus pendant l'emballage n'ont pas été examinés par le personnel qualifié.</p> <p>xxii. Contrôle inadéquat des matériaux d'emballage imprimés codés et non codés (y compris le stockage, la distribution, l'impression et l'élimination).</p> <p>xxiii. Manipulation inadéquate des matériaux d'emballage périmés ou obsolètes.</p> <p>xxiv. Programme d'auto-inspection inexistant ou inadéquat/le programme ne tient pas compte de toutes les sections applicables des BPF/les registres sont incomplets ou ne sont pas tenus à jour.</p> <p>xxv. Opérations de fabrication, d'emballage/étiquetage et d'essai effectuées dans un site ne disposant pas d'une licence de fabrication valide.</p> <p>xxvi. Aucun accord entre l'entrepreneur, l'importateur et le distributeur ne couvre les opérations de fabrication et d'emballage/étiquetage.</p> <p>xxvii. Rappel :</p> <p>i. Absence de procédure de rappel combinée à des pratiques de distribution qui ne permettraient pas un rappel adéquat (registres de distribution non disponibles ou non conservés).</p> <p>ii. Des pratiques de quarantaine et d'élimination inadéquates qui permettraient de remettre en vente des unités rappelées/rejetées.</p> <p>xxviii. Validation incomplète de l'uniformité du contenu et du mélange en raison de la taille de l'échantillon prélevé</p> <p>xxix. Produits intermédiaires et en vrac - la durée d'attente n'est pas fixée, ni justifiée, ni respectée.</p>	

Système BPF	Critique	Majeure	Mineure/autre
<p>Service De Contrôle De La Qualité</p>	<p>i. Aucune personne responsable du contrôle de qualité n'est disponible dans les locaux.</p> <p>ii. Le service de contrôle de la qualité n'est pas une unité distincte et indépendante, dépourvue d'un réel pouvoir de décision, et il est prouvé que les décisions du service de contrôle de la qualité sont souvent annulées par le service de production ou la direction.</p>	<p>i. L'inadéquation des installations, du personnel et du matériel d'essai.</p> <p>ii. Pas d'autorité pour pénétrer dans les zones de production.</p> <p>iii. Aucune procédure normalisée approuvée et disponible pour l'échantillonnage, l'inspection et l'essai des matériaux.</p> <p>iv. Produits mis en vente sans l'approbation du service de contrôle de la qualité.</p> <p>v. Produits mis en vente par le CQ sans que la documentation relative à la fabrication et à l'emballage n'ait été correctement vérifiée.</p> <p>vi. Documents de production principaux non conformes à l'autorisation de mise sur le marché.</p> <p>vii. Les résultats d'essais non conformes aux spécifications, les déviations et les conformités limites ne sont pas correctement examinés et documentés, conformément à un mode opératoire normalisé.</p> <p>viii. Matière première/matériel d'emballage utilisé dans la production sans l'approbation préalable du CQ.</p> <p>ix. Retraitement/travail effectué sans l'approbation préalable du service de contrôle de la qualité.</p> <p>x. Absence ou inadéquation du système de traitement des plaintes.</p> <p>xi. Les marchandises retournées sont mises en vente sans avoir été évaluées et/ou approuvées par le service de contrôle qualité.</p> <p>xii. Les POS couvrant les opérations susceptibles d'affecter la qualité d'un produit, telles que le transport, le stockage, etc., ne sont pas approuvées par le service de contrôle de la qualité et ne sont pas mises en œuvre.</p> <p>xiii. Les preuves démontrant que les conditions de stockage et de transport sont appropriées sont insuffisantes.</p> <p>xiv. Absence ou insuffisance du système de contrôle des modifications.</p> <p>xv. Pour les laboratoires d'essai (internes ou sous contrat), les systèmes et les contrôles mis en place pour la qualification, le fonctionnement, l'étalonnage et la maintenance des équipements, des normes, des solutions et la tenue des registres ne garantissent pas que les résultats et les conclusions générés soient exacts, précis et fiables.</p>	<p>i. There is no agreement between the contract laboratory and the establishment covering the testing activities.</p> <p>ii. Investigations of non-conformances not completed in a timely manner.</p>

Système BPF	Critique	Majeure	Mineure/autre
Contrôle de la qualité Essai des matières premières	<ul style="list-style-type: none"> i. Preuve de la falsification ou de la déformation des résultats d'analyse. ii. Aucune preuve de test Certificat d'analyse (COA) disponible auprès du fournisseur/synthétiseur et aucun test n'a été effectué. iii. Utilisation de matières premières après la date de péremption. 	<ul style="list-style-type: none"> xvi. Produits testés dans un site ne disposant pas d'une licence ou d'un certificat BPF valide et n'ayant pas été approuvé ou certifié de manière adéquate. xvii. Les tests de stérilité ne sont pas effectués dans un environnement de classe A avec un arrière-plan de classe B ou dans un isolateur de classe A avec un arrière-plan approprié et un accès limité au personnel non essentiel. <ul style="list-style-type: none"> i. Programme d'essais réduit en place sans certification adéquate des vendeurs/fournisseurs. ii. L'eau utilisée dans la formulation n'est pas de qualité acceptable. iii. Tests insuffisants des matières premières. iv. Spécifications incomplètes. v. Spécifications non approuvées par le CQ. vi. Méthodes d'essai non validées. vii. Utilisation de matières premières après la date de recontrôle sans recontrôle approprié. viii. Les lots multiples d'une même matière première, comprenant une réception, ne sont pas considérés comme distincts pour l'échantillonnage, les essais et la libération. ix. Pas de POS pour les conditions de transport et de stockage. x. La certification des courtiers ou des grossistes est autorisée en l'absence de documents appropriés. xi. Absence de procédures opératoires normalisées adéquates et/ou procédures opératoires normalisées non suivies de manière cohérente. <p>Par exemple ;</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Plan d'échantillonnage inadéquat ou inexistant, ii. la taille de l'échantillon n'est pas représentative, iii. l'absence de tests microbiens sur les matériaux d'emballage primaire. 	<ul style="list-style-type: none"> i. Lots identifiés pour des tests de confirmation utilisés en production sans l'approbation du CQ. <p>Validation incomplète des méthodes d'essai</p>

Système BPF	Critique	Majeure	Mineure/autre
Essais De Matériaux D'emballage		<ul style="list-style-type: none"> i. Programme d'essais réduit en place sans certification adéquate des vendeurs/fournisseurs. ii. Absence ou insuffisance d'essais sur les matériaux d'emballage. iii. Spécifications inadéquates. iv. Spécifications non approuvées par le CQ. v. Aucun test d'identité n'est effectué par l'emballleur/étiqueté après réception dans ses locaux. vi. Certification de courtiers ou de grossistes sans documentation appropriée. 	<ul style="list-style-type: none"> i. Procédures de transport et de stockage inadéquates. ii. Environnement inapproprié et/ou précautions prises pour éviter la contamination des matériaux d'emballage lors de l'échantillonnage.
Essais De Produits Finis	<ul style="list-style-type: none"> i. Produit fini dont le fabricant n'a pas vérifié la conformité aux spécifications applicables. ii. Preuve de falsification ou de fausse déclaration des résultats des tests / falsification de l'ACO. iii. Produits non conformes mis en vente. 	<ul style="list-style-type: none"> i. Spécifications incomplètes, inadéquates ou obsolètes. ii. Les spécifications du produit fini n'ont pas été approuvées par le CQ. iii. Tests incomplets. iv. Pas de test d'identité à la réception sur le site et/ou pas de test de confirmation complet périodique. v. Absence ou insuffisance de validation des méthodes d'essai. vi. Pas de POS pour les conditions de transport et de stockage. vii. L'utilisation de principes d'identification uniques ne répond pas aux options acceptables. 	<ul style="list-style-type: none"> i. Transfert de méthode inadéquat pour une méthode analytique validée. ii. Le rapport de validation de la méthode ne précise pas la révision de la méthode analytique utilisée au moment de la validation.
Documentation	Preuve de falsification ou de fausse déclaration dans les dossiers	<ul style="list-style-type: none"> i. Absence de documents de production principaux ou documents incomplets. ii. La documentation des fournisseurs n'est pas disponible en temps voulu. iii. Absence de registres de vente ou registres incomplets. iv. Absence de registre ou registre incomplet des plaintes reçues concernant la qualité d'un médicament. 	<ul style="list-style-type: none"> i. Plans et spécifications incomplets pour les bâtiments de production ii. Durée de conservation insuffisante des preuves et des enregistrements à conserver. iii. Pas d'organigramme. iv. Registres incomplets pour le programme d'assainissement.

Système BPF	Critique	Majeure	Mineure/autre
Échantillons		<ul style="list-style-type: none"> i. Les échantillons conservés ne le sont pas pour les produits finis. ii. Non-présentation des échantillons conservés lorsque d'autres possibilités de conservation des échantillons ont été accordées. 	<ul style="list-style-type: none"> i. Les échantillons de matières premières ne sont pas disponibles. ii. Quantité insuffisante pour les produits finis ou les ingrédients pharmaceutiques actifs (API). iii. Conditions de stockage inadéquates.
Stabilité	<ul style="list-style-type: none"> i. Aucune donnée n'est disponible pour établir la durée de conservation des produits. ii. Preuve de la falsification ou de la présentation erronée des données de stabilité/de la falsification de l'ACO. 	<ul style="list-style-type: none"> i. Nombre de lots insuffisant pour établir la durée de conservation. ii. Données insuffisantes pour établir la durée de conservation. iii. Aucune action n'est entreprise lorsque les données montrent que les produits ne répondent pas à leurs spécifications avant la date de péremption. iv. Absence ou inadéquation du programme de stabilité continue. v. Aucune étude de stabilité relative à des changements dans la fabrication (formulation)/le matériel d'emballage. vi. Méthodes d'essai non validées. vii. Aucune considération n'est accordée à l'inscription des scénarios les plus défavorables (par exemple, les lots retravaillés/retraités). viii. Conditions de stockage inappropriées pour les échantillons de stabilité. 	<ul style="list-style-type: none"> i. Le contrôle de stabilité n'a pas été effectué dans les délais prévus par le programme écrit. ii. L'examen des données de stabilité n'a pas été effectué en temps utile.

Système BPF	Critique	Majeure	Mineure/autre
Produits Stériles	<p>i. Absence ou insuffisance de validation des cycles de stérilisation critiques.</p> <p>ii. Les systèmes d'eau pour injection (EPI) ne sont pas validés et présentent des problèmes tels que des numérations microbiennes/endotoxines non conformes aux spécifications.</p> <p>iii. Aucun remplissage médiatique n'a été effectué pour démontrer la validité des opérations de remplissage aseptique.</p> <p>iv. Aucun contrôle environnemental/ aucune surveillance des micro-organismes viables pendant le remplissage pour les produits conditionnés de manière aseptique.</p> <p>v. Les opérations de remplissage aseptique se sont poursuivies après l'obtention de résultats insatisfaisants.</p>	<p>i. Les produits à base aqueuse ne sont pas soumis à la stérilisation terminale à la vapeur sans justification ou approbation appropriée dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché.</p> <p>ii. Classification inadéquate des locaux pour les opérations de traitement/remplissage.</p> <p>iii. Suites de fabrication aseptique sous pression négative par rapport aux zones propres (C-D). Zones propres (C-D) sous pression négative par rapport aux zones non classifiées.</p> <p>iv. Nombre insuffisant d'échantillons prélevés pour la surveillance de l'environnement/méthodes d'échantillonnage inadéquates.</p> <p>v. Contrôles environnementaux insuffisants / Surveillance insuffisante des micro-organismes viables pendant le remplissage pour les produits conditionnés de manière aseptique.</p> <p>vi. Les désinfectants ne sont pas qualifiés ou ne font pas l'objet d'un contrôle adéquat.</p> <p>vii. Locaux et équipements non conçus ou non entretenus pour minimiser la contamination/génération de particules.</p> <p>viii. Entretien inadéquat de l'eau purifiée et les systèmes EPI.</p> <p>ix. Revalidation inadéquate des systèmes d'eau purifiée et des systèmes EPI après maintenance, mise à niveau, tendances hors spécifications.</p> <p>x. Formation inadéquate du personnel.</p> <p>xi. Personnel impliqué dans le remplissage aseptique avant un remplissage réussi du milieu.</p> <p>xii. Pratiques inadéquates en matière d'habillement pour les zones propres et aseptiques.</p> <p>xiii. Programme d'assainissement/désinfection inadéquat.</p> <p>xiv. Pratiques/précautions inadéquates pour minimiser la contamination ou éviter les mélanges,</p>	<p>i. Contrôle inadéquat du nombre maximal de personnes présentes dans les zones propres et aseptiques.</p>

Système BPF	Critique	Majeure	Mineure/autre
	<p>vi. Lots échouant au premier test de stérilité et mis en vente sur la base d'un second test sans enquête appropriée.</p> <p>vii. Conditions environnementales inadéquates pour les opérations aseptiques.</p> <p>viii. Absence d'essai d'étanchéité pour les produits scellés par la méthode de fusion, par exemple les ampoules</p>	<p>xv. Délai non validé entre le nettoyage, la stérilisation et l'utilisation des composants, conteneurs et équipements.</p> <p>xvi. Aucune prise en compte de la charge biologique avant la stérilisation.</p> <p>xvii. Délai non validé entre le début de la fabrication et la stérilisation ou la filtration.</p> <p>xviii. Programme inadéquat pour le remplissage des médias.</p> <p>xix. La capacité des milieux à cultiver un large spectre de micro-organismes n'est pas démontrée.</p> <p>xx. Interprétation erronée des résultats pour le remplissage des médias.</p> <p>xxi. Les échantillons destinés aux tests de stérilité sont en nombre insuffisant ou ne sont pas représentatifs de l'ensemble de la production ou des parties du lot considérées comme les plus exposées au risque de contamination.</p> <p>xxii. Chaque charge de stérilisateur n'est pas considérée comme un lot distinct pour les tests de stérilité.</p> <p>xxiii. L'eau purifiée n'est pas utilisée comme eau d'alimentation du système EPI et du générateur de vapeur propre.</p> <p>xxiv. Programme d'essais inadéquat pour l'EPI.</p> <p>xxv. L'EPI utilisée pour le rinçage final des conteneurs et des composants utilisés pour les médicaments parentéraux n'est pas testé pour les endotoxines lorsque ces conteneurs et composants ne sont pas dépyrogénés par la suite.</p> <p>xxvi. Environnement/contrôles inappropriés pour le sertissage après un remplissage aseptique.</p> <p>xxvii. Inspection inadéquate des particules et des défauts.</p> <p>xxviii. Gaz utilisés pour purger les solutions ou les produits de couverture qui ne sont pas passés par un filtre de stérilisation.</p> <p>xxix. Tests d'intégrité inadéquats des filtres de stérilisation ou d'aération.</p> <p>xxx. La vapeur utilisée pour la stérilisation n'est pas contrôlée pour garantir une qualité adéquate.</p>	

Système BPF	Critique	Majeure	Mineure/autre
<p>Système de Qualité Pharmaceutique</p>	<p>i. Système de qualité pharmaceutique inexistant, pas de POS ou de politiques sur les OOS, les déviations, la gestion du changement, le traitement des plaintes du marché.</p>	<p>i. Examens inadéquats de la qualité des produits ii. Les écarts, les plaintes du marché et les OOS ne sont pas enregistrés ou ne font pas l'objet d'une enquête adéquate. iii. Les modifications affectant l'autorisation de mise sur le marché ne sont pas correctement documentées, notifiées et autorisées. iv. Manque d'application des principes de gestion des risques liés à la qualité.</p>	<p>i. Absence ou inadéquation des tendances périodiques ou de l'examen des écarts, des incidents, des OOS, des plaintes, du système d'approvisionnement en eau, des changements, des évaluations des risques.</p>

Document d'orientation clé

1. Bonnes pratiques de fabrication de l'OMS pour les produits pharmaceutiques : grands principes. Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques. Quarante-huitième rapport Genève, Organisation mondiale de la santé, 2014 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 986), **Annexe 2**. <http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/en/index.html>
2. Directives BPF de MCAZ
3. Directives de la SADC sur les BPF de Zazibona

Historique

Document History		
Version Number	Date Approved	Reason for Change and Amendments
00		New draft GMP guidance document

Directives pour les Mécanismes de Confiance et d'échange d'informations

Annexe 2 des Directives de l'initiative HRMA sur les Bonnes Pratiques de Fabrication : Directives sur la mise en œuvre des mécanismes de confiance et d'échange d'informations



Clause de non-responsabilité

Tous droits réservés. Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé sont disponibles sur le site Internet de l'OMS (www.who.int) ou peuvent être achetées auprès des Éditions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 Avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse (tél. : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; courriel : bookorders@who.int). Les demandes d'autorisation de reproduction ou de traduction des publications de l'OMS - qu'elles soient destinées à la vente ou à une distribution non commerciale - doivent être adressées aux Éditions de l'OMS par l'intermédiaire du site web de l'OMS (www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'initiative HRMA aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.

Toutes les précautions raisonnables ont été prises par le Comité technique des BPF de l'initiative HRMA pour vérifier les informations contenues dans cette publication. Cependant, le matériel publié est distribué sans garantie d'aucune sorte, qu'elle soit explicite ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation du matériel incombe au lecteur. L'initiative HRMA ne peut en aucun cas être tenue responsable des dommages résultant de son utilisation. Cette publication contient les opinions collectives du groupe régional d'experts de l'initiative HRMA et ne représente pas nécessairement les décisions ou les politiques de l'initiative HRMA.

Introduction

Les inspections des sites pour la conformité aux BPF suivant le mécanisme de confiance utilisent une approche basée sur le risque en s'appuyant sur les inspections (rapports) effectuées par les autorités réglementaires reconnues (ARR) pour une décision finale indépendante à prendre par la procédure d'enregistrement des médicaments collaboratifs de l'initiative HRMA et les États membres individuels de l'initiative HRMA (EM). La vérification n'est pas une évaluation scientifique, mais un processus administratif permettant de prendre une décision, sur la base de l'inspection effectuée par une ARS. La procédure de vérification garantit que le produit et le(s) site(s) d'inspection des BPF à des fins d'enregistrement et de commercialisation sont conformes au produit et au(x) site(s) tel(s) qu'inspecté(s) et approuvé(s) par l'ORR en matière de BPF.

Des décisions éclairées sur la conformité aux BPF d'une installation de fabrication peuvent être prises, dans certaines circonstances, sur la base des résultats des travaux menés par une ou plusieurs autres autorités réglementaires. Par conséquent, les services d'inspection des États membres de l'initiative HRMA peuvent identifier des cas spécifiques où une inspection sur place d'une installation de fabrication dans un territoire d'outre-mer n'est pas nécessaire parce qu'un niveau acceptable de conformité aux BPF a été confirmé et assuré par une ou plusieurs autres autorités réglementaires. La confirmation de la conformité aux BPF par le biais d'évaluations documentaires (inspection), le cas échéant, sans procéder à une inspection sur place, permet d'éviter la duplication du

travail entre les autorités réglementaires, de réduire la charge réglementaire pesant sur les sites de fabrication et de déployer les ressources d'inspection régionales de manière plus efficace et efficiente.

Champ d'application

Les directives s'appliquent aux fabricants et aux EM de l'initiative HRMA qui participent au programme d'inspection des BPF de l'initiative HRMA.

Les directives fournissent des étapes et des approches pratiques à mettre en œuvre pour appliquer les mécanismes de confiance et le partage des informations relatives aux inspections des BPF entre les fabricants et les EM de l'initiative HRMA dans le cadre de la procédure d'enregistrement collaboratif de l'initiative HRMA. Elles fournissent des conseils aux fabricants sur les mécanismes qui peuvent être utilisés pour demander des inspections BPF dans le cadre de l'approche de confiance et sur leurs responsabilités en matière de facilitation du partage d'informations entre les services d'inspection des États membres de l'initiative HRMA.

Le document fournit également des orientations sur les principes de haut niveau pour guider le partage des informations relatives à l'inspection des BPF et la surveillance de la qualité des produits du marché entre les services d'inspection de l'initiative HRMA afin d'orienter la prise de décision au niveau national.

Cette directive couvre les sites et les produits qui

relèvent du programme d'inspection des BPF de l'initiative HRMA MRH. Cette directive doit être lue conjointement avec toutes les directives pertinentes en vigueur relatives aux inspections des BPF. Il existe une directive distincte pour la soumission des demandes d'enregistrement des médicaments fondés sur la confiance.

Base juridique

Le guide a été rédigé pour soutenir le cadre juridique défini dans l'initiative HRMA. Une approche alternative peut donc être utilisée si elle répond aux exigences des lois et règlements applicables dans les États membres. Les directives s'appliqueront dans tous les États membres de l'initiative HRMA. Il incombe au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de s'assurer que les informations sur le produit sont conformes à toutes les exigences pertinentes pour l'application.

Il est rappelé aux fabricants, par l'intermédiaire de leur détenteur d'autorisation de mise sur le marché, s'il est différent, qu'en exprimant leur intérêt et en demandant à participer à la procédure d'enregistrement collaboratif de l'initiative HRMA, ils consentent à partager les informations relatives aux produits et aux BPF avec les États membres de l'initiative HRMA qui y participent.

Glossaire

Les définitions ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans ce guide. Elles peuvent avoir une signification différente dans d'autres contextes.

Examen abrégé : Une évaluation indépendante limitée de parties spécifiques du dossier ou de la soumission pour déterminer si le produit peut être utilisé dans les conditions locales et les exigences réglementaires des États membres de l'initiative HRMA, tout en s'appuyant sur l'évaluation préalable et les résultats de l'inspection d'une autorité réglementaire reconnue (RRA) ou de l'équipe de préqualification des médicaments de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS PQTm) pour éclairer la décision.

Examen documentaire : L'examen des preuves documentaires par une autorité réglementaire compétente reconnue par l'autorité réglementaire nationale, pour la conformité aux bonnes pratiques requises (bonnes pratiques de fabrication (BPF), bonnes pratiques de laboratoire et bonnes pratiques cliniques) à l'appui de l'autorisation de mise sur le marché et d'autres décisions réglementaires. L'examen

documentaire peut être réalisé à l'appui d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché ou d'une inspection de routine des BPF (y compris dans le cadre de la gestion du cycle de vie d'un ou de plusieurs produits spécifiés, le cas échéant), *(adopté de l'annexe 9 de la SRT 1010 de l'OMS).*

Dossier : Le dossier réglementaire soumis à l'autorité réglementaire nationale en tant que demande d'autorisation de mise sur le marché conformément aux exigences du pays concerné et aux exigences de la procédure d'enregistrement des médicaments en collaboration avec l'initiative HRMA.

Partage d'informations : Un échange de données entre des individus ou des entités en dehors des frontières organisationnelles traditionnelles, afin d'atteindre un objectif commun en termes d'amélioration des politiques et de fourniture de meilleurs services. Cela peut signifier qu'une partie divulgue des informations tandis que l'autre les recueille ou que les deux parties se divulguent et recueillent mutuellement des informations *(adopté de l'annexe 9 de la SRT 1010 de l'OMS).*

Fabricant : Toute personne physique ou morale engagée dans la fabrication d'un produit, le conditionnement, le reconditionnement, l'étiquetage et le réétiquetage de produits pharmaceutiques.

Système de coopération en matière d'inspection pharmaceutique (PIC/S) : Il s'agit d'un accord de coopération non contraignant et informel entre les autorités réglementaires dans le domaine des bonnes pratiques de fabrication des produits médicaux à usage humain ou vétérinaire *(adopté à partir de l'annexe 9 du TRS 1010 de l'OMS).*

Confiance : Un acte par lequel une autorité réglementaire dans une juridiction ou la procédure d'enregistrement des médicaments en collaboration Z peut prendre en compte ou donner un poids significatif au travail effectué par une autre autorité réglementaire, ou une autre institution de confiance, pour prendre sa propre décision.

Autorité réglementaire reconnue (RRA)/ Autorité inscrite sur la liste de l'OMS (WLA) : Une autorité réglementaire disposant de ressources suffisantes et considérée comme fonctionnant au même niveau que le programme de BPF de l'IRSM de l'initiative HRMA ou comme une autorité réglementaire stricte (ARS) ou un organisme d'inspection des BPF, qui accepte également de fournir les résultats de ses rapports d'inspection des BPF aux demandeurs/détenteurs d'autorisation

ou aux fabricants inspectés. Il accepte également de partager ces documents avec les ARN respectives et la procédure collaborative d'enregistrement des médicaments de l'initiative HRMA. Outre les pays et les organismes régionaux spécifiquement identifiés et reconnus par les EM de l'initiative HRMA pour les inspections des BPF, les pays suivants sont considérés comme des ORR aux fins des inspections des BPF dans le cadre de la présente directive :

- Membres, observateurs ou associés (avant 2015) du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) Membres :
- États membres de l'Union européenne (Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, République slovaque, Slovénie, Suède, Pays-Bas et Royaume-Uni).
- Japon
- États-Unis d'Amérique

Observateurs :

- Association européenne de libre-échange (AELE) représentée par Swissmedic de Suisse, et Santé Canada (tel que mis à jour de temps à autre).

Associés : par le biais d'accords de reconnaissance mutuelle : Australie, Norvège, Islande et Liechtenstein (ces accords peuvent être mis à jour de temps à autre).

- Programmes de préqualification des médicaments et des vaccins de l'OMS
- Pour les médicaments utilisés exclusivement en dehors de la région ICH, les avis positifs ou les approbations provisoires obtenus dans le cadre de l'un des trois régimes réglementaires spéciaux suivants sont considérés comme des approbations rigoureuses : -
- Article 58 du règlement (CE) n° 726/2004 de l'Union européenne
- Canada S.C. 2004, c. 23 (projet de loi C-9) procédure

- Approbation provisoire de la Food and Drug Agency (FDA) des États-Unis (pour les antirétroviraux dans le cadre du programme PEPFAR)
- Une autorité de régulation dont l'initiative HRMA a reconnu qu'elle disposait d'un système de régulation des médicaments efficace et fonctionnant bien.
- **lorsque l'inspection est membre du schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme) (PIC/S) <https://picscheme.org/en/members>**, l'examen se fait au cas par cas.

Confiance dans la conformité aux BPF

Les fabricants et les détenteurs d'AMM peuvent demander à bénéficier du mécanisme de confiance en tant que procédure d'enregistrement dans le cadre de la procédure d'enregistrement collaborative de l'initiative HRMA. Ce mécanisme d'enregistrement prévue (Mécanisme de confiance) doit être indiqué dans la lettre de demande et le formulaire de demande d'enregistrement des médicaments.

Les éléments suivants sont considérés comme des facteurs pratiques clés pour faciliter la mise en œuvre des procédures de confiance au sein des États membres de l'initiative HRMA :

- **Transparence** - volonté des fabricants de soumettre des rapports d'inspection non expurgés afin d'obtenir les informations nécessaires à la prise d'une décision réglementaire éclairée par l'initiative HRMA et les États membres individuels.
- **Renforcement de l'expertise et des compétences en matière d'EM** - pour les produits hautement innovants, les produits et les processus de fabrication complexes et critiques.
- **Plates-formes/systèmes sécurisés de gestion des informations** - Disponibilité de plates-formes et de procédures sécurisées pour l'échange et la gestion d'informations non publiques entre les États membres de l'initiative HRMA et avec les fabricants.
- **Caractère identique du produit et du site** - Le fabricant veille à ce que les informations soumises pour un produit dans le cadre de la procédure d'enregistrement fondée sur la confiance soient identiques à celles de l'ERS approuvée par produit et par site(s).

- **Alignement des directives** - L'EM de l'initiative HRMA poursuivra l'alignement des directives nationales relatives aux BPF sur les directives régionales (HRMA) afin de faciliter la prise de décision en temps opportun en s'appuyant sur les résultats, les rapports et les recommandations du programme d'inspection des BPF de l'EM de l'initiative HRMA.
- **Confidentialité et confiance** - l'initiative HRMA et les EM doivent garantir aux fabricants le maintien de la confidentialité des "secrets commerciaux" et des informations exclusives, tout en les autorisant à partager ces informations à des fins de fiabilité dans le cadre de la prise de décision réglementaire. Le maintien de la confidentialité doit reposer sur la confiance mutuelle entre les EM de l'initiative HRMA et les fabricants, ainsi que sur la confiance entre les EM de l'initiative HRMA, comme le prévoient les accords de participation à la procédure de collaboration.
- **Participation** - Les EM de l'initiative HRMA sont encouragés à continuer à participer (activement en partageant le travail ou passivement en tant qu'observateurs) aux révisions techniques et aux discussions sur les résultats et les rapports des inspections des BPF. Cela favorisera l'appropriation des recommandations du programme d'inspection des BPF de l'initiative HRMA MRH par les EM pour une prise de décision efficace et efficiente au niveau national.

1. Les points suivants fournissent des orientations spécifiques aux TAMM et au programme d'inspection des BPF de l'initiative HRMA MRH en ce qui concerne les aspects à prendre en compte dans le cadre de la voie de recours pour la conformité des sites aux BPF :

	Thème/Domaine BPF	Document D'orientation De Référence
1	Conditions d'application	Expression d'intérêt et formulaires de candidature pour le mécanisme de confiance (procédure d'enregistrement des collaborations de l'initiative HRMA). Accessibles auprès du secrétariat de l'initiative HRMA.
2	Principes de haut niveau et recommandations pour la confiance entre les États membres de l'initiative HRMA	Bonnes pratiques de confiance dans la prise de décision réglementaire : principes et recommandations de haut niveau, Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques, TRS1033 section 9.3.1. https://www.who.int/publications/i/item/55th-report-of-the-who-expert-committee-on-specifications-for-pharmaceutical-preparations <i>*si une nouvelle version est publiée, elle remplacera la référence précédente</i>
3	Informations techniques et exigences relatives au dossier à prendre en considération dans le cadre de la procédure d'enregistrement en collaboration avec les États membres de l'initiative HRMA	Bonnes pratiques des autorités réglementaires nationales dans la mise en œuvre des procédures d'enregistrement collaboratif des produits médicaux. Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques. Cinquante-troisième rapport. Organisation mondiale de la santé, 2019 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 1019), annexe 6. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/WHO_TRS_1019_Annex6.pdf <i>*si une nouvelle version est publiée, elle remplacera la référence précédente</i>
4	Orientations pour l'établissement et la mise en œuvre de mécanismes de confiance pour les inspections de BPF	Conformité aux BPF, Convention sur l'inspection pharmaceutique/ Schéma de coopération en matière d'inspection pharmaceutique (PIC/S), juin 2018. https://www.picscheme.org/en/publications?tri=all <i>*si une nouvelle version est publiée, elle remplacera la référence précédente</i>
5	Exigences et méthodologies en matière d'évaluation documentaire des BPF (techniques et administratives)	Guide des bonnes pratiques pour l'examen documentaire de la conformité aux bonnes pratiques de fabrication, aux bonnes pratiques de laboratoire et aux bonnes pratiques cliniques pour les décisions réglementaires concernant les produits médicaux. Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques. Cinquante-deuxième rapport Genève, Organisation mondiale de la santé, 2018 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 1010), annexe 9.

Une lettre d'accès (annexe de la directive sur la fiabilité de l'enregistrement) autorise l'initiative HRMA à utiliser les rapports d'inspection des BPF de l'ARS et/ou à contacter l'ARS spécifiée pour obtenir des documents de fiabilité pour le produit et ses sites de fabrication connexes. La documentation de référence comprend, entre autres, les éléments suivants: les rapports d'évaluation complets et non expurgés, les résultats et rapports d'inspection et les résultats des essais en laboratoire. Lorsque le demandeur ne peut obtenir les rapports d'évaluation complets/non expurgés auprès de l'ARS, la lettre d'accès permettra à la procédure collaborative d'enregistrement des médicaments de l'initiative HRMA de demander des rapports non expurgés à l'ARS associée(s). Cependant, il n'y a aucune garantie que ces rapports seront obtenus.

Même les ANR les mieux dotées en ressources sont soumises à des limitations en termes de temps, de financement et de personnel, et c'est pourquoi la meilleure pratique réglementaire consiste à appliquer les principes de gestion des risques de qualité pour hiérarchiser les activités d'inspection. L'objectif du processus d'évaluation documentaire doit être de fournir au programme de BPF de l'initiative HRMA MRH, en temps opportun, l'assurance requise que le(s) site(s) en question démontre(nt) un niveau acceptable de BPF pour les PPF et les IPA. L'évaluation doit prendre en considération et se concentrer sur les produits et les processus critiques dans la fabrication d'un produit spécifié par rapport au risque pour le patient, en se basant sur le fait que d'autres inspecteurs compétents et fiables des ARS ont inspecté et approuvé le site de fabrication. Les facteurs clés à prendre en compte sont l'origine de l'information et son authenticité, la localisation du site de fabrication, la complexité et le type de produit (stérile ou biologique) et le risque pour le patient.

Pour que l'évaluation documentaire soit réalisée de manière efficace et efficiente, le fabricant doit être disposé à partager tous les documents nécessaires à l'évaluation :

- Les rapports d'inspection relatifs aux dernières inspections (2 ans ou moins) effectuées par les ARS, avec les dates auxquelles l'ARS était sur place, la portée et le résultat de l'inspection, le certificat de BPF, la réponse de l'entreprise/le plan d'action corrective et préventive (CAPA), les examens annuels de la qualité des produits, les registres de traitement des lots et la (les) date(s) prévue(s) pour la réinspection (si elle(s) est (sont) connue(s)) ;

- Informations sur l'inspection a posteriori fournies par l'ARR ;
- Informations relatives aux inspections effectuées par d'autres autorités réglementaires au cours d'une période définie (par exemple, au cours des 2 ou 3 dernières années ou depuis la dernière inspection effectuée par l'un des États membres participant activement à l'initiative HRMA MRH). Par exemple : le nom de l'autorité réglementaire, les dates de visite, la portée et le résultat de l'inspection, et la date prévue pour la réinspection (si elle est connue/applicable). Les rapports d'inspection et les réponses des entreprises peuvent également être demandés, le cas échéant ;
- Fichier principal du site (généralement au format OMS, conformément aux directives de l'initiative HRMA en matière de bonnes pratiques de fabrication) ; et
- Informations destinées à faciliter l'évaluation des risques. Par exemple, les changements intervenus depuis la dernière inspection de l'ARS en ce qui concerne le personnel clé du site ou les effectifs, la propriété de l'entreprise, les procédés de fabrication et les produits (par exemple, les changements dans les types ou le nombre de produits fabriqués/manipulés, les activités précédemment externalisées qui ont été rapatriées en interne).

Veillez noter que la certification ou l'approbation des BPF par l'ARR ne garantit pas qu'un site sera jugé conforme aux BPF par le programme de BPF de l'initiative HRMA. L'initiative HRMA et ses EM individuels se réservent le droit de demander des documents supplémentaires, de programmer une inspection ou de rejeter tout site, indépendamment de sa conformité aux exigences suivantes :

- Le site a été approuvé par l'ARS ;
- Le site a été approuvé par l'ARS au cours des deux dernières années ;
- La forme posologique du produit figurant dans la demande est similaire à celle approuvée par l'ARS ;
- Le type de produit demandé est le même que celui qui a été approuvé par l'ARR ; et
- Les activités demandées par le demandeur sont les mêmes que celles approuvées par l'ARS.

Partage d'informations

Une lettre d'accompagnement (**annexe 1**) soumise par les TAMM ou leurs représentants pour la procédure d'enregistrement collaborative de l'initiative HRMA donne l'autorisation à l'initiative HRMA de partager les informations sur le produit, y compris les informations sur l'inspection des BPF, entre tous les États membres participants de l'initiative HRMA.

Les États membres de l'initiative HRMA qui sont membres du PIC/S peuvent partager les informations relatives aux inspections des BPF, comme indiqué dans le document PIC/S confiance guidance et dans d'autres documents d'orientation technique connexes.

l'initiative HRMA encourage les États membres à poursuivre la mise en œuvre des procédures de publication des rapports d'inspection des BPF dans le cadre des législations nationales sur la protection de la propriété intellectuelle et la confidentialité. Cette approche améliorera la transparence et facilitera l'accès aux informations relatives aux inspections des BPF dans les États membres.

Les informations relatives aux inspections des BPF, y compris les rapports d'inspection antérieurs des EM de l'initiative HRMA, les réponses de l'entreprise et les CAPA, l'état des BPF du site, les plaintes et les non-conformités peuvent être partagées entre les EM participants par le biais de systèmes électroniques de gestion de l'information établis et mis en œuvre pour les EM de l'initiative HRMA dans le cadre du processus d'enregistrement collaboratif de l'initiative HRMA.

Tous les experts externes et/ou consultants impliqués dans la conduite des inspections BPF pour l'initiative HRMA sont tenus de signer des accords de confidentialité en conséquence. Le partage d'informations avec les experts externes se fait par le biais de plateformes sécurisées, le cas échéant, afin de garantir la sécurité et l'intégrité des informations.

Le partage d'informations entre les EM de l'initiative HRMA est régi par les systèmes de gestion de l'information (IMS) mis en œuvre, avec des exigences en matière de contrôle d'accès et de protection des données, le cas échéant. Les informations ne doivent pas être expurgées de quelque manière que ce soit afin de faciliter la vérification de la similitude des informations pour les mêmes produits et sites et de faciliter la confiance et le partage du travail au sein de l'initiative HRMA.

Dans le cadre du contrôle de l'accès et de la protection

des données, les chefs d'agence de chaque ARN sont tenus de signer des accords de partage d'informations entre États membres. L'accord comprendra également la désignation d'un autre membre du personnel (ou plus) à qui seront accordés les droits appropriés pour charger, modifier, télécharger et gérer la base de données. Les autres utilisateurs auront accès à la base de données en lecture seule.

Dans le cadre des inspections relatives aux BPF, les ARN partagent également des informations sur les résultats des inspections au moyen de rapports d'inspection non expurgés accompagnés, le cas échéant, de CAPA. Ces informations sont partagées pour s'assurer que les autres EM de l'initiative HRMA sont au courant du statut de l'installation au cas où ils auraient enregistré des produits ou évalué des demandes de DAMM pour des produits provenant de l'installation concernée.

Outre les informations relatives aux inspections BPF, les EM de l'initiative HRMA peuvent utiliser le réseau établi sur la base du partage du travail pour partager des informations relatives aux produits et aux sites au cours des phases de pré-enregistrement (pré-approbation) et de post-commercialisation. Ces informations peuvent être utiles aux EM et à l'initiative HRMA pour la planification et la réalisation des inspections des BPF.

Les informations suivantes, qui ne sont pas exhaustives, sont partagées entre les EM au moyen de systèmes de gestion de l'information appropriés et sécurisés :

- Variantes approuvées par les États membres et les autorités régionales de réglementation (pour les produits enregistrés dans le cadre de la voie de dépendance)
- Hors spécifications (OOS) des activités de surveillance de routine et ciblées après la mise sur le marché (y compris de pharmacovigilance)
- Produits falsifiés et de qualité inférieure
- Plaintes et rappels de produits
- Retrait ou désenregistrement de produits enregistrés dans le cadre de la procédure d'enregistrement collaborative de l'initiative HRMA
- Toute autre information susceptible d'attirer l'attention ou d'être utile pour la vérification du statut/ de la conformité du site aux BPF par le programme d'inspection des BPF de l'IRSM HRMA.

Les États membres de l'initiative HRMA utiliseront également le système de gestion de l'information pour partager les formations sur les BPF, les expériences et d'autres informations relatives au renforcement des capacités afin de consolider l'expertise et les compétences nationales et régionales.

Annexe 1 : Lettre d'accompagnement - Demande d'enregistrement d'un produit dans le cadre de l'initiative HRMA

Adresse du demandeur

Nom générique du produit, dosage et forme galénique :

Nom commercial proposé :

(Insérer le nom du demandeur) soumet par la présente sa demande d'enregistrement de (insérer le nom générique, le dosage et la forme posologique du produit) à la procédure d'enregistrement collaborative de l'initiative HRMA en réponse à la (insérer le numéro de la déclaration d'intérêt applicable, par exemple la première) déclaration d'intérêt pour l'enregistrement de médicaments via la procédure collaborative de l'initiative HRMA.

Nous confirmons par la présente que nous sommes intéressés par le fait que l'Autorité gère la demande conformément aux principes de l'initiative HRMA.

Nous confirmons également notre accord pour le partage des informations relatives au produit entre toutes les autorités de l'initiative HRMA au cours de la procédure d'enregistrement et après l'enregistrement.

Nous confirmons également que la même demande est soumise simultanément aux pays suivants

- 1.
- 2.
- 3.

Je soussigné(e) déclare par la présente que toutes les informations contenues dans le présent document et dans les annexes sont vraies, complètes et correctes.

Nom et titre du représentant du demandeur

Titre ou responsabilité

Signature du représentant du demandeur

Date

Principaux documents de référence pertinents

1. Organisation mondiale de la santé. Bonnes pratiques des autorités réglementaires nationales dans la mise en œuvre des procédures d'enregistrement collaboratif des produits médicaux, OMS TRS 1019, Annexe 6.
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/WHO_TRS_1019_Annex6.pdf
2. SA Guide to Good Manufacturing Practice for Medicines, SAHPRA, juillet 2019.
<https://www.sahpra.org.sa/guidelines/>
3. MCAZ Good Manufacturing Practice Guideline, MCAZ, décembre 2019.
<https://www.mcaz.co.zw/index.php/how-we-regulate/licensing-enforcement/inspections>
4. Conformité aux BPF, Convention sur l'inspection pharmaceutique/Schéma de coopération en matière d'inspection pharmaceutique (PIC/S), juin 2018.
<https://www.picscheme.org/en/publications?tri=all>
5. Bonnes pratiques de confiance dans la prise de décision réglementaire : principes et recommandations de haut niveau, Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques, TRS1033 section 9.3.1.
<https://www.who.int/publications/i/item/55th-report-of-the-who-expert-committee-on-specifications-for-pharmaceutical-preparations>
6. Directives de la SADC concernant la fiabilité des BPF et le partage d'informations

Historique des révisions

Historique Des Documents		
Version Nombre	Date Approuvé	Raison du changement et des modifications
01		Nouvelle version du projet

Document sur les Inspections Virtuelles à Distance Des BPF

*Harmonisation de la Réglementation des Médicaments en Afrique:
Document d'orientation sur les Inspections Virtuelles à Distance
des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en Cas d'Urgence et
d'Événements Restrictifs Spéciaux*



Clause de non-responsabilité

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'initiative HRMA aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.

Toutes les précautions raisonnables ont été prises par le Comité technique BPF de l'initiative HRMA pour vérifier les informations contenues dans cette publication. Cependant, le matériel publié est distribué sans garantie d'aucune sorte, qu'elle soit explicite ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation du matériel incombe au lecteur. L'initiative HRMA ne peut en aucun cas être tenue responsable des dommages résultant de son utilisation. Cette publication contient les opinions collectives du groupe régional d'experts de l'initiative HRMA et ne représente pas nécessairement les décisions ou les politiques de l'initiative HRMA.

Remerciements

Le projet MRH de l'initiative HRMA souhaite remercier la Fondation Bill et Melinda Gates pour le soutien qu'elle a apporté au processus de rédaction et d'élaboration de ce document d'orientation. En outre, les remerciements s'adressent aux consultants techniques et aux experts du CT BPF de l'initiative HRMA qui ont été impliqués dans le processus de rédaction et de révision de ce document d'orientation et qui ont joué un rôle de premier plan dans l'achèvement du document ; pour leur participation active, la compilation et l'édition du document.

Des remerciements particuliers sont également adressés aux parties prenantes estimées qui ont apporté des contributions louables et constructives en vue d'améliorer le document.

Membres du CT BPF de l'initiative HRMA

Avant-propos

Il s'agit de la première édition du document d'orientation de l'initiative HRMA. D'une manière générale, l'initiative HRMA souscrit aux lignes directrices de l'OMS sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour les inspections de produits pharmaceutiques. Les États membres de l'initiative HRMA se réservent le droit d'adopter et d'adapter d'autres bonnes pratiques et directives actuelles provenant des États membres, des initiatives d'harmonisation régionales africaines (par exemple, la Communauté d'Afrique de l'Est - CAE), d'autres ARS, de l'Union européenne par l'intermédiaire de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et du Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S). Ce document d'orientation a été élaboré et formaté sur la base des recommandations et des exigences de l'OMS, de l'initiative HRMA MS, de l'EAC, des ARS, de l'EMA et du PIC/S.

Introduction

Compte tenu de la complexité des chaînes d'approvisionnement des produits pharmaceutiques, la demande d'inspection des installations dépasse de loin ce qu'une autorité réglementaire nationale ou régionale peut accomplir pendant les urgences/catastrophes et autres événements spéciaux, y compris la pandémie de COVID-19. Un cadre est nécessaire pour aider les inspecteurs et les EM de l'initiative HRMA à gérer les risques de conformité aux BPF posés par la chaîne d'approvisionnement mondiale de produits pharmaceutiques de plus en plus complexe.

Les inspections BPF sont menées dans le but d'enregistrer les produits et de garantir la distribution continue de produits pharmaceutiques de qualité assurée. Une décision éclairée sur la conformité aux BPF de la fabrication des IPA et des PPF peut être

prise, dans certaines circonstances (exceptionnelles), sur la base des résultats d'une inspection virtuelle ou à distance par l'autorité ou les autorités réglementaires.

Pendant les situations d'urgence, y compris la pandémie de COVID-19, les inspections sur place peuvent ne pas être possibles en raison de multiples facteurs tels que les difficultés et les restrictions liées aux déplacements entre et à l'intérieur des frontières des pays (y compris les avertissements/restrictions de voyage, les contrôles aux frontières, les difficultés de transport), les restrictions d'accès aux installations justifiées par les risques sanitaires et les recommandations/ordres des autorités locales, ainsi que les risques sanitaires supplémentaires encourus par les inspecteurs et les fabricants.

L'équipe de coordination des inspections harmonisées de l'initiative HRMA, en accord avec l'EM demandant l'inspection, doit décider au cas par cas, sur la base des critères d'éligibilité du champ d'application, si une inspection à distance doit être considérée comme appropriée et faisable. Les inspections à distance ou virtuelles doivent suivre les procédures applicables qui existent déjà pour la planification, la coordination, la préparation et la réalisation des inspections harmonisées des BPF, mais doivent également prendre en considération les limites imposées par l'utilisation d'un processus à distance et reconnaître qu'un tel processus à distance ne peut pas remplacer complètement les inspections des BPC sur place.

L'objectif de ce document est de présenter les exigences et les spécificités des inspections à distance harmonisées des BPF en identifiant les points à prendre en compte pendant la phase de préparation, de conduite et de rapport dans le contexte des urgences et d'autres événements spéciaux, y compris la pandémie de COVID-19.

Ce document doit être lu conjointement avec les lignes directrices de l'initiative HRMA sur les bonnes pratiques de fabrication et les documents d'orientation technique connexes.

Objet

L'objectif de ce document est de fournir des conseils aux détenteurs d'autorisations de mise sur le marché, aux fabricants, aux distributeurs, aux sponsors et aux autres parties prenantes sur les exigences relatives aux inspections des BPF en cas d'urgences/catastrophes, y compris la pandémie de COVID-19, dans l'EM HRMA. Le document se concentre sur les preuves de BPF et les exigences réglementaires en matière de fabrication pour les titulaires d'AMM actuels et potentiels dans l'EM HRMA.

Champ d'application

Le guide s'applique aux ARNM, aux TAMM, aux fabricants, aux distributeurs et aux promoteurs de produits pharmaceutiques destinés à être enregistrés et commercialisés dans l'EM de l'initiative HRMA et faisant l'objet d'inspections relatives aux BPF.

Dans le contexte du présent document d'orientation, une inspection à distance/virtuelle des BPF est définie comme "le processus consistant à mener des inspections à distance/virtuelles, à l'aide de technologies

permettant de communiquer, de partager, d'examiner des documents et d'accéder à des systèmes, sans que les inspecteurs ne soient physiquement présents sur les sites où les activités faisant l'objet d'une inspection ont eu lieu/où l'inspection serait normalement organisée". Les termes "inspection à distance" et "inspection virtuelle" peuvent être interchangeables dans ce document d'orientation.

Cette définition inclut une inspection réalisée dans le cadre d'un accord de divulgation confidentielle, le cas échéant, au moyen d'outils à distance (par exemple : téléphone fixe ou mobile, courrier électronique, Skype, WhatsApp, Zoom, Microsoft Teams, etc.), avec l'échange de documents électroniques au moyen d'un système internet-cloud lorsque la taille des documents ne peut être transférée par courrier direct (par exemple, WeTransfer, Dropbox, Mimecast). L'examen des documents peut également se faire dans le cadre d'un système de documentation basé sur le web.

Les inspections à distance/virtuelles des BPF sont considérées comme une dérogation au système de qualité de l'initiative HRMA pour les inspections régulières sur site. Par conséquent, les éléments suivants seront utilisés pour déterminer (au cas par cas) l'éligibilité d'un site de fabrication à une inspection à distance/virtuelle des BPF :

- Restrictions de voyage entre l'État membre de l'initiative HRMA et le pays d'accueil du site de fabrication
- Caractère critique de la continuité ou du début de la fourniture du produit pharmaceutique à l'initiative HRMA MS
- Sécurité et intégrité de la chaîne d'approvisionnement du produit pharmaceutique
- État et historique de la conformité du site aux normes HRMA MS, SRA, à la préqualification de l'OMS et à d'autres exigences/normes réglementaires reconnues en matière de bonnes pratiques de fabrication.
- Nature, type et complexité des installations de fabrication et de contrôle de la qualité (installations non stériles ou stériles)
- Nature, type et complexité du produit pharmaceutique (produits pharmaceutiques généraux ou produits biologiques/biotechnologiques)

- Capacité et engagement du site de fabrication à maintenir les exigences techniques de l'inspection à distance/virtuelle
- Les différences de fuseau horaire entre le site de fabrication et les inspecteurs.
- Santé et bien-être du personnel participant à l'inspection
- Autres risques liés à la qualité des produits et à la chaîne d'approvisionnement

L'équipe de coordination des inspections harmonisées de l'initiative HRMA est chargée, en consultation avec les États membres, d'utiliser les outils d'évaluation des risques appropriés pour établir l'éligibilité des sites de fabrication aux inspections à distance des BPF. Pour les sites considérés comme non éligibles aux inspections à distance mais dont la poursuite ou le début de l'approvisionnement est critique, l'équipe de coordination des inspections recommande d'envisager des solutions de remplacement appropriées, notamment le recours à l'organisme national de réglementation hôte pour effectuer l'inspection des BPF ou des déplacements exceptionnels, entre autres.

Ces orientations ne sont pas destinées à être utilisées ou à remplacer les inspections sur place en dehors des situations de crise.

Le document d'orientation a été rédigé pour soutenir le cadre juridique établi dans la législation nationale des États membres.

États membres de l'initiative HRMA (*participant activement à l'initiative d'harmonisation de la réglementation des médicaments de l'initiative HRMA*)

Liste évolutive, voir <https://amrh.nepad.org/amrh-countries>

Aperçu du processus d'inspection harmonisé des BPF

Normalement, les inspections BPF sont menées conformément aux directives BPF de l'OMS en vigueur par des inspecteurs issus du pool d'inspecteurs compétents de l'initiative HRMA. Les rapports finaux d'inspection des BPF et les rapports de conformité/CAPA sont examinés par le comité technique BPF avant d'être communiqués aux fabricants. La décision finale de conformité aux BPF, sa validité et sa communication suivent les processus de l'initiative HRMA.

Les inspections BPF harmonisées sont menées pour les raisons suivantes :

- a. Soutenir l'enregistrement des produits soumis dans le cadre de l'enregistrement collaboratif ;
- b. Soutenir l'approbation des modifications soumises pour des sites supplémentaires

Des inspections harmonisées peuvent être envisagées dans les cas suivants ;

- a. Inspections de routine pour les sites initialement approuvés dans le cadre de la procédure d'inspection BPF harmonisée
- b. Partage du travail pour les sites communs entre les États membres
- c. Inspections d'enquête affectant deux ou plusieurs États membres

l'initiative HRMA effectue des inspections de lignes de produits pour tous les fabricants. Les frais d'inspection applicables varient en fonction du nombre d'îlots de fabrication et des formes posologiques commercialisées dans les EM de l'initiative HRMA ou soumises à l'enregistrement. Le processus d'inspection est généralement initié par le coordinateur d'inspection de l'initiative HRMA. Les fabricants doivent fournir le fichier principal du site actuel et la liste des produits commercialisés ou soumis à l'enregistrement dans le cadre de la voie d'enregistrement collaborative de l'initiative HRMA.

NB : Il convient de noter que les États membres se réservent le droit de procéder à des inspections indépendantes s'ils le jugent nécessaire.

Planification/évaluation de faisabilité

Les inspections à distance peuvent prendre la forme de l'un des types d'inspections suivants, selon les besoins :

- Inspections préalables à l'agrément (nouveaux sites ou sites dont le certificat de BPF actuel n'est pas valable pour le type de produit ou d'activité proposé).
- Inspections de routine.
- Inspections motivées et inspections à des fins d'enquête.

Les inspections à distance peuvent être effectuées pour tous les types de sites et de formes posologiques après une évaluation au cas par cas de l'éligibilité sur la base de critères fondés sur le risque.

Lorsque la décision d'effectuer une inspection à distance est prise, il convient de prendre contact rapidement, au moins une semaine avant l'inspection, avec le site prévu pour l'inspection afin de déterminer la faisabilité et le soutien logistique nécessaire. Bien que les fabricants, les importateurs et les distributeurs disposent généralement des ressources et des capacités informatiques nécessaires pour soutenir les inspections à distance, un certain nombre d'éléments pratiques doivent être pris en considération afin de déterminer la portée de l'inspection à distance et de s'assurer qu'il s'agit d'un moyen adéquat d'évaluer les domaines requis pour permettre de prendre une décision concernant la conformité aux bonnes pratiques de fabrication. Au minimum, les éléments suivants doivent être pris en considération :

- L'utilisation de plateformes appropriées pour permettre la fourniture en temps utile de données telles que des documents électroniques volumineux (par exemple, l'accès à des serveurs en nuage sécurisés).
- L'utilisation de la téléconférence/vidéoconférence ou d'autres moyens pour permettre des discussions en temps réel avec le personnel de l'entreprise et les experts en la matière (PME).
- la possibilité de partager en direct des écrans affichant les systèmes informatisés utilisés sur le site, ou la possibilité de fournir aux inspecteurs un accès à distance (en lecture seule) aux systèmes informatisés.

- La mise à disposition de séquences filmées en direct ou d'enregistrements vidéo (par exemple, des lunettes intelligentes, des caméras mobiles, des drones ou des caméras en place) pour permettre un examen à distance des opérations de fabrication, de l'équipement, des installations et de la documentation pertinente telle que les carnets de bord, le cas échéant.
- Les fuseaux horaires du site d'inspection et l'emplacement du ou des inspecteurs.
- La langue du site d'inspection. Le ou les inspecteurs peuvent avoir besoin d'un traducteur pour une partie ou la totalité de l'inspection à distance.

Un accord de confidentialité doit être mis en œuvre pour les raisons suivantes :

- La réalisation d'une inspection à distance nécessite l'échange de documents, de données, de vidéos et de photographies par l'intermédiaire d'un logiciel d'assistance virtuelle basé sur l'internet. Par conséquent, les inspecteurs et le site doivent accepter de partager des informations uniquement dans le cadre de l'inspection et
- Il convient de s'engager au préalable à préserver la confidentialité des informations échangées avant et pendant l'audit, et à informer l'audité du stockage et de l'archivage des photographies, vidéos ou documents fournis par l'audité.

Le résultat de ces considérations peut mettre en évidence la nécessité de ressources supplémentaires pour le site d'inspection ou le(s) service(s) d'inspection qui effectue(nt) l'inspection.

Il est préférable que l'entreprise héberge et gère la plateforme de communication et prenne en compte ses exigences en matière de sécurité. Dans les cas où l'entreprise n'a pas ou ne peut pas obtenir les capacités appropriées, les services d'inspection pourraient envisager d'héberger la plate-forme de communication.

Voici un exemple de plate-forme de communication optimale :

- Une plate-forme de vidéoconférence en direct dotée des capacités suivantes:
 - des salles de réunion/conférences pour faciliter des canaux de discussion séparés entre les différents membres de l'équipe d'inspection et l'entreprise.

- Partage d'écran pour afficher les applications/ systèmes électroniques de l'entreprise.
- Des lunettes intelligentes ou d'autres caméras mobiles qui peuvent être reliées à la plateforme de vidéoconférence pour fournir des images en direct des opérations de fabrication, des installations et de l'équipement.
- Accès à un serveur en nuage sécurisé pour partager des documents.

Les aspects pratiques et les difficultés potentielles liés aux inspections à distance doivent également être pris en compte et peuvent entraîner une durée plus longue qu'une inspection équivalente sur place. Des aspects tels que le processus de communication, le fuseau horaire et la langue de l'entreprise, ainsi que la localisation de l'équipe d'inspection, doivent être pris en compte.

Planification et préparation

Les procédures et la communication relatives à la planification et à la préparation des inspections à distance/virtuelles sont effectuées de la même manière que les inspections sur place, une fois que l'éligibilité du site a été confirmée.

Les inspecteurs doivent se préparer de manière adéquate à l'inspection à distance et se familiariser avec l'entreprise à inspecter, conformément aux procédures BPF et aux systèmes de qualité de l'initiative HRMA, le cas échéant.

Il est recommandé de rédiger un plan d'inspection de la même manière que pour les inspections sur place, en indiquant les zones du site à examiner par chaque membre de l'équipe d'inspection. Il est également recommandé de partager les parties pertinentes du plan d'inspection et du calendrier avec l'entreprise afin de faciliter le bon déroulement de l'inspection et de s'assurer que les PME de l'entreprise sont disponibles aux heures demandées.

La notification de l'intention d'effectuer une inspection à distance doit être communiquée à l'entreprise conformément au calendrier standard des inspections sur place. Afin d'éviter tout retard au cours de l'inspection, il convient d'envisager de demander que des copies électroniques des documents et/ou des listes de documents soient fournies à l'inspecteur avant l'inspection ou, au moins, qu'elles soient disponibles pour examen dès le début de l'inspection.

L'entreprise doit être invitée à fournir les documents suivants relatifs aux BPF, de préférence au format PDF ou dans un format équivalent consultable, afin de permettre à l'équipe d'inspection de préparer l'inspection :

- Manuel de qualité
- Fichier principal du site
- Aménagement du site
- Liste maîtresse des procédures et toutes les POS clés
- Le plan directeur de validation (MVP)

Cette liste doit comprendre tous les documents qui sont généralement examinés avant une inspection sur place, en fonction du type de site (par exemple, site PPF ou site API). Les documents doivent être envoyés environ une semaine avant le début prévu de l'inspection, afin que les inspecteurs puissent les examiner.

La plate-forme de communication et le processus de fourniture de copies électroniques de documents et d'autres informations à l'inspecteur ou aux inspecteurs doivent être définis et convenus avec l'entreprise avant l'inspection à distance.

S'il existe des différences importantes entre les fuseaux horaires des inspecteurs et de l'entreprise, il est possible que le personnel de l'entreprise ne soit pas toujours disponible pour répondre aux questions des inspecteurs en temps réel. Dans ce cas, les inspecteurs doivent s'assurer qu'ils disposent de suffisamment de documents à examiner lorsque le personnel de l'entreprise n'est pas en ligne, et les demandes correspondantes doivent être enregistrées au fur et à mesure de l'examen des documents. Dans ces circonstances, il convient de veiller à ce qu'il y ait au moins un temps de latence suffisant chaque jour pour que les discussions puissent se dérouler en temps réel.

Le processus de communication entre les inspecteurs doit également être déterminé si les inspecteurs sont basés dans des lieux différents. Afin d'éviter la répétition des examens ou des demandes de documents, il convient d'envisager de rendre toutes les demandes de documents et d'autres informations visibles pour tous les membres de l'équipe d'inspection.

Il est recommandé de tester la plate-forme de communication avant le début de l'inspection afin

de vérifier son fonctionnement. Dans la mesure du possible, le personnel d'assistance informatique doit être immédiatement disponible pour répondre à tout problème informatique pouvant survenir au cours de l'inspection à distance. L'entreprise doit également savoir qu'en cas de retard imprévu dans la fourniture de copies électroniques de documents à l'inspecteur au cours de l'inspection, ce dernier doit en être informé immédiatement. Il est recommandé de créer un groupe WhatsApp pour toutes les personnes impliquées dans l'inspection.

Déroulement de l'inspection

L'inspection doit commencer par une réunion d'ouverture par vidéoconférence, téléconférence ou autre. Outre les procédures d'inspection sur place lors de la réunion d'ouverture, les inspecteurs doivent envisager de définir les points suivants :

- Un bref aperçu du processus de communication et du plan/calendrier d'inspection.
- Tout enregistrement vidéo/audio de l'inspection à distance doit faire l'objet d'un accord entre l'entreprise et le(s) inspecteur(s). Si une partie de l'inspection est enregistrée, l'entreprise doit avoir la possibilité d'informer de manière appropriée tout le personnel susceptible d'apparaître sur ces séquences vidéo, conformément à la législation locale en vigueur.

Le fabricant doit s'assurer que des représentants pour chaque sujet et chaque fonction sont disponibles. Par conséquent, la communication continue entre les inspecteurs et le chef d'équipe du fabricant est essentielle pour adapter l'ordre du jour en permanence.

Les documents demandés lors de l'inspection de chaque site doivent être soumis ou l'accès au système de documentation en ligne doit être accordé par le responsable de l'assurance qualité ou le personnel équivalent.

Les inspections à distance/virtuelles impliquent une évaluation détaillée des preuves documentaires spécifiées fournies par le site/l'installation par rapport aux lignes directrices et réglementations en matière de BPF, telles que déterminées par les inspecteurs.

Les documents à présenter pour prouver la conformité aux normes et systèmes de BPF mis en œuvre dans l'établissement doivent respecter les exigences générales suivantes :

- a. Tous les certificats et autres documents justificatifs doivent être rédigés en anglais ;
- b. Si le document n'est pas rédigé en anglais, il doit être accompagné d'une traduction certifiée;
- c. Les documents traduits doivent être accompagnés d'une déclaration signée et datée du traducteur assermenté, indiquant que chaque document est une traduction fidèle et exacte du document original;
- d. Les documents soumis doivent être les plus récents, refléter les activités et pratiques actuelles et être approuvés et datés en conséquence (les documents provisoires, périmés ou remplacés ne peuvent pas être utilisés); et
- e. Les documents doivent fournir des informations suffisantes pour couvrir le champ des activités pour lesquelles la confirmation de la conformité aux BPF doit être déterminée.

Les éléments pertinents des procédures d'inspection harmonisées de l'initiative HRMA doivent être pris en compte pour évaluer la conformité aux BPF et aux conditions d'autorisation, le cas échéant.

Si l'inspection des opérations de fabrication, des installations et des équipements est facilitée par l'utilisation de caméras ou de séquences vidéo, il peut être utile de disposer des schémas, dessins et/ou diagrammes de flux de processus du site à titre de référence, le cas échéant. Cela peut faciliter l'orientation de l'inspecteur ou des inspecteurs au cours de la visite virtuelle.

Afin de faciliter le bon déroulement de l'inspection, l'inspecteur peut envisager, à la fin de chaque journée, d'informer l'entreprise de la documentation qui sera examinée le lendemain, afin de lui donner suffisamment de temps pour scanner et fournir les documents demandés. Lorsque l'inspecteur examine un nouveau sujet (par exemple les écarts, la validation des procédés, etc.), il peut également être utile d'en informer rapidement l'entreprise.

Les inspecteurs doivent prendre des notes sur les documents examinés lors des inspections sur place. Les documents pertinents, les courriels et les autres informations reçues doivent être sauvegardés en toute sécurité ou supprimés si nécessaire.

L'inspection doit se terminer par une réunion de

clôture par vidéoconférence, téléconférence ou autre et doit couvrir les points pertinents énumérés dans les procédures de réunion de clôture pour les inspections sur place, le cas échéant.

Activités postérieures à l'inspection

Les rapports d'inspection doivent être rédigés conformément aux formats de l'initiative HRMA pour les rapports d'inspection sur site des BPF. Des remarques explicatives appropriées doivent être incluses dans les sections pertinentes du rapport afin de préciser que l'inspection, ou une partie de l'inspection, a été effectuée à distance et d'indiquer si les aspects physiques de l'installation ont été évalués et les méthodes utilisées.

Si le résultat de l'inspection à distance et de la révision des CAPA est positif, l'initiative HRMA doit délivrer des certificats de BPF ou une approbation. Le type *d'inspection* figurant sur le certificat doit indiquer qu'il s'agit d'une *inspection virtuelle/à distance*. Si une partie de l'inspection consiste en une inspection limitée sur site, le *type d'inspection* figurant sur le certificat doit refléter l'inspection sur site et une remarque explicative peut être incluse pour indiquer qu'une partie de l'inspection a été effectuée à distance.

Les principes réglementaires existants en matière de gestion des risques et la politique de l'initiative HRMA doivent être utilisés pour déterminer la durée de validité des certificats/approbations de BPF délivrés à la suite d'inspections à distance.

Pour les nouveaux sites, y compris les sites inspectés dans le cadre d'une inspection des BPF préalable à l'agrément, si l'inspection à distance révèle des lacunes critiques, la demande correspondante doit être mise en attente jusqu'à ce qu'une inspection sur place puisse être effectuée.

Pour les autres types d'inspections, si des déficiences critiques sont identifiées lors de l'inspection à distance, les processus existants pour les inspections sur place doivent être suivis et une déclaration de non-conformité peut être émise, le cas échéant.

Une inspection à distance peut être considérée comme une justification appropriée pour recommander un intervalle réduit jusqu'à la prochaine inspection sur place. Les éléments suivants peuvent également être pris en considération :

- Le risque et la complexité de la forme posologique/substance active/procédé de fabrication.
- L'historique de la conformité.
- Le type d'inspection à distance (par exemple, inspections pour cause ou inspections visant à soutenir l'évaluation d'un nouveau type de produit ou d'activité).

En règle générale, une installation ou un site ne sera pas exempté du calendrier d'inspection des urgences/catastrophes, y compris la pandémie COVID-19. Les sites/installations sont censés être opérationnels et leurs activités de bureau ne doivent pas être interrompues par les urgences/catastrophes, y compris les règlements relatifs à la pandémie de COVID-19, et donc se conformer aux bonnes pratiques définies par les autorités de réglementation. Toutefois, les sites peuvent toujours demander une dérogation dans certaines circonstances exceptionnelles. Si les sites ont l'intention de demander une dérogation au calendrier d'inspection, ils doivent fournir le niveau approprié de détails et de justifications à l'avance par le biais d'une lettre d'accompagnement soumise avec la demande et/ou d'un courriel adressé à l'initiative HRMA.

Références clés

1. Guidance on good practice (GXP) inspections during emergencies/disasters including the COVID- 19 pandemic, South African Health Products Regulatory Authority, juin 2020.
2. Guidance on remote GCP inspections during the COVID-19 pandemic, Agence européenne des médicaments, mai 2020
3. Lignes directrices sur les inspections à distance du MCAZ

Historique des révisions

Historique Des Documents		
No. Version	Date d'approbation	Raison du changement et des modifications
01		Nouvelle POS

POS pour la Programmation des Inspections BPF



1. Politique

Les inspections doivent être programmées de manière à être menées de la manière la plus efficace possible. Cela implique de combiner les sites au sein d'un calendrier afin de garantir un recouvrement efficace des coûts.

La programmation doit, dans la mesure du possible, soutenir les sessions d'évaluation en se prononçant sur l'état des BPF des sites de fabrication des produits considérés. Le comité de pilotage BPF de l'initiative HRMA fixe les objectifs annuels des inspections.

2. Champ D'application

Cette procédure s'applique à la programmation des inspections des fabricants de produits pharmaceutiques finis (PPF), des organismes de recherche sous contrat (ORC) et des laboratoires de contrôle de qualité à inspecter dans le cadre de la collaboration avec l'initiative HRMA. Elle fournit des orientations sur l'établissement d'un calendrier d'inspection, la composition d'une équipe d'inspection et la durée des inspections.

3. OBJECTIF

L'objectif de cette procédure opérationnelle standard est de garantir que la programmation des inspections des BPF, des BPC et des BPL suit une procédure normalisée. Une mise en œuvre efficace de cette procédure opérationnelle devrait garantir que des ressources adéquates sont prévues et mises à disposition pour la réalisation des inspections.

4. DÉFINITIONS

- i. Coordinateur des inspections de l'initiative HRMA : membre du secrétariat chargé de coordonner les inspections continentales et les activités d'inspection.
- ii. HRMA - Harmonisation de la réglementation des médicaments en Afrique. Ce terme sera remplacé par celui d'Agence africaine du médicament lorsqu'elle sera opérationnelle.

5. RESPONSABILITÉ

- i. Coordinateur des inspections de l'initiative HRMA
 - programmation des inspections
 - Communication initiale avec les sites à inspecter

en vue de l'établissement d'un calendrier.

- ii. Secrétariat de l'initiative HRMA
 - la mise à disposition de ressources (indemnités journalières, billets d'avion et autres éléments nécessaires pour effectuer le voyage) pour effectuer l'inspection

6. PROCÉDURE

a. Identification et sélection des sites de fabrication à inspecter :

- i. Les inspections sont effectuées conformément à l'objectif approuvé pour chaque année.
- ii. La programmation des inspections est initiée au moins deux (2) mois avant les dates d'inspection prévues.
- iii. Le coordinateur des inspections, en liaison avec le coordinateur des évaluateurs, identifie les sites à inspecter à partir de la base de données de l'initiative HRMA, des demandes reçues et de la base de données des BPF. Les installations seront sélectionnées sur la base d'une combinaison des facteurs suivants, sans toutefois s'y limiter :
 - Le nombre de pays et/ou de CER dans lesquels des demandes ont été déposées, la priorité étant accordée aux installations ayant le plus grand nombre de demandes communes aux pays et/ou CER participants.
 - Les besoins prioritaires pour des produits particuliers
 - Premier arrivé, premier servi
 - Niveau de conformité lors de l'inspection précédente
- iv. Le coordinateur des inspections dresse une liste des sites éligibles, en fonction de l'objectif annuel fixé pour le nombre d'inspections. Il convient de prévoir une installation supplémentaire au cas où les dates d'inspection proposées ne conviendraient pas à l'une d'entre elles.

b. Programmation des entreprises sélectionnées :

- i. Un avis d'inspection écrit, conforme au modèle joint en annexe 2, est délivré à chaque site de fabrication :
 - Demande de la version actuelle d'un fichier principal de site électronique
 - Confirmation des formes de dosage
 - Dates d'inspection provisoires proposées
 - Avis sur la redevance à percevoir conformément à l'annexe 1
- i. Dès réception de l'acceptation des dates proposées, le coordinateur des inspections établit un itinéraire provisoire et un budget pour le voyage. Les frais d'inspection sont ceux approuvés par le comité directeur de l'initiative HRMA (voir annexe 1).
- ii. La répartition des dates et des durées d'inspection est effectuée sur la base des orientations figurant à l'annexe 1. En outre, une journée de rédaction du rapport d'inspection est prévue par site.
- iii. Le budget et l'itinéraire sont soumis à l'approbation du chef de programme de l'AUDA NEPAD.
- iv. Dès réception du budget et de l'itinéraire approuvés, le coordinateur des inspections émet une facture pro forma pour chaque site, avec une date limite pour la réception du paiement.

****Les frais d'inspection peuvent être annulés par le chef de programme de l'AUDA-NEPAD si un financement alternatif est disponible pour l'inspection.***

c. Sélection des inspecteurs

- i. Chaque établissement est inspecté par au moins deux (2) inspecteurs issus du pool d'inspecteurs BPF de l'initiative HRMA, dont l'un est l'inspecteur principal. En cas de soutien financier et à des fins de formation, l'équipe d'inspection sera composée d'inspecteurs et d'observateurs supplémentaires.

****Le coordinateur des inspections ou le secrétariat du programme de l'AUDA NEPAD peut être coopté au sein de l'équipe d'inspection à des fins de contrôle de la qualité.***

- ii. Le coordinateur des inspections confirme l'identité et la disponibilité des inspecteurs.
- iii. L'inspecteur principal est choisi parmi les inspecteurs compétents et expérimentés qui, d'un commun accord, ont été jugés compétents pour diriger des inspections au nom de l'initiative HRMA ou dont la compétence a été évaluée au niveau 1 conformément au cadre de compétences des inspecteurs de l'initiative HRMA ou de l'OMS.
- iv. Le co-inspecteur est choisi parmi les inspecteurs compétents et expérimentés qui, d'un commun accord, ont été jugés compétents pour mener des inspections au nom de l'initiative HRMA ou dont les compétences ont été évaluées au niveau 1 ou 2 conformément au cadre de compétences des inspecteurs de l'initiative HRMA et de l'OMS.
- v. Les compétences des observateurs ont été évaluées ou non conformément au cadre de compétences des inspecteurs de l'initiative HRMA et de l'OMS.
- vi. Le coordinateur des inspections, en consultation avec le CT BPF, met en place une liste d'inspecteurs BPF issus du pool d'inspecteurs certifiés par l'initiative HRMA aux fins de la sélection des inspecteurs principaux et des co-inspecteurs.
- vii. La composition de l'équipe peut être complétée par un expert ou un mentor, qui peut par exemple être détaché par l'OMS ou l'initiative HRMA.
- viii. Le coordinateur des inspections communique immédiatement le plan approuvé aux inspecteurs désignés et leur demande de remplir les formulaires de déclaration de conflit d'intérêts et d'engagement de confidentialité figurant respectivement aux annexes 3 et 4.

d. Organiser la logistique des voyages

- i. L'itinéraire et le budget approuvés sont transmis au service administratif et logistique de l'AUDA NEPAD pour la mise en œuvre de la logistique relative à l'organisation des voyages et aux indemnités de voyage. La logistique est gérée conformément aux procédures internes de l'Agence en la matière.
- ii. Les billets d'avion doivent être émis et les indemnités de voyage versées au moins 5 jours avant le voyage.

iii. La préparation de l'inspection doit être effectuée conformément à la procédure opérationnelle standard (POS) n° HRMA-BPF-002.

- Procédure de préparation des inspections.

7. Documents

Les documents suivants seront produits :

- i. Avis d'inspection
- ii. Itinéraire de l'inspection
- iii. Calendrier d'inspection budget

8. Références

- i. Mandat du CT BPF de l'initiative HRMA

9. Annexes

- i. Tableau des redevances d'inspection et des jours d'inspection envisagés
- ii. Modèle d'avis d'inspection
- iii. Conflit d'intérêt pour les inspecteurs de l'initiative HRMA
- iv. Engagement de confidentialité
- v. Organigramme

10. Historique et Autorisation

Version du POS	Date d'approbation	Raison du changement	Autorisé par
00		Nouvelle POS	

ANNEXE 1 : TABLEAU DES INSPECTIONS ENVISAGÉES JOURS D'INSPECTION

	Type De Site	Jours d'inspection envisagés (Minimum déterminé après évaluation du CMF actuel, des lignes de fabrication, de la complexité du produit) *Toute ligne supplémentaire entraînera des jours d'inspection et des frais supplémentaires. *3 inspecteurs au minimum
1	Site non stérile (<3 formes de dosage, c'est-à-dire comprimés et gélules, et une autre))	3
2	Sites stériles et spéciaux* (NB : les sites avec svp et poudres sont traités comme 2 sites différentes)	4
3	Sites biologiques, y compris les vaccins (vaccin supplémentaire Substance médicamenteuse sur le même site, pour le même produit pharmaceutique) (vaccin supplémentaire Substance médicamenteuse, hors site)	5 2
4	Site avec 3 formes de dosage demandées	4
5	Site dont la demande porte sur plus de trois formes de dosage	5
6	Organismes de recherche sous contrat (CRO) et les laboratoires de contrôle de la qualité	3

* Les sites spéciaux comprennent les produits stériles, les produits spéciaux, les hormones, l'oncologie, les céphalosporines (injectables), la pénicilline (injectable), les vaccins et les produits biologiques, oncologie, céphalosporine (injectable), pénicilline (injectable), vaccins et produits biologiques.

* Le dernier jour de l'inspection est consacré à l'élaboration d'un rapport provisoire, à la discussion des résultats et à la conclusion de l'inspection.

ANNEXE 2 : MODÈLE - AVIS D'INSPECTION

[Date]

[Nom et adresse de l'entreprise]

Madame, Monsieur

OBJET : INSPECTION D'UN SITE DE FABRICATION : [NOM ET ADRESSE DE L'ENTREPRISE].

Il est fait référence aux produits provenant des sites susmentionnés qui font l'objet d'une évaluation en vue de leur enregistrement dans le cadre de l'initiative d'inspection des BPF de l'initiative HRMA. Nous vous informons qu'une équipe d'inspection de l'Harmonisation africaine de la réglementation des médicaments, composée d'inspecteurs de **[indiquer la composition de l'équipe en termes de pays]**, souhaite programmer l'inspection de vos sites dans le cadre de l'évaluation pour l'enregistrement de [noms et dosages des produits]. **Veillez noter que l'inspection portera sur [indiquer le champ d'application, par exemple comprimés uniquement]**, avec un accent particulier sur [noms et dosages des produits].

Veillez noter que le rapport d'inspection sera partagé par les pays participants, et éventuellement avec d'autres États membres de l'initiative HRMA. À cet égard, l'acceptation de cette inspection signifie l'acceptation de cet accord de partage. Il se peut que l'on vous demande de signer une lettre de décharge au moment de l'inspection. Une redevance d'inspection sera demandée pour l'inspection après la soumission d'un dossier de site à jour et devra être payée avant l'inspection.

Nous vous informons que l'inspection visant à vérifier la conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) a été programmée pour le **[indiquer les dates provisoires proposées]**.

Veillez confirmer votre acceptation de l'inspection, de ses conditions et des dates proposées dans les meilleurs délais, par écrit, au plus tard le **[indiquer la date limite de réception de la confirmation]**.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de mes sentiments distingués.

ANNEXE 3 : DÉCLARATION D'INTÉRÊT POUR LES INSPECTEURS DE l'initiative HRMA BPF

Afin de garantir la plus grande intégrité et la confiance du public dans ses activités, l'initiative HRMA exige que les inspecteurs divulguent toute circonstance susceptible de donner lieu à un conflit d'intérêts potentiel en rapport avec le sujet de l'activité à laquelle ils participeront.

Tous les inspecteurs doivent déclarer toute circonstance susceptible de représenter un **conflit d'intérêts potentiel** (c'est-à-dire tout intérêt susceptible d'affecter, ou d'être raisonnablement perçu comme affectant, l'objectivité et l'indépendance de l'inspecteur). Vous devez indiquer sur le présent formulaire de déclaration d'intérêts (DOI) tout intérêt financier, professionnel ou autre en rapport avec le sujet du travail ou de la réunion à laquelle il vous a été demandé de participer ou de contribuer, ainsi que tout intérêt susceptible d'être affecté par le résultat de la réunion ou du travail. Vous devez également déclarer les intérêts pertinents des membres de votre famille proche (voir définition ci-dessous) et, si vous en avez connaissance, les intérêts pertinents d'autres parties avec lesquelles vous avez des intérêts communs substantiels et qui pourraient être perçus comme influençant indûment votre jugement (par exemple, employeur, proches associés professionnels, unité administrative ou département). Veuillez noter que le fait de ne pas remplir complètement et de ne pas divulguer toutes les informations pertinentes sur ce formulaire peut, selon les circonstances, amener l'initiative HRMA à décider de ne pas vous nommer à l'inspection de l'initiative HRMA à l'avenir.

Veuillez remplir ce formulaire et le soumettre au Secrétariat de l'initiative HRMA si possible au moins 4 semaines et au plus tard 2 semaines avant la réunion ou les travaux. Vous devez également informer rapidement le secrétariat de tout changement concernant ces informations avant ou pendant la réunion ou les travaux. Tous les inspecteurs doivent remplir ce formulaire avant que leur participation à une activité de l'initiative HRMA puisse être confirmée. Veuillez noter que le fait de ne pas remplir entièrement et de ne pas divulguer toutes les informations pertinentes sur ce formulaire peut, selon les circonstances, amener HRMA à décider de ne pas vous nommer à l'inspection d'HRMA à l'avenir.

Le fait de répondre "oui" à une question de ce formulaire ne vous disqualifie pas automatiquement et ne limite pas votre participation aux activités de l'initiative HRMA. Vos réponses seront examinées par le secrétariat afin de déterminer si vous avez un conflit d'intérêts en rapport avec le sujet traité. L'un des résultats énumérés dans le paragraphe suivant peut se produire en fonction des circonstances (par exemple, la nature et l'ampleur de l'intérêt, le calendrier et la durée de l'intérêt).

Le Secrétariat peut conclure qu'il n'existe pas de conflit potentiel ou que l'intérêt n'est pas pertinent ou significatif. Toutefois, si un intérêt déclaré est considéré comme potentiellement ou clairement significatif, une ou plusieurs des trois mesures suivantes de gestion du conflit d'intérêts peuvent être appliquées. Le Secrétariat (i) autorise la pleine participation, avec divulgation publique de votre intérêt ; (ii) ordonne l'exclusion partielle (c'est-à-dire que vous serez exclu de la partie de la réunion ou des travaux liée à l'intérêt déclaré et du processus décisionnel correspondant) ; ou (iii) ordonne l'exclusion totale (c'est-à-dire que vous ne pourrez participer à aucune partie de la réunion ou des travaux).

Tous les intérêts potentiellement importants seront **divulgués** aux autres participants au début de l'activité et il vous sera demandé s'il y a eu des changements. Un résumé de toutes les déclarations et des mesures prises pour gérer les intérêts déclarés sera **publié** dans les rapports et les produits de travail qui en résulteront. En outre, si l'objectivité du travail ou de la réunion à laquelle vous participez est remise en question par la suite, le contenu de votre formulaire DOI peut être mis à la disposition de personnes extérieures à l'initiative HRMA par le secrétariat si l'initiative HRMA considère qu'une telle divulgation est dans le meilleur intérêt de l'organisation, après vous avoir consulté. Le fait de remplir ce formulaire DOI signifie que vous acceptez ces conditions.

Si vous ne pouvez pas ou ne voulez pas divulguer les détails d'un intérêt qui peut poser un conflit réel ou perçu, vous devez déclarer qu'un conflit d'intérêts peut exister et le Secrétariat peut décider que vous soyez totalement exclu de la réunion ou du travail concerné, après vous avoir consulté.

Nom:

Institution:

Courriel:

Date et titre de la réunion ou du travail, y compris la description du sujet à examiner (si un certain nombre de substances ou de procédés doivent être évalués, une liste doit être jointe par l'organisateur de l'activité):

Participer à l'inspection de l'initiative HRMA (le coordinateur des inspections insérera les détails de l'inspection avec les dates)

Veillez répondre à chacune des questions ci-dessous. Si la réponse à l'une des questions est "oui", décrivez brièvement les circonstances à la dernière page du formulaire.

Le terme "vous" se réfère à vous-même et aux membres de votre famille immédiate (c'est-à-dire votre conjoint (ou le partenaire avec lequel vous entretenez une relation personnelle étroite similaire) et vos enfants). Le terme "entité commerciale" comprend toute entreprise commerciale, association industrielle, institution de recherche ou autre entreprise dont le financement provient de manière significative de sources commerciales ayant un intérêt lié au sujet de la réunion ou des travaux. Le terme "organisation" désigne une organisation gouvernementale, internationale ou à but non lucratif. "Réunion" comprend une série ou un cycle de réunions.

EMPLOI ET CONSEIL

Au cours des quatre dernières années, avez-vous reçu une rémunération d'une entité commerciale ou d'une autre organisation ayant un intérêt lié au sujet de la réunion ou des travaux ?

1a Emploi Oui Non

1b Consultation, y compris les services en tant que conseiller technique ou autre Oui Non

SOUTIEN À LA RECHERCHE

Au cours des quatre dernières années, avez-vous reçu, ou votre unité de recherche a-t-elle reçu, un soutien d'une entité commerciale ou d'une autre organisation ayant un intérêt lié au sujet de la réunion ou des travaux ?

2a Soutien à la recherche, y compris les subventions, les collaborations, les parrainages et autres financements Oui Non

2b Soutien non monétaire d'une valeur globale supérieure à 1 000 USD (y compris les équipements, Oui Non

y compris les honoraires) pour faire partie d'un bureau de conférenciers, prononcer des discours ou dispenser des formations pour une entité commerciale ou une autre organisation ayant un intérêt lié au sujet de la réunion ou des travaux?

LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Avez-vous des droits de propriété intellectuelle qui pourraient être améliorés ou diminués par le résultat de la réunion ou du travail ?

4a Brevets, marques ou droits d'auteur (y compris les demandes en cours) Oui Non

4b Savoir-faire exclusif concernant une substance, une technologie ou un procédé Oui Non

DÉCLARATIONS ET POSITIONS PUBLIQUES (au cours des trois dernières années)

5a Dans le cadre d'un processus réglementaire, législatif ou judiciaire, avez-vous fourni un avis ou un témoignage d'inspecteur en rapport avec le sujet de la réunion ou du travail, pour une entité commerciale ou une autre organisation Oui Non

5b Avez-vous occupé une fonction ou un autre poste, rémunéré ou non, dans lequel vous représentiez des intérêts ?
ou défendu une position en rapport avec le sujet de la réunion ou du travail Oui Non

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

6a Si cela n'a pas déjà été révélé ci-dessus, avez-vous travaillé pour le concurrent d'un produit faisant l'objet de la réunion ou des travaux, ou votre participation à la réunion ou aux travaux vous permettra-t-elle d'avoir accès à des informations confidentielles et exclusives d'un concurrent, ou vous procurera-t-elle un avantage concurrentiel personnel, professionnel, financier ou commercial ? Oui Non

6b À votre connaissance, le résultat de la réunion ou du travail pourrait-il profiter ou nuire aux intérêts d'autres personnes avec lesquelles vous avez d'importants intérêts personnels, professionnels, financiers ou commerciaux communs (comme vos enfants adultes ou vos frères et sœurs, vos proches collègues professionnels, votre unité administrative ou votre département) ? Oui Non

6c A l'exclusion des agences de l'initiative HRMA ou de l'UA, une personne ou une entité a-t-elle payé ou contribué à vos frais de voyage dans le cadre de cette réunion ou de ce travail de l'initiative HRMA ? Oui Non

6d Avez-vous reçu des paiements (autres que les frais de déplacement) ou des honoraires pour vous être exprimé publiquement sur le sujet de cette réunion ou de ce travail de l'initiative HRMA ? Oui Non

6e Y a-t-il un autre aspect de vos antécédents ou de votre situation actuelle qui n'a pas été abordé ci-dessus et qui pourrait être perçu comme affectant votre objectivité ou votre indépendance ? Oui Non

7. TABAC OU PRODUITS DU TABAC

(répondre sans tenir compte de la pertinence par rapport au sujet de la réunion ou des travaux)

Au cours des quatre dernières années, avez-vous occupé un emploi, reçu un soutien à la recherche ou un autre financement de la part d'une entité directement impliquée dans la production, la fabrication, la distribution ou la commercialisation de produits pharmaceutiques, ou entretenu d'autres relations professionnelles avec une telle entité ? Oui Non

la vente de tabac ou de produits du tabac ou la représentation des intérêts d'une telle entité ? Oui Non

EXPLICATION DES RÉPONSES “OUI” : Si la réponse à l’une des questions ci-dessus est “oui”, cochez la case ci-dessus et décrivez brièvement les circonstances sur cette page. Si vous ne décrivez pas la nature d’un intérêt ou si vous n’indiquez pas le montant ou la valeur en jeu, le cas échéant, le conflit sera considéré comme important.

Nos. 1 - 4 : Type d’intérêt, numéro de la question et catégorie (par exemple, Propriété intellectuelle 4.a droits d’auteur) et détails descriptifs de base.	Nom de l’entreprise, de l’organisation ou de l’institution	Vous appartient-il, appartient-il à un membre de votre famille, à votre employeur, à une unité de recherche ou autre ?	Montant des revenus ou la valeur de l’intérêt (s’il n’est pas divulgué, il est supposé être significatif)	Intérêt courant (ou année écoulée)
N° 5-6 : Décrire le sujet, les circonstances spécifiques, les parties impliquées, le calendrier et d’autres détails pertinents.				

CONSENTEMENT À LA DIVULGATION. En remplissant et en signant ce formulaire, vous consentez à la divulgation de tout conflit pertinent aux autres participants à la réunion et dans le rapport ou le produit de travail qui en résulte. Les déclarations seront évaluées par le secrétariat de l’initiative HRMA qui déterminera l’impact des déclarations sur le travail à effectuer et la poursuite de la participation à la mission.

DÉCLARATION. Je déclare sur l’honneur que les informations fournies sont, à ma connaissance, exactes et complètes.

En cas de modification des informations ci-dessus, j’en informerai rapidement le personnel responsable de l’initiative HRMA et je remplirai un nouveau formulaire de déclaration d’intérêts décrivant les changements. Cela inclut tout changement survenant avant ou pendant la réunion ou le travail lui-même et pendant la période allant jusqu’à la publication des résultats finaux ou l’achèvement de l’activité concernée.

Date: _____

Signature de la personne : _____

ANNEXE 4 : ENGAGEMENT DE CONFIDENTIALITÉ**ENGAGEMENT DE CONFIDENTIALITÉ**

Doit être envoyé avec la lettre d'invitation et de nomination

Je soussigné _____ comprends qu'en tant que membre de l'équipe d'inspection de l'African Medicines Regulatory Harmonisation (HRMA), j'aurai accès à des informations confidentielles relatives à *[Entreprise]*_____, Ces informations sont considérées par l'initiative HRMA comme étant sa propriété ou celle des parties qui collaborent avec elle. En tant que membre de l'équipe, je m'engage à

- a. prendre toutes les mesures possibles pour préserver la stricte confidentialité des informations auxquelles j'ai accès dans le cadre de mon travail.
- b. ne jamais transmettre d'informations obtenues dans le cadre de l'inspection à une personne extérieure à l'équipe d'inspection, sauf si un membre plus expérimenté de l'équipe m'a demandé de le faire et que les raisons de cette démarche sont clairement comprises.

Je comprends que tout manquement à ce qui précède entraînera des mesures disciplinaires.

Signé: _____

Date: _____

ANNEXE 5 : ORGANIGRAMME DE LA PROGRAMMATION DES INSPECTIONS



Pos pour la Préparation des Inspections BPF



1. Politique

Tous les inspecteurs BPF de l'initiative HRMA doivent se préparer de manière adéquate à chaque inspection et s'assurer qu'ils disposent de tous les documents pertinents relatifs à l'inspection du/des site(s) afin de garantir une approche cohérente dans la conduite des inspections continentales de l'initiative HRMA.

La préparation à l'inspection doit comprendre la communication du plan/ordre du jour provisoire de l'inspection à l'entreprise à inspecter.

2. Champ D'application

Cette procédure s'applique à tous les programmes d'inspection dans le cadre de la collaboration des inspections BPF de l'initiative HRMA. Elle doit être utilisée par tous les inspecteurs BPF de l'initiative HRMA.

3. Objectif

Cette procédure vise à fournir des orientations sur la préparation adéquate des inspections.

4. Définitions

- HRMA - Harmonisation de la réglementation des médicaments en Afrique. Ce terme est remplacé par celui d'Agence africaine des médicaments dès que celle-ci sera opérationnelle.
- Per diem - indemnité de voyage et de séjour versée pour couvrir les frais d'hébergement, de repas et tous les autres frais accessoires de voyage.

5. Responsabilité

- i. Coordinateur des inspections BPF de l'initiative HRMA
 - Identification des sites de fabrication devant être inspectés conformément aux procédures opérationnelles normalisées pour la programmation des inspections.
 - la sélection de l'inspecteur principal et de l'équipe d'inspection en consultation avec les chefs des services d'inspection de la région.
 - Préparer les besoins logistiques pour l'inspection.
- ii. Inspecteur principal

- Préparer le programme d'inspection et l'envoyer à l'avance au fabricant.
 - la communication avec les entreprises et la circulation de l'information entre les co-inspecteurs.
 - Préparer la liste des documents à préparer lors de l'inspection.
- iii. Inspecteur principal et co-inspecteur(s) - examen des documents relatifs à l'inspection et diffusion de toutes les informations susceptibles d'être pertinentes pour l'inspection.

6. Procédure

a. Confirmation des sites de fabrication à inspecter :

- i. L'inspecteur principal obtient une copie de l'itinéraire approuvé auprès du coordinateur des inspections.
- ii. L'inspecteur principal confirme l'objectif et la portée de l'inspection en vérifiant l'identité des produits fabriqués/testés sur chaque site. Cela peut nécessiter une communication avec le coordinateur des inspections, qui est en liaison avec le coordinateur des évaluateurs de dossiers.

b. Communication

- i. L'inspecteur principal demande les éléments suivants au coordinateur des inspections :
 - Une copie électronique (soft) de la version actuelle du fichier principal du site selon le format prescrit par l'OMS,
 - Confirmation de la liste des produits fabriqués par l'établissement pour lesquels des demandes d'enregistrement ont été introduites dans le cadre de l'initiative de collaboration de l'initiative HRMA. Toute disparité entre le fabricant et la liste des produits obtenue à partir de la base de données de l'initiative HRMA doit être communiquée immédiatement au coordinateur des évaluateurs.
 - Lettres d'invitation pour les demandes de visa (le cas échéant) et assistance pour les réservations d'hébergement et de transport local,
 - Les coordonnées des personnes de contact du site pour toute communication ultérieure
 - Rapport(s) d'évaluation des produits examinés par les évaluateurs.

- ii. L'inspecteur principal vérifie toutes les inspections précédentes et extrait les rapports d'inspection respectifs, soit de la base de données, soit du coordinateur des inspections.
- iii. L'inspecteur principal transmet les informations aux co-inspecteurs.

c. Préparation des inspections :

- i. Une fois qu'ils ont été désignés pour un programme d'inspection, les inspecteurs doivent remplir la liste de contrôle logistique figurant à l'annexe 1. La liste de contrôle doit être complétée au moins cinq (5) jours avant le départ et soumise au coordinateur des inspections. Le coordinateur des inspections peut se rendre sur place pour examiner la liste de contrôle en conséquence.
- ii. Le coordinateur des inspections vérifie immédiatement que la logistique des déplacements et de l'hébergement, y compris le transfert des *indemnités journalières*, est en ordre et conserve une copie de la liste de contrôle. Tout problème doit être signalé au chef de programme responsable de la logistique à l'AUDA NEPAD.
- iii. Avant de procéder à une inspection, les inspecteurs doivent se familiariser avec chaque entreprise à inspecter. Il peut s'agir d'étudier et de prendre des notes en vue d'un suivi :
 - l'évaluation du dossier principal du site ;
 - l'examen de la liste des produits fabriqués par l'entreprise et de ceux soumis à l'enregistrement auprès de l'initiative HRMA afin de confirmer les formes de dosage qui feront partie du champ de l'inspection ;
 - l'examen des mesures de suivi (le cas échéant) découlant des inspections précédentes ;
 - l'examen des rapports d'évaluation des produits du site. Des résumés des informations sur la qualité peuvent également être demandés aux évaluateurs;
 - la familiarisation avec les aspects pertinents de la demande d'autorisation de fabrication d'un ou de plusieurs produits sélectionnés qui seront examinés au cours de l'inspection ;
 - l'examen des rappels de produits lancés dans n'importe quel pays de la région africaine et au-delà ;

- l'examen des défauts pertinents du produit notifiés depuis l'inspection précédente, le cas échéant ;
- l'examen de l'analyse de tout échantillon analysé par l'un des laboratoires nationaux de contrôle de la qualité de l'initiative HRMA ;
- l'examen de toutes les normes ou directives spéciales associées à la portée de l'inspection ;
- l'examen des modifications des autorisations de mise sur le marché, demandées, accordées et refusées ;
- examen des informations pertinentes disponibles dans les bases de données réglementaires (Eudra BPF, lettres d'avertissement de la FDA ; réseau public partagé, Mednet, OMS, etc ;) ;
- un examen (ou une préparation) des aide-mémoire pour l'inspection spécifique à effectuer afin d'éviter de passer à côté d'aspects importants des BPF/BPC/BPL.

d. Préparation du plan d'inspection :

Les inspecteurs préparent un plan/agenda d'inspection (annexe 2) qui doit refléter les éléments suivants :

- les objectifs et la portée de l'inspection ;
- l'identification des membres de l'équipe d'inspection et de leurs rôles respectifs ;
- la date et le lieu de l'inspection ;
- l'identification des blocs de fabrication et des unités organisationnelles à inspecter ;
- le temps et la durée prévus pour chaque activité d'inspection majeure (locaux, processus, etc.) ;
- le calendrier de la dernière réunion ;
- les délais approximatifs applicables au processus d'inspection, y compris la transmission du rapport d'inspection, la soumission de la réponse.

7. Documents

- i. Plan d'inspection/agenda

8. Références

- i. Série de rapports techniques de l’OMS (SRT), n° 986 de 2014
- ii. Série de rapports techniques de l’OMS (SRT), n° 999 annexe 2
- iii. SADC MRH Zazibona Inspections BPF

9. Annexures

- iv. Liste de contrôle logistique
- v. Modèle de plan d’inspection provisoire
- vi. Organigramme

10. Historique Et Approbation

Version du POS	Date d’approbation	Raison du changement	Autorisé par
00		Nouvelle POS	

ANNEXURE 1: PREPARATION (LOGISTICS) CHECKLIST

Fabricant/CRO	
Adresse :	
Dates d'inspection :	
Inspecteurs :	

Non.	Actions	Oui	Non	Date
Partie 1 : communication avec le fabricant				
1.	Identification et contact de la personne de liaison entre le fabricant et l'organisme de certification			
1.1	Lettres d'invitation pour les demandes de visa demandées et reçues			
1.2	Devis et réservation d'hébergement / assistance demandée			
1.3	Arrangements pour les déplacements locaux demandés, y prise en charge et dépose à l'aéroport.			
1.4	Version actuelle du SMF demandée			
1.5	Dernier rapport APQR pour le(s) produit(s) concerné(s)			
Partie 2 : questions financières				
2.1	Les coordonnées bancaires et les copies de passeport des inspecteurs sont remises au personnel administratif chargé de la logistique.			
2.2	Réservation de vols et de transports intérieurs			
2.3	Réservation de logement et d'hôtel			
Partie 3 : Examen des données historiques des fabricants et des organismes de certification				
3	Examen des données historiques du fabricant/de l'organisme de certification :			
3.1	• Rapport(s) d'inspection antérieur(s)			
3.2	• Correspondance			
3.3	• Actions correctives			
3.4	• Rapports sur les effets indésirables des médicaments			
3.5	• Plaintes et rappels			
Partie 4 : liste des documents requis et préparés avant l'inspection				
4.1	Examen du SMF et élaboration de questions de suivi			

4.2	Examen des rapports d'évaluation des produits			
4.3	Préparation d'une liste de contrôle ou d'un aide-mémoire			
4.4	Le projet de programme d'inspection/ordre du jour est préparé et distribué aux inspecteurs.			
4.5	Envoi au fabricant d'un projet de programme/ordre du jour de l'inspection			
Partie 5 : logistique conforme 7 jours avant le voyage				
5.1	Confirmation de l'organisation du voyage			
5.2	Billets électroniques reçus			
5.3	<i>Indemnités journalières</i> perçues			
5.4	Confirmation des réservations d'hébergement			
5.5	Liste de contrôle logistique soumise au coordinateur des inspections de l'initiative HRMA			

ANNEXE 2 : PLAN D'INSPECTION/ORDRE DU JOUR PROVISOIRE

Fabricant/CRO	
Adresse :	
Dates d'inspection :	
Inspecteurs :	

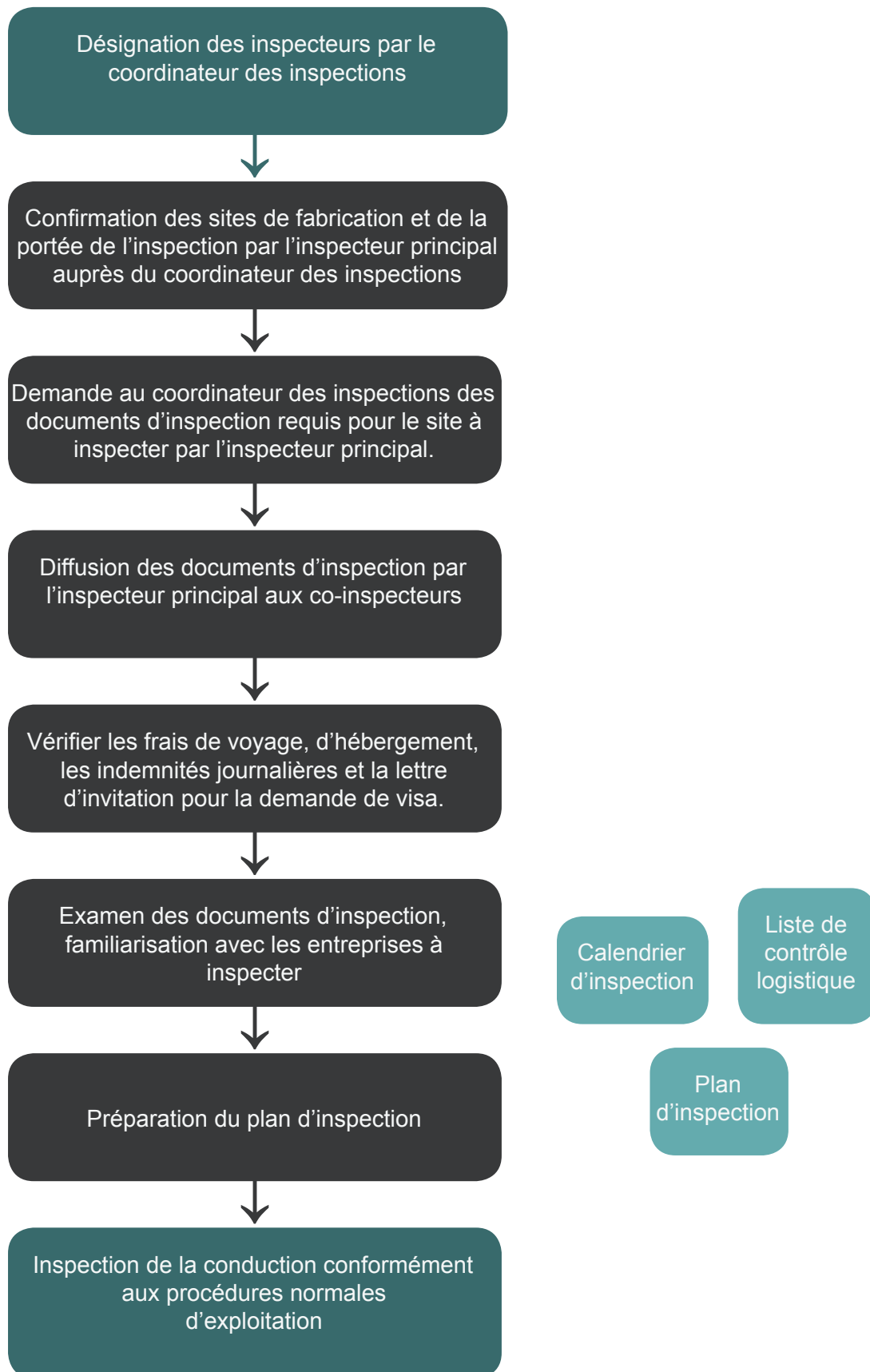
Jour 1 - AM	
Ouverture-Réunion 9.00 AM	Introductions
	Objectifs et portée de l'inspection, y compris une vue d'ensemble du processus d'inspection de l'initiative HRMA et des calendriers pour le rapport intérimaire, le rapport final et la soumission CAPA
	Confirmation de l'ordre du jour proposé pour l'inspection
	Brève présentation de l'entreprise
	Changements récents
Examen Des Documents	Système de qualité (auto-inspections, externalisation, libération des lots, examens de la qualité par la direction, OOS, déviations, modifications) - POS et registres/ enregistrements
	Manuel de qualité et/ou politique de qualité
	Plan directeur de validation et dossiers de validation pour les produits concernés (validation des procédés, validation du nettoyage, validation du système CVC, gaz, système d'eau purifiée, méthodes d'analyse, systèmes informatiques, le cas échéant).
	Contrôle des changements et gestion des écarts : POS's + liste récapitulative des changements et des déviations
	Rapports annuels d'examen de la qualité des produits pour les produits présentant un intérêt
	POS et journal de bord de la gestion des risques
	Plaintes : POS + liste récapitulative des plaintes
	Rappels : POS + liste récapitulative des rappels
	Plan du site, disposition des blocs de production, indiquant le système CVC et les CTA, les flux de matériel et de personnel
	Schéma du système CVC et résumé des spécifications du système CVC
	Plan du système d'eau purifiée et résumé du cahier des charges pour PW
	Schéma du système d'air comprimé et résumé des spécifications pour l'air comprimé
Jour 1 - jusqu'à 17 heures	

Inspection Du Site	Zone de réception et magasins
	Matériaux de départ, matériaux d'emballage et composants
	Produits finis
	Échantillonnage, distribution et délivrance
Jour 2 - AM	
Poursuite De L'inspection Du Site	Production de comprimés - suivre le flux des matériaux
Jour 2 - PM	
Inspection Des Activités De Production	Production de tablettes - suite Utilitaires <ul style="list-style-type: none"> • Système CVC • Système PW • Système d'air comprimé
Jour 3 - AM	
Laboratoire	Laboratoire de chimie humide
Inspection	Laboratoire instrumental
	Gestion du matériel de laboratoire
	Laboratoire de microbiologie
	Stockage des échantillons de conservation
Jour 3 - PM	
Examen Des Documents	Examen des documents restants
	Suivi des questions
Réunion De Clôture	Vers 16h30

Notes:

1. Notez que des documents supplémentaires peuvent être demandés le jour de l'inspection.
2. Les pauses thé et déjeuner seront prises à des moments appropriés, sur place ou à proximité, afin d'éviter les pertes de temps.
3. L'inspection débutera à environ 8h30 et se terminera à environ 17h00 chaque jour et/ou... en fonction des horaires de travail de l'établissement.
4. À la fin de chaque journée, une brève réunion est organisée pour passer en revue les résultats et discuter du plan pour la journée suivante / une réunion de retour d'information est organisée chaque matin avant le début de la journée suivante.
5. L'entreprise doit fournir aux inspecteurs des vêtements de protection individuelle (EPI) appropriés.
6. Toutes les précautions sanitaires nationales ou mondiales nécessaires doivent être prises, le cas échéant.

ANNEXE 3 : DIAGRAMME DE PRÉPARATION À L'INSPECTION



POS pour la Conduite des Inspections BPF



1. Politique

Afin d'assurer l'uniformité et la cohérence des inspections BPF de l'initiative HRMA, cette procédure et les délais impartis doivent être strictement respectés.

2. Champ D'application

Cette procédure s'applique aux inspections BPF réalisées par les inspecteurs BPF de l'initiative HRMA pour les produits pharmaceutiques, vaccinaux, biologiques et médicaux.

3. Objectif

L'objectif de cette procédure standard est de définir une procédure normalisée à suivre par tous les inspecteurs de l'initiative de collaboration de l'initiative HRMA lorsqu'ils effectuent des inspections relatives aux BPF.

4. Définitions

- Coordinateur des inspections de l'initiative HRMA : membre du secrétariat chargé de la coordination des inspections continentales et des activités d'inspection.
- HRMA - Harmonisation de la réglementation des médicaments en Afrique. Ce terme est remplacé par celui d'Agence africaine des médicaments dès que celle-ci sera opérationnelle.

5. Responsabilité

Coordinateurs de l'inspection des BPF de l'initiative HRMA :

- sélectionner l'équipe d'inspection
- planifier les inspections de l'initiative HRMA
- organiser la logistique de l'inspection
- communiquer avec le fabricant pour préparer les documents requis lors de l'inspection
- organiser la communication entre l'équipe d'inspection et le fabricant avant, pendant et après l'inspection

Inspecteur chef d'équipe :

- préparer la liste des documents à traduire
- répartir les tâches au cours de l'inspection entre les membres de l'équipe d'inspection

- recueillir les observations des inspecteurs
- rédiger le rapport d'inspection final
- diriger la réunion d'ouverture et de clôture
- envoyer le rapport final au fabricant et recevoir des mesures correctives
- les registres de présence et les lettres d'accompagnement des rapports d'inspection sont établis par l'inspecteur principal, sur papier à en-tête de l'initiative HRMA

Inspecteurs :

- effectuer les inspections
- recueillir des preuves et examiner les documents
- exécuter les tâches qui lui sont confiées par le chef
- rédiger des observations initiales selon le guide de référence
- rapport final signé
- examiner l'action corrective soumise

6. Procédure

a. Réunion d'ouverture

- i. Après leur arrivée sur le site, les inspecteurs commencent l'inspection par une réunion d'ouverture, qui ne devrait normalement pas durer plus de 30 minutes.
- ii. Le chef de l'équipe d'inspection commence la réunion d'ouverture en présentant l'équipe d'inspection qui l'accompagne et l'objectif de l'inspection. Il discute ensuite de l'ordre du jour de l'inspection qui a été envoyé à l'avance avec les personnes clés de l'entreprise et se met d'accord sur sa forme finale.

L'inspecteur principal

- décrit les activités de l'initiative HRMA, l'objectif et la portée de l'inspection, et confirme que l'inspection est menée conformément aux directives actuelles de l'OMS, telles qu'elles figurent dans la série de rapports techniques appropriée
- diffuse une fiche de présence dont le modèle porte

l'en-tête de l'initiative HRMA

- demande à l'entreprise de préparer les documents nécessaires lors de l'inspection, et faire part de ses attentes en termes de délais de récupération des documents
- demande ou autorise l'entreprise à faire une brève présentation qui ne devrait pas prendre plus de 15 à 20 minutes

iii. Lors de la réunion d'ouverture, l'entreprise

- décrit le système de gestion de la qualité
- Explique les changements significatifs intervenus dans les installations, l'équipement, les produits et le personnel depuis la dernière inspection effectuée par l'un des pays de l'initiative HRMA ou au cours des cinq années précédant l'inspection
- Si l'installation est inspectée par l'initiative HRMA pour la première fois, une description détaillée de l'installation doit être fournie
- explique comment les déficiences ont été résolues si cette information n'a pas déjà été transmise aux agences
- désigne les personnes qui accompagneront les inspecteurs au cours de l'inspection
- discute des moments appropriés pour les pauses afin de minimiser la perturbation du processus d'inspection
- attribue une salle aux inspecteurs qui en font la demande

b. Inspection des installations de l'usine :

****L'inspection doit être effectuée conformément à la directive de l'initiative HRMA sur les BPF, GL-HRMA-GMP-001.***

i. Afin d'évaluer la conformité aux termes et conditions l'autorisation de fabrication, une inspection générale comprend normalement l'examen des principaux systèmes de BPF suivants, sans toutefois s'y limiter :

1. Système de qualité pharmaceutique

- a. Gestion des risques de qualité
- b. Examen de la qualité des produits

2. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques

3. Assainissement et hygiène

4. Qualification et validation

5. Plaintes

6. Rappels de produits

7. Production sous contrat, analyse et autres activités

- a. Général
- b. Le donneur d'ordre
- c. L'accepteur du contrat
- d. Le contrat

8. Autocontrôle, audits de qualité, audits des fournisseurs et approbation

- a. Éléments pour l'auto-inspection, équipe d'auto-inspection, fréquence de l'auto-inspection, rapport d'auto-inspection, mesures de suivi,
- b. Audit de qualité,
- c. Audits et approbation des fournisseurs

9. Le personnel

- a. Général
- b. Personnel clé

10. Formation

11. Hygiène personnelle

12. Locaux

- a. Général
- b. Domaines annexes
- c. Zones de stockage
- d. Zones de pesage
- e. Zones de production
- f. Domaines de contrôle de la qualité

13. Equipement

14. Matériaux

- a. Général
- b. Matériaux de départ
- c. Matériaux d'emballage
- d. Produits intermédiaires et en vrac
- e. Produits finis

- f. Matières rejetées, récupérées, retraitées et remaniées
 - g. Produits rappelés
 - h. Marchandises retournées
 - i. Réactifs et milieux de culture
 - j. Normes de référence
 - k. Déchets
 - l. Divers
15. Documentation
- a. Général
 - b. Documents requis
16. Bonnes pratiques de production
- a. Général
 - b. Prévention de la contamination croisée et de la contamination bactérienne pendant la production
 - c. Opérations de traitement
 - d. Opérations d'emballage
17. Bonnes pratiques en matière de contrôle de la qualité
- a. Contrôle des matières premières et des produits intermédiaires, en vrac et finis
 - b. Exigences en matière de tests
 - c. Examen des dossiers de lot
 - d. Études de stabilité
 - e. Références
- ii. Afin d'évaluer la conformité aux spécifications de l'autorisation de mise sur le marché, une inspection basée sur le produit sera normalement menée, comprenant l'examen de la documentation spécifique relative à un ou plusieurs lots terminés d'un produit spécifié, y compris ;
- i. Procédures opérationnelles standard (POS) ;
 - ii. Validation des processus
 - iii. Examen de la qualité des produits ;
 - iv. Formules de fabrication, registres et instructions;
 - v. Spécifications, échantillonnage et méthodes d'analyse des composants, des matières premières, des produits intermédiaires et des produits finis.
- iii. L'inspection doit être menée conformément au plan d'inspection convenu, qui peut être adapté si nécessaire.
- L'inspection
- doit vérifier l'adéquation des locaux en utilisant les plans d'étage pour expliquer le flux des hommes, des matériaux et des différences de pression.
 - peut se faire par le biais d'une visite détaillée de l'usine afin de déterminer si les installations et l'équipement sont bien aménagés et conçus, et si la manière dont ils sont utilisés correspond aux opérations prévues. Dans certains cas, une inspection immédiate après l'arrivée sur le site peut s'avérer utile.
- iv. Une approche de l'inspection basée sur le risque consisterait à rechercher des signaux susceptibles d'indiquer un problème au niveau d'un produit, d'un processus ou d'un système, puis à concentrer l'inspection sur ces domaines et, par conséquent, à conserver un plan d'inspection flexible. De même, toute identification d'un risque élevé au cours de l'inspection pourrait entraîner une modification du plan d'inspection afin d'approfondir le domaine identifié.
- v. Le cas échéant, il peut être approprié de concentrer les efforts dans un département de l'entreprise s'il existe des problèmes ou des exigences spécifiques, par exemple un département produisant uniquement des formes de dosage stériles ou des formes de dosage non stériles. Les domaines de service pertinents doivent être inclus, par exemple l'eau, la vapeur et les systèmes de ventilation/dépoussiérage, ainsi que le soutien technique.
- vi. Au cours de l'inspection, les inspecteurs doivent toujours discuter des observations avec le personnel clé, les superviseurs et les opérateurs au fur et à mesure qu'elles se présentent, afin d'établir les faits, d'indiquer les sujets de préoccupation et d'évaluer les connaissances et les compétences de ce personnel.
- vii. Le cas échéant, il peut s'avérer nécessaire de prélever des pièces à conviction (copies de référence ou d'information non contrôlées) de documents ou d'enregistrements ou des échantillons de produits fondés sur les risques.
- viii. Le système de documentation doit être revu. L'ensemble du système, y compris, mais sans s'y limiter, les spécifications, les formules de fabrication et les instructions de traitement et d'emballage, les procédures et les registres couvrant les

différentes opérations de production, de contrôle de la qualité et de distribution, doit être vérifié par l'examen d'exemples particuliers, à la fois pendant l'utilisation et après compilation dans des registres de lots complets. L'examen de la documentation portera principalement sur les produits considérés dans le cadre de l'inspection.

- ix. Aucun manquement ne doit figurer dans le rapport s'il n'a pas été mentionné ou discuté avec l'entreprise. À cet égard, les inspecteurs doivent fournir un retour d'information à l'entreprise (déficiences) au cours de l'inspection. Cela peut se faire à la fin de chaque journée, le matin du jour suivant ou à la fin de l'inspection.
- x. Lorsque des produits sont déjà approuvés dans la région, l'inspecteur principal doit immédiatement informer le coordinateur des inspections de tout risque immédiat pour la santé publique et confirmer cette préoccupation lors de la réunion de clôture. Le coordinateur des inspections évalue la situation avec le CT BPF dans les 24 heures et porte à son tour les risques à l'attention des chefs d'agence dans les 24-48 heures afin qu'ils prennent les décisions nationales qui s'imposent.

c. Réunion de clôture

- i. Une fois l'inspection terminée, l'inspecteur principal doit organiser une réunion à huis clos entre les inspecteurs pour discuter des lacunes en vue de la réunion de clôture. Au cours de cette "réunion à huis clos des inspecteurs", l'équipe doit se mettre d'accord sur le retour d'information final à fournir à l'entreprise.
- ii. L'inspecteur principal doit résumer les conclusions lors de la réunion finale avec les représentants de l'entreprise, normalement la direction technique, y compris le personnel clé, et de préférence une partie ou la totalité de la direction générale, si celle-ci est différente du personnel clé.
- iii. La réunion finale est une partie importante de l'inspection. Les déficiences observées au cours de l'inspection doivent être discutées. Leur importance doit également être discutée afin de fixer des délais appropriés pour les mesures correctives,

- iv. Les preuves objectives étayant les observations doivent de préférence être acceptées par l'entreprise. Cela devrait également permettre à l'entreprise d'engager les actions correctives nécessaires dans les meilleurs délais.
- v. Les observations critiques et majeures pertinentes doivent être consignées dans le rapport d'inspection provisoire, dont une copie doit être remise à l'entreprise dans les 24 heures suivant la réunion de clôture. Le rapport provisoire doit être établi conformément aux procédures opérationnelles normalisées relatives aux rapports d'inspection. Le rapport d'inspection provisoire doit également être envoyé par courrier électronique au coordinateur des inspections et aux personnes de contact du CT BPF.
- vi. Décrire les prochaines étapes, y compris les attentes et les délais relatifs à la soumission des plans d'action correctifs et préventifs.
- vii. Le rapport d'inspection final doit être préparé conformément aux procédures opérationnelles normalisées relatives aux rapports d'inspection.

7. Documents

- i. registre de présence aux réunions - papier à en-tête de l'initiative HRMA
- ii. l'enregistrement des copies de tous les documents demandés et recueillis au cours de l'inspection
- iii. Rapport d'inspection provisoire

8. Références

- i. Série de rapports techniques de l'OMS (SRT), n° 986 de 2014.
- ii. SADC MRH, Zazibona POS sur les inspections BPF

9. Annexes

- i. Modèle de rapport d'inspection provisoire
- ii. Organigramme

10. Historique et Approbation

Version du POS	Date d'approbation	Raison du changement	Autorisé par
POS/HRMA/BPF/001	À Confirmer	Nouvelle POS	

ANNEXE 1 : MODÈLE DE RAPPORT D'INSPECTION PROVISOIRE

(OMS SRT 996 Annexe4 - Modèle de rapport d'inspection BPF)

PROGRAMME D'INSPECTION BPF DE l'initiative HRMA

RAPPORT D'INSPECTION BPF PROVISOIRE SUR FABRICANT DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES :

[NOM DE L'ENTREPRISE, ADRESSE ABRÉGÉE]

Partie 1 : Informations générales

Nom de l'entreprise audité	
Adresse physique	
Résumé des principales activités réalisées	
Champ d'application de l'inspection	
Objet de l'inspection	
Personne(s) de contact	
Assurance qualité	
Inspecteurs	
Personnel ayant participé à la réunion d'ouverture	
Date de l'inspection	

[EN BAS DE PAGE] : Rapport provisoire d'inspection BPF, *[nom de l'entreprise, adresse du site de fabrication et dates d'inspection]*. Page x de y

Liste des abréviations

1. BPF : Bonnes pratiques de fabrication
2. POS : procédures opérationnelles standard
3. OMS : Organisation Mondiale de la Santé
4. CVC : Chauffage, Ventilation et Climatisation
5. SRT : Série de rapports techniques
6. EPI : Eau Pour Injection

Définitions

Pour les observations, les numéros de référence indiqués ci-dessous dans la colonne de droite renvoient aux clauses pertinentes des bonnes pratiques de fabrication de l'OMS détaillées dans la série de rapports techniques de l'OMS 986, 2014.

Les observations sont classées dans les catégories "critique", "majeure", "autre (mineure)" et selon les fonctions liées à la fabrication, comme le prévoit la norme SRT986 de l'OMS.

1. **Observation critique** : Une observation qui a entraîné ou peut entraîner un risque important de production de produits nocifs pour l'utilisateur.
2. **Major Observation**: Une observation non critique qui :
 - a produit ou peut produire un produit qui n'est pas conforme à ses spécifications ; et/ou
 - indique un écart important par rapport au guide des BPF ; et/ou
 - indique un manquement à l'obligation de mettre en œuvre des procédures satisfaisantes pour la libération des lots ; et/ou
 - indique que la personne responsable de l'AQ/CQ n'a pas rempli ses fonctions ; et/ou
 - se compose de plusieurs autres déficiences, dont aucune n'est majeure en soi, mais qui, ensemble, peuvent représenter une déficience majeure et doivent être expliquées et signalées comme telles.
3. **Autre observation** : Une observation qui ne peut être classée comme critique ou majeure, mais qui indique un écart par rapport aux bonnes pratiques de fabrication. Une déficience peut être classée comme "autre" soit parce qu'elle est jugée mineure, soit parce que les informations sont insuffisantes pour la classer comme majeure ou critique.

Partie 2 : Résumé

Le site de fabrication de [Nom de l'entreprise] est situé à [Adresse de l'entreprise] et a été inspecté par l'équipe d'inspection de l'initiative HRMA le [dates d'inspection].

[autres faits, par exemple : présentation de l'entreprise, champ d'application de l'inspection, y compris les produits considérés, et brève description du processus d'inspection, c'est-à-dire des principaux événements tels que la réunion d'ouverture, etc.]

L'inspection a été menée en référence et conformément à l'assurance qualité des produits pharmaceutiques ainsi qu'aux bonnes pratiques de fabrication de l'OMS décrites dans la **série de rapports techniques de l'OMS 986 de 2014-Annexe 2 et d'autres publications de l'OMS sur les BPF. (ou leurs publications actuelles)**

Domaines inspectés

Des résumés détaillés des systèmes de BPF et des équipements inspectés doivent être fournis, en citant les références applicables des documents examinés au cours de l'inspection. Les systèmes de BPF qui n'ont pas été évalués au cours de l'inspection doivent être clairement mis en évidence.

Liste des documents examinés lors de l'inspection

- [Liste des modes opératoires normalisés et autres documents] (*y compris le nom, le numéro et la version du mode opératoire normalisé ou du document*)

Activités de production

- [Description des activités de fabrication effectuées dans l'installation, y compris les activités de production réelles observées pendant l'inspection].

Contrôle de la qualité

- [Description des activités de contrôle de la qualité, y compris la microbiologie, la technologie disponible, l'externalisation et l'application des systèmes de qualité des laboratoires et des bonnes pratiques de laboratoire.]

Partie 3 : Observations

Partie 3 : Observations

NR	Observations	Référence aux BPF de l'OMS
	Critique	
	Principale	
	Autres	

Part 4: Conclusion

Sur la base des Domaines inspectés, du personnel interrogé et des documents examinés, et compte tenu des constatations faites au cours de l'inspection, qui comprennent les observations énumérées dans le rapport d'inspection, une décision sur la conformité de **[nom et adresse de l'entreprise]** aux directives de l'OMS pour la fabrication de [champ d'application, par exemple la forme de dosage solide orale] **sera prise après l'évaluation de la réponse du fabricant aux observations.**

Le fabricant est tenu de répondre aux **observations du rapport final en** fournissant pour chacune d'elles une description de l'action corrective mise en œuvre ou prévue, ainsi que la date d'achèvement prévue.

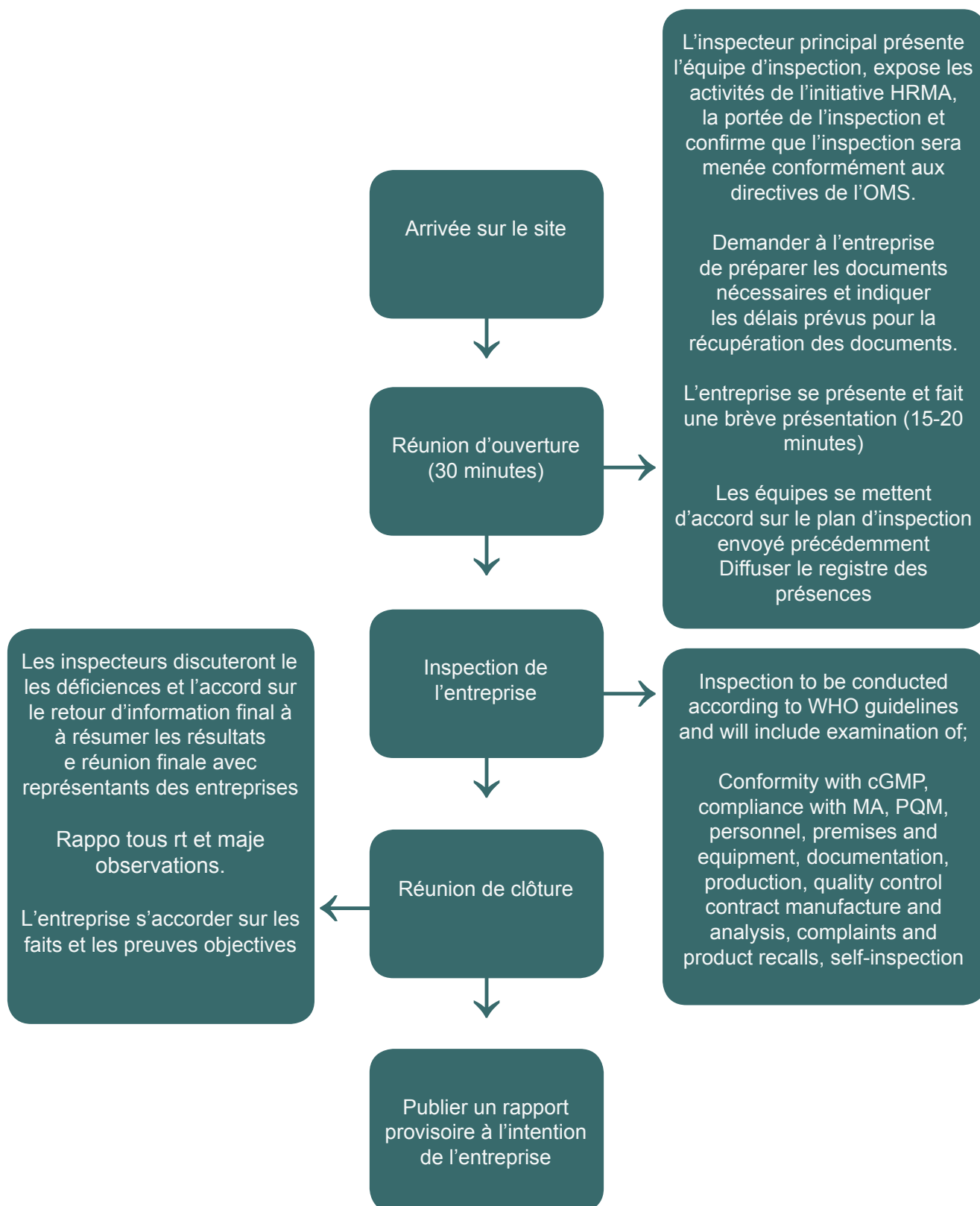
_____ (Inspecteur principal)

Date _____

Liste des autres inspecteurs/personnel d'accompagnement

No Sr.	Nom	Institution/Pays	Rôle dans l'inspection

ANNEXE 2: CONDUITE DE L'INSPECTION



POS pour les Rapports d'Inspection BPF



1. Politique

- Des registres précis de toutes les inspections doivent être tenus, y compris toutes les communications avec l'entreprise concernant chaque inspection.
- L'uniformité et la cohérence de l'approche sont nécessaires pour renforcer la confiance dans l'initiative et pour garantir que les écarts dans les résultats des inspections sont uniquement dus au système de qualité de l'entreprise et non à des problèmes opérationnels dans le cadre de l'initiative d'harmonisation réglementaire.
- Le rapport d'inspection doit fournir un compte rendu factuel et objectif de l'inspection, qui comprend ce qui a été fait, les résultats de l'inspection pour chaque activité inspectée et une conclusion applicable au moment de la rédaction du rapport.
- Les rapports d'inspection doivent être rédigés à la troisième (3e) personne du style passif et au passé.

2. Champ D'application

Cette procédure s'applique à la rédaction de tous les rapports d'inspection BPF provisoires et finaux, à la révision des rapports de conformité/ CAPA et aux lettres de clôture d'inspection par les inspecteurs BPF dans le cadre de la collaboration de l'initiative HRMA en matière d'inspections BPF.

3. Objectif

- L'objectif de cette procédure standard est de décrire la procédure normalisée de rédaction et de suivi des rapports d'inspection des BPF pour toutes les inspections des BPF de l'initiative HRMA.
- Documenter toutes les observations qui ont été contrôlées d'une manière simple et compréhensible, étayée par des preuves basées sur les exigences des références de l'OMS.

4. Définitions

- i. Coordinateur des inspections de l'initiative HRMA : membre du secrétariat chargé de mener à bien les inspections de l'initiative HRMA. les rôles de coordination des inspections continentales et des activités d'inspection.
- ii. HRMA - Harmonisation de la réglementation des médicaments en Afrique. Ce terme est remplacé par celui d'Agence africaine des médicaments dès

que celle-ci sera opérationnelle.

- iii. Comité technique des BPF de l'initiative HRMA - une équipe d'experts en BPF sélectionnés dans toutes les communautés économiques régionales (CER) de l'Union africaine. Ils fournissent une évaluation technique du travail et des documents utilisés par l'inspection des BPF de l'initiative HRMA.

5. Responsabilité

- i. Tous les inspecteurs - en suivant la procédure de documentation de chaque inspection BPF
- ii. Coordinateur des inspections de l'initiative HRMA - veiller à ce que la procédure soit respectée à chaque fois et que tous les rapports et CAPA soient conservés et archivés de manière appropriée.
- iii. Inspecteur principal - documentation précise de l'inspection qu'il a menée et enregistrement précis de toutes les observations faites au cours de l'inspection.
- iv. Comité technique BPF de l'initiative HRMA - participation active et contribution à l'examen du rapport d'inspection final et des CAPA, conduisant à une recommandation appropriée.

6. Procédure

a. Compilation du rapport provisoire d'inspection des BPF :

- i. En tant qu'inspecteur principal, prenez l'initiative de documenter l'inspection. À la fin de la première journée d'inspection, dirigez l'équipe pour qu'elle commence à rédiger le rapport provisoire en remplissant toutes les sections administratives, partie 1 et partie 2, conformément au modèle **de l'annexe 1 et au modèle de rapport d'inspection de l'OMS SRT996 de l'annexe 4**. Utilisez le fichier principal du site actuel, les présentations introductives du site et les registres de présence pour la réunion d'ouverture et les formulaires de demande de documents.
- ii. À la fin de chaque journée, le chef d'équipe est chargé d'organiser une réunion d'examen avec tous les inspecteurs présents et de consigner toutes les observations de la journée dans la section de classification appropriée, c'est-à-dire critique/majeur/autre.

- iii. À la fin de la dernière journée d'inspection, la liste des observations doit être mise à jour pour inclure toutes les observations qui ont été enregistrées au cours de toutes les journées d'inspection.
- iv. S'assurer de l'exactitude du rapport provisoire par une relecture appropriée par le(s) inspecteur(s) qui n'a (n'ont) pas rédigé le rapport et y apporter des modifications si nécessaire.
- v. L'inspecteur principal présente le rapport provisoire à l'équipe d'audit du fabricant lors de la réunion de clôture et examine toutes les observations, au moins toutes les observations critiques et majeures, et permet à l'entreprise de demander des éclaircissements, si nécessaire, en présence de tous les membres de l'équipe d'inspection.
- vi. Après s'être mis d'accord avec les représentants de l'entreprise sur les observations, le chef d'équipe envoie par courrier électronique à la personne de contact une copie du rapport provisoire discuté et envoie une copie au coordinateur des inspections BPF de l'initiative HRMA et au CT BPF de l'initiative HRMA.
- iv. Relisez l'ensemble du rapport en veillant à ce qu'il ne contienne pas d'affirmations confuses, en particulier dans la section de conclusion du rapport.
- v. Envoyez par courrier électronique au(x) co-inspecteur(s) une copie du rapport finalisé pour relecture, et mettez le coordinateur des inspections en copie.
- vi. Diffuser le rapport final au CT BPF de l'initiative HRMA pour recueillir ses commentaires dans les dix jours ouvrables suivant le premier jour ouvrable après que tous les inspecteurs ont regagné leur station de base.
- vii. Organiser une réunion virtuelle des personnes focales de l'ARN HRMA pour les BPF et des co-inspecteurs afin de discuter du rapport d'inspection final. La réunion virtuelle doit avoir lieu dans les 5 jours ouvrables suivant la diffusion du rapport final.
- viii. Avec l'accord des co-inspecteurs et des personnes focales, le rapport final doit être signé à la dernière page. Apposez vos initiales au bas de chaque page. Le co-inspecteur doit faire de même.

Dans la mesure du possible, les inspecteurs doivent s'abstenir de se connecter au réseau informatique du fabricant et transmettre leur rapport à partir d'un réseau sécurisé.

b. Compilation du rapport d'inspection BPF final

- i. Chaque rapport d'inspection reçoit un nom de fichier selon le format suivant :
Nom de l'entreprise, lieu, _unité/immeuble, _PPF, _mois, _année
- ii. Les jours prévus pour la rédaction des rapports, finaliser tous les rapports de ce calendrier en remplaçant le mot "intérimaire" par "final" dans le rapport intérimaire et en ajoutant plus de détails sur le processus d'inspection et les conclusions générales (observations positives et négatives).
- iii. Référencer toutes les observations conformément aux publications de l'OMS sur les BPF. D'autres publications réputées sur les BPF, autres que celles de l'OMS, par exemple ISPE, PIC/S, PDA, peuvent être ajoutées si elles contribuent à rendre l'observation plus claire pour le fabricant.
- ix. L'inspecteur principal doit préparer une lettre d'accompagnement conformément à l'annexe La lettre d'accompagnement doit demander à l'entreprise d'accuser réception du rapport d'inspection final et stipuler qu'un CAPA est requis selon le modèle ci-joint et dans les 60 jours calendaires suivant la réception du rapport d'inspection final ; elle doit également préciser que le CAPA doit être soumis en formats Word et PDF, ainsi que deux copies sur CD/lecteur de stylo du CAPA complet, y compris toutes les pièces jointes.
- x. Numériser la lettre d'accompagnement et le rapport final signés et envoyer la copie numérisée à la (aux) personne(s) de contact du fabricant, avec copie au coordinateur des inspections et aux personnes de contact, dans un délai de 30 jours à compter de la date de la dernière inspection figurant sur le calendrier d'inspection.

7. Documents

- i. Rapport d'inspection provisoire
- ii. Rapport d'inspection final
- iii. Rapport d'examen de conformité

8. Références

- i. Série de rapports techniques de l'OMS (SRT), n° 996, annexe 4.

9. Annexes

- i. Modèle de rapport d'inspection provisoire
- ii. Modèle de rapport d'inspection finale
- iii. Format des actions correctives et préventives
- iv. Lettre de clôture de l'inspection
- v. Organigramme

10. Historique et Autorisation

Version du POS	Date d'approbation	Raison du changement	Autorisé par
00		Nouvelle POS	

ANNEXE I : MODÈLE DE RAPPORT PROVISOIRE D'INSPECTION

(OMS SRT 996 Annexe4 - Modèle de rapport d'inspection BPF)

PROGRAMME D'INSPECTION BPF DE l'initiative HRMA

RAPPORT PROVISOIRE D'INSPECTION BPF SUR FABRICANT DE PRODUITS
PHARMACEUTIQUES :

[NOM DE L'ENTREPRISE, ADRESSE ABRÉGÉE]**Partie 1 : Informations générales**

Nom de l'entreprise audité	
Adresse physique	
Résumé des principales activités réalisées	
Champ d'application de l'inspection	
Objet de l'inspection	
Personne(s) de contact	
Assurance qualité	
Inspecteurs	
Personnel ayant participé à la réunion d'ouverture	
Date de l'inspection	

[EN BAS DE PAGE] : *Rapport d'inspection provisoire des BPF, [nom de l'entreprise et dates d'inspection]*

Page x de y

Partie 2 : Résumé

Le site de fabrication de [Nom de l'entreprise] est situé à [Adresse de l'entreprise] et a été inspecté par l'équipe d'inspection de l'initiative HRMA le [dates d'inspection].

[autres faits, par exemple : présentation de l'entreprise, champ d'application de l'inspection, y compris les produits considérés, et brève description du processus d'inspection, c'est-à-dire des principaux événements tels que la réunion d'ouverture, etc.]

L'inspection a été menée en référence et conformément à l'assurance qualité des produits pharmaceutiques ainsi qu'aux bonnes pratiques de fabrication de l'OMS décrites dans **la série de rapports techniques de l'OMS 986 de 2014-Annexe 2 et dans d'autres publications de l'OMS sur les bonnes pratiques de fabrication.**

Domaines inspectés (cette section peut être omise dans le rapport provisoire, mais détaillée dans le rapport final)

Des résumés des systèmes de BPF et des équipements inspectés doivent être fournis, en citant les références applicables des documents examinés au cours de l'inspection. Les systèmes de BPF qui n'ont pas été évalués au cours de l'inspection doivent être clairement mis en évidence.

Liste des documents examinés lors de l'inspection

- [Liste des modes opératoires normalisés et autres documents] (*y compris le nom, le numéro et la version du mode opératoire normalisé ou du document*)

Contrôle de la qualité

- [Description of the manufacturing activities done at the facility, including the actual production activities observed during the inspection]

Quality Control

- [Description des activités de contrôle de la qualité, y compris la microbiologie, la technologie disponible, l'externalisation et l'application des systèmes de qualité des laboratoires et des bonnes pratiques de laboratoire.]

Partie 3 : Observations

Liste des abréviations

7. BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
8. POS : Procédures Opérationnelles Standard
9. OMS : Organisation Mondiale de la Santé
10. CVC : Chauffage, Ventilation et Climatisation
11. SRT : Série de Rapports Techniques)
12. EPI : Eau Pour Injection

Définitions

Pour les observations, les numéros de référence indiqués ci-dessous dans la colonne de droite renvoient aux clauses pertinentes des bonnes pratiques de fabrication de l'OMS détaillées dans la série de rapports techniques de l'OMS 986, 2014.

Les observations sont classées dans les catégories “critique”, “majeure”, “autre (mineure)” et selon les fonctions liées à la fabrication, comme le prévoit la norme SRT986 de l’OMS.

4. **Observation critique** : Une observation qui a entraîné ou peut entraîner un risque important de production de produits nocifs pour l'utilisateur.
5. **Observation majeure** : Une observation non critique qui :
 - a produit ou peut produire un produit qui n'est pas conforme à ses spécifications ; et/ou
 - indique un écart important par rapport au guide des BPF ; et/ou
 - indique un manquement à l'obligation de mettre en œuvre des procédures satisfaisantes pour la libération des lots ; et/ou
 - indique que la personne responsable de l'AQ/CQ n'a pas rempli ses fonctions ; et/ou
 - se compose de plusieurs autres déficiences, dont aucune n'est majeure en soi, mais qui, ensemble, peuvent représenter une déficience majeure et doivent être expliquées et signalées comme telles.
6. **Autre observation** : Une observation qui ne peut être classée comme critique ou majeure, mais qui indique un écart par rapport aux bonnes pratiques de fabrication. Une déficience peut être classée comme “autre” soit parce qu'elle est jugée mineure, soit parce que les informations sont insuffisantes pour la classer comme majeure ou critique.

NR	Observations	Réf
	Critique	
	Aucun	
	Principale	
	Autres	

Partie 4: Conclusion

Sur la base des domaines inspectés, du personnel interrogé et des documents examinés, et compte tenu des constatations faites au cours de l'inspection, qui comprennent les observations énumérées dans le rapport d'inspection, une décision sur la conformité de **[nom et adresse de l'entreprise]** aux directives de l'initiative HRMA pour la fabrication de [champ d'application, par exemple la forme de dosage solide orale] **sera prise après que la réponse du fabricant aux observations aura été évaluée.**

Le fabricant est tenu de répondre aux **observations du rapport final en** fournissant pour chacune d'elles une description de l'action corrective mise en œuvre ou prévue, ainsi que la date d'achèvement prévue.

(inspecteur principal)

Date _____

Liste des autres inspecteurs/personnel d'accompagnement

No.Sr	Nom	Institution	Rôle dans l'inspection

ANNEXE II : MODÈLE DE RAPPORT FINAL D'INSPECTION BPF

(OMS SRT 996 Annexe4 - Modèle de rapport d'inspection des BPF)

ANNEXE 1 : MODÈLE DE RAPPORT FINAL D'INSPECTION**PROGRAMME D'INSPECTION BPF DE l'initiative HRMA**

RAPPORT PROVISOIRE D'INSPECTION BPF SUR FABRICANT DE PRODUITS
PHARMACEUTIQUES :

[NOM DE L'ENTREPRISE, ADRESSE ABRÉGÉE]

Partie 1 : Informations générales

Nom de l'entreprise audité	
Adresse physique	
Résumé des principales activités réalisées	
Champ d'application de l'inspection	
Objet de l'inspection	
Personne(s) de contact	
Assurance qualité	
Inspecteurs	
Personnel ayant participé à la réunion d'ouverture	
Date de l'inspection	

[EN BAS DE PAGE] : *Rapport d'inspection provisoire des BPF, [nom de l'entreprise et dates d'inspection]*

Page x de y

Liste des abréviations

1. BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
2. POS : Procédures Opérationnelles Standard
3. OMS : Organisation Mondiale de la Santé
4. CVC : Chauffage, Ventilation et Climatisation
5. SRT : Technical Report Series (Série de rapports techniques)
6. EPI : Eau Pour Injection

Définitions

Pour les observations, les numéros de référence indiqués ci-dessous dans la colonne de droite renvoient aux clauses pertinentes des bonnes pratiques de fabrication de l'OMS détaillées dans la série de rapports techniques de l'OMS 986, 2014.

Les observations sont classées dans les catégories "critique", "majeure", "autre (mineure)" et selon les fonctions liées à la fabrication, comme le prévoit la norme SRT986 de l'OMS.

1. **Observation critique** : Une observation qui a entraîné ou peut entraîner un risque important de production de produits nocifs pour l'utilisateur.
2. **Observation majeure** : Une observation non critique qui :
 - a produit ou peut produire un produit qui n'est pas conforme à ses spécifications ; et/ou
 - indique un écart important par rapport au guide des BPF ; et/ou
 - indique un manquement à l'obligation de mettre en œuvre des procédures satisfaisantes pour la libération des lots ; et/ou
 - indique que la personne responsable de l'AQ/CQ n'a pas rempli ses fonctions ; et/ou
 - se compose de plusieurs autres déficiences, dont aucune n'est majeure en soi, mais qui, ensemble, peuvent représenter une déficience majeure et doivent être expliquées et signalées comme telles.
3. **Autre observation** : Une observation qui ne peut être classée comme critique ou majeure mais qui indique un écart par rapport aux bonnes pratiques de fabrication. Une déficience peut être classée comme "autre" soit parce qu'elle est jugée mineure, soit parce que les informations sont insuffisantes pour la classer comme majeure ou critique.

Partie 2 : Résumé

Le site de fabrication de [Nom de l'entreprise] est situé à [Adresse de l'entreprise] et a été inspecté par l'équipe d'inspection de l'initiative HRMA le [dates d'inspection].

[autres faits, par exemple : présentation de l'entreprise, champ d'application de l'inspection, y compris les produits considérés, et brève description du processus d'inspection, c'est-à-dire des principaux événements tels que la réunion d'ouverture, etc.]

L'inspection a été menée en référence et conformément à l'assurance qualité des produits pharmaceutiques ainsi qu'aux bonnes pratiques de fabrication de l'OMS décrites dans la **série de rapports techniques de l'OMS 986 de 2014-Annexe 2 et d'autres publications de l'OMS sur les BPF. (ou leurs publications actuelles)**

Domaines inspectés

Des résumés détaillés des systèmes de BPF et des équipements inspectés doivent être fournis, en citant les références applicables des documents examinés au cours de l'inspection. Les systèmes de BPF qui n'ont pas été évalués au cours de l'inspection doivent être clairement mis en évidence.

Liste des documents examinés lors de l'inspection

- [Liste des modes opératoires normalisés et autres documents] (**y compris le nom, le numéro et la version du mode opératoire normalisé ou du document**)

Activités de production

- [Description des activités de fabrication effectuées dans l'installation, y compris les activités de production réelles observées pendant l'inspection].

Contrôle de la qualité

- [Description des activités de contrôle de la qualité, y compris la microbiologie, la technologie disponible, l'externalisation et l'application des systèmes de qualité des laboratoires et des bonnes pratiques de laboratoire.]

Partie 3: Observations

NR	Observations	Référence aux BPF de l'OMS
	Critique	
	Principale	
	Autres	

Partie 4: Conclusion

Sur la base des Domaines inspectés, du personnel interrogé et des documents examinés, et compte tenu des constatations faites au cours de l'inspection, qui comprennent les observations énumérées dans le rapport d'inspection, une décision sur la conformité de **[nom et adresse de l'entreprise]** aux directives de l'OMS pour la fabrication de [champ d'application, par exemple la forme de dosage solide orale] **sera prise après l'évaluation de la réponse du fabricant aux observations.**

Le fabricant est tenu de répondre aux **observations du présent rapport final en** fournissant, pour chacune d'entre elles, une description de l'action corrective mise en œuvre ou prévue, ainsi que la date d'achèvement prévue.

(Inspecteur principal)

Date _____

Liste des autres inspecteurs/personnel d'accompagnement

No.Sr	Nom	Institution/Pays	Rôle dans l'inspection

ANNEXE III : FORMAT D'ACTION CORRECTIVE ET D'ACTION PRÉVENTIVE (CAPA)

Logo de l'initiative HRMA	RAPPORT DE CONFORMITÉ	Fabricant : Adresse : Dates de l'audit : Auditeurs : Norme d'audit : DIRECTIVES DE L'OMS EN MATIÈRE DE BPF Date de réponse :
---------------------------	-----------------------	--

Logo de l'initiative HRMA	RAPPORT DE CONFORMITÉ ¹
---------------------------	------------------------------------

Déficiência critique	Réponse du fabricant	Date d'achèvement proposée	Commentaires de l'auditeur	Réponse acceptée O / N
Aucune n'a été trouvée lors de l'audit	Corrections des exemples observés : La cause première identifiée : Action(s) corrective(s) et préventive(s) pour la cause première : Preuves objectives fournies :			

¹ **Notes explicatives:** Le demandeur doit répondre à toutes les observations, selon les classifications respectives attribuées par les auditeurs, en notant que l'analyse des causes profondes n'est pas une exigence (mais peut être incluse) pour les observations classées dans la catégorie "Autres". Les réponses doivent être soumises dans les 60 jours suivant la réception du rapport d'inspection.

Déficiences majeures	Réponse du fabricant	Date d'achèvement proposée	Commentaires de l'auditeur	Réponse acceptée O / N
Aucune n'a été trouvée lors de l'audit	Corrections des exemples observés : La cause première identifiée : Action(s) corrective(s) et préventive(s) pour la cause première : Preuves objectives fournies :			
Déficiences majeures	Réponse du fabricant Note : pour les autres déficiences, il n'est pas nécessaire de fournir des preuves objectives.	Date d'achèvement proposée	Commentaires de l'auditeur	Réponse acceptée O / N
	Corrections:			
	Corrections:			

Signature: _____

Date: _____

ANNEXE IV : LETTRE DE CLÔTURE DE L'INSPECTION

1. Dans les pays qui ont ratifié le traité AAM, la décision relative au BPF de l'initiative HRMA est adoptée par ces États membres.
2. Pour les pays qui n'ont pas ratifié le traité AAM, la décision doit suivre le processus réglementaire national ou peut adopter la décision de l'initiative HRMA sur les BPF s'ils le souhaitent.

POS pour la Détermination du Statut de Conformité aux BPF



1. Politique

- Des registres précis de toutes les inspections doivent être tenus, y compris toutes les communications avec l'entreprise concernant chaque inspection.
- L'uniformité et la cohérence de l'approche sont nécessaires pour renforcer la confiance dans l'initiative et pour garantir que les écarts dans les résultats des inspections sont uniquement dus au système de qualité de l'entreprise et non à des problèmes opérationnels dans le cadre de l'initiative de partage du travail.
- Le rapport d'inspection doit fournir un compte rendu factuel et objectif de l'inspection, qui comprend ce qui a été fait, les résultats de l'inspection pour chaque activité inspectée et une conclusion applicable au moment de la rédaction du rapport.
- Les rapports d'inspection doivent être rédigés à la 3ème personne, au style passif et au passé.

2. Champ D'application

Cette procédure s'applique à la détermination DU STATUT DE CONFORMITÉ d'un site par les inspecteurs des BPF dans le cadre de la collaboration avec l'initiative HRMA.

3. Objectif

L'objectif de cette POS est de décrire la procédure de rédaction et de suivi des rapports d'inspection BPF pour toutes les inspections de l'initiative HRMA.

4. Définitions

- i. Coordinateur des inspections de l'initiative HRMA : membre du secrétariat de l'initiative HRMA chargé de la coordination des inspections continentales et des activités d'inspection.
- ii. HRMA - Harmonisation de la réglementation des médicaments en Afrique. Ce terme est remplacé par celui d'Agence africaine des médicaments dès que celle-ci sera opérationnelle.
- iii. Comité technique des BPF de l'initiative HRMA - une équipe d'experts en BPF sélectionnés dans toutes les communautés économiques régionales (CER) de l'Union africaine. Ils fournissent une évaluation technique du travail et des documents utilisés par l'inspection des BPF de l'initiative HRMA.

5. Responsabilité

- i. Tous les inspecteurs - en suivant la procédure de documentation de chaque inspection BPF
- ii. Coordinateur des inspections BPF de l'initiative HRMA - veiller à ce que la procédure soit respectée à chaque fois et à ce que tous les rapports et CAPA soient conservés et archivés de manière appropriée.
- iii. Inspecteur principal - documentation précise de l'inspection qu'il a dirigée
- iv. BPF CT - participation active et contribution à l'examen du rapport d'inspection final et des CAPA, débouchant sur une recommandation appropriée.

6. Procédure

S'il est vrai qu'il est impossible d'englober toutes les situations susceptibles de générer un risque, les principes suivants doivent être pris en considération :

- 7.1 La classification des observations est basée sur le niveau de risque évalué, le nombre d'occurrences et peut varier en fonction de la nature des produits fabriqués.
- 7.2 Une déficience qui a été signalée lors d'une inspection précédente et qui n'a pas été corrigée peut faire l'objet d'une classification d'observation plus élevée en fonction du risque pour le patient.
- 7.3 Les manquements mineurs ponctuels ou les problèmes moins importants ne font pas l'objet d'un rapport formel, mais sont portés à l'attention du fabricant au cours de l'inspection.
- 7.4 Toutes les déficiences constatées lors des inspections des BPF sont classées à l'aide de l'annexe II.
- 7.5 Après classification des observations relatives aux BPF, une conclusion finale de l'inspection est tirée à l'aide de la règle de décision ci-dessous et en tenant compte de l'étape 7.1 :

Scénarios tabulés de détermination de la conformité

	Scénario	Conclusion de l'inspection
1	Seulement autres/observations mineures	Niveau acceptable de BPF soumis à un mécanisme d'examen par les pairs de l'initiative HRMA CAPA à soumettre
2	Autres et quelques (< 6) déficiences majeures :	Décision sur le niveau de conformité à prendre après réception et évaluation des CAPA CAPA ± Réinspection
3	Toute déficience critique ou plusieurs (≥ 6) déficiences majeures	Niveau inacceptable de conformité aux BPF <i>En fonction de l'observation critique, une décision réglementaire sur place peut devoir être prise en consultation avec le coordinateur des inspections et le CT BPF s'il existe un risque immédiat et urgent pour la santé publique.</i> CAPA ± Réinspection

7.6 Documents

7.7 Rapport d'inspection final

8. Références

8.1 Série de Rapports Techniques de l'OMS (SRT), n° 996, annexe 4.

9. Annexes

9.1 Guide de classification des déficiences

9.2 Organigramme

10. Historique et Autorisation

Version du POS	Date d'approbation	Raison du changement	Autorisé par
00		Nouvelle POS	

Annexe 1 : Guide de classification des déficiences

**La liste n'est pas exhaustive et la classification peut être modifiée en fonction du type de produit, des données disponibles sur l'installation et de l'évaluation des risques liés à la qualité du scénario.*

1. Locaux

a. Risque 1 (Critique) Observations

- 10.1 Pas de système de filtration de l'air
- 10.2 Dysfonctionnement généralisé du ou des systèmes de ventilation - Contamination évidente.
- 10.3 Séparation inadéquate des zones de fabrication ou d'essai des autres zones de fabrication pour les produits à haut risque tels que les médicaments hautement sensibilisants, les produits biologiques, les hormones, les médicaments cytotoxiques ou les médicaments hautement actifs.
- 10.4 La conception des locaux ne permet pas une circulation unidirectionnelle du matériel et du personnel, avec un risque avéré de contamination croisée.

b. Risque 2 (majeur) Observations

- i. Dysfonctionnement du système de ventilation pouvant entraîner une éventuelle contamination croisée localisée ou occasionnelle.
- ii. L'entretien et les vérifications périodiques, tels que le remplacement du filtre à air et la surveillance des différences de pression, n'ont pas été effectués.
- iii. Les accessoires (vapeur, air, azote, dépoussiérage, etc.) ne sont pas pris en compte.
- iv. Les systèmes de chauffage, de ventilation et de climatisation (CVC) et les systèmes d'eau purifiée ne sont pas qualifiés.
- v. La température et l'humidité ne sont pas contrôlées ou surveillées lorsque cela est nécessaire (par exemple, le stockage n'est pas conforme aux exigences en matière d'étiquetage).
- vi. Dommages (trous, fissures ou peinture écaillée) aux murs/plafonds immédiatement adjacents

ou au-dessus des zones de fabrication ou des équipements où le produit est exposé.

- vii. Surfaces non nettoyables créées par des tuyaux, des accessoires ou des conduits situés directement au-dessus des produits ou de l'équipement de fabrication.
- viii. Surfaces finies (sols, murs et plafonds) qui ne permettent pas un nettoyage efficace.
- ix. Finition poreuse non étanche dans les zones de fabrication présentant des signes de contamination (moisissures, poudres provenant de productions antérieures, etc.)
- x. Un espace de fabrication insuffisant qui pourrait conduire à des mélanges.
- xi. Quarantaine physique et électronique accessible au personnel non autorisé/zone de quarantaine physique mal signalée et/ou non respectée lors de son utilisation.
- xii. Pas de zone séparée/précautions insuffisantes pour éviter la contamination ou la contamination croisée lors de l'échantillonnage des matières premières.

c. Risque 3 (autres) Observations

- i. Portes donnant directement accès à l'extérieur depuis les zones de fabrication et d'emballage utilisées par le personnel.
- ii. Drains de sol non grillagés/non piégés.
- iii. Les prises pour les liquides et les gaz ne sont pas identifiées.
- iv. Dommages sur des surfaces qui ne sont pas directement adjacentes ou au-dessus des produits exposés.
- v. Activités non productives réalisées dans les zones de production.
- vi. Des installations inadéquates pour se reposer, se changer, se laver et aller aux toilettes.

2. Équipement

a. Risque 1 (critique) Observations

i. les équipements utilisés pour des opérations complexes de fabrication de produits critiques ne sont pas qualifiés et présentent des signes de dysfonctionnement ou d'absence de surveillance appropriée.

b. Risque 2 (majeur) Observations

- i. L'équipement ne fonctionne pas conformément à ses spécifications.
- ii. Les équipements utilisés lors des étapes critiques de la fabrication, de l'emballage/étiquetage et du contrôle, y compris les systèmes informatisés, ne sont pas qualifiés.
- iii. Réservoirs pour la fabrication de liquides et d'onguents non équipés d'un dispositif de fermeture sanitaire.
- iv. L'équipement stocké n'est pas protégé contre la contamination.
- v. Équipement inapproprié pour la production : surfaces poreuses et non nettoyables/matériel qui laisse échapper des particules.
- vi. Preuve de la contamination des produits par des matières étrangères telles que la graisse, l'huile, la rouille et les particules provenant de l'équipement.
- vii. Pas de couvertures pour les réservoirs, les trémies ou les équipements de fabrication similaires.
- viii. Aucune précaution inadéquate n'est prise lorsque des équipements tels qu'un four ou un autoclave contiennent plus d'un produit (possibilité de contamination croisée ou de mélange).
- ix. L'emplacement de l'équipement n'empêche pas la contamination croisée ou les mélanges possibles pour les opérations effectuées dans la zone commune.
- x. Le système d'eau purifiée n'est pas entretenu ou exploité de manière à fournir une eau de qualité adéquate.
- xi. Joints non étanches ayant un impact potentiel sur la qualité du produit.
- xii. Pas de programme d'étalonnage pour les équipements automatiques, mécaniques, électroniques ou de mesure/aucun registre n'est tenu.

xiii. Pas de programme de maintenance préventive pour les équipements majeurs/aucun registre n'est tenu.

xiv. Pas de registre d'utilisation des équipements.

c. Risque 3 (autres) Observations

- i. Distance insuffisante entre l'équipement et les murs pour permettre le nettoyage.
- ii. La base de l'équipement immobilier n'est pas correctement scellée aux points de contact.
- iii. Utilisation de moyens ou de dispositifs temporaires pour la réparation.
- iv. Les équipements défectueux ou inutilisés n'ont pas été enlevés ou étiquetés de manière appropriée.
- v. Les équipements mineurs utilisés pour des produits non critiques ne sont pas qualifiés.

3. Personnel

a. Risque 1 (critique) Observations

- i. La personne chargée du contrôle de la qualité (CQ) ou de la production pour un fabricant de produits critiques/à haut risque n'est pas titulaire d'un diplôme universitaire dans un domaine scientifique lié au travail effectué et ne possède pas une expérience pratique suffisante dans son domaine de responsabilité.

b. Risque 2 (majeur) Observations

- i. Le responsable du contrôle de la qualité ou de la production d'un fabricant, d'un emballeur-étiqueteur, d'un importateur, d'un distributeur ou d'un testeur n'est pas titulaire d'un diplôme universitaire dans un domaine scientifique en rapport avec le travail qu'il effectue.
- ii. Le responsable du contrôle de la qualité ou de la production d'un fabricant, d'un emballeur-étiqueteur, d'un importateur, d'un distributeur ou d'un testeur ne dispose pas d'une expérience pratique suffisante dans son domaine de responsabilité.
- iii. La personne chargée du contrôle qualité chez un grossiste ou un étiqueteur secondaire n'est pas qualifiée en raison de sa formation universitaire et de son expérience.

- iv. Délégation des responsabilités en matière de contrôle de la qualité ou de production à des personnes insuffisamment qualifiées.
- v. Insuffisance de personnel pour les opérations de contrôle qualité ou de production, d'où une forte probabilité d'erreur.
- vi. Formation insuffisante du personnel impliqué dans la production et le contrôle de la qualité, entraînant des écarts par rapport aux BPF.

c. Risque 3 (autres) Observations

- i. Des dossiers de formation inadéquats.
- ii. Programme de formation écrit insuffisant

4. Assainissement

a. Risque 1 (critique) Observations

- i. Preuve d'une accumulation généralisée de résidus/matières étrangères indiquant un nettoyage inadéquat.
- ii. Preuve d'infestation grossière.

b. Risque 2 (majeur) Observations

- i. Le programme d'assainissement n'est pas écrit, mais les locaux sont dans un état de propreté acceptable.
- ii. Pas de procédures opératoires normalisées (POS) pour la surveillance microbienne/environnementale, pas de limites d'action pour les zones où sont fabriqués des produits non stériles sensibles.
- iii. Procédures de nettoyage des équipements de production non validées (y compris les méthodes d'analyse).
- iv. Exigences sanitaires écrites et/ou programme d'hygiène inadéquats.
- v. Les exigences en matière de santé et/ou le programme d'hygiène ne sont pas correctement mis en œuvre ou respectés.

c. Risque 3 (autres) Observations

- i. Procédure d'assainissement écrite incomplète.
- ii. Mise en œuvre incomplète du programme

d'assainissement écrit.

5. Analyse des Matières Premières

a. Risque 1 (critique) Observations

- i. Preuve de la falsification ou de la déformation des résultats d'analyse.
- ii. Aucune preuve de test Certificat d'analyse (COA) disponible auprès du fournisseur/synthétiseur et aucun test n'a été effectué.

b. Risque 2 (majeur) Observations

- i. Programme d'essais réduit en place sans certification adéquate des vendeurs/fournisseurs.
- ii. L'eau utilisée dans la formulation n'est pas de qualité acceptable.
- iii. Tests insuffisants des matières premières.
- iv. Spécifications incomplètes.
- v. Spécifications non approuvées par le CQ.
- vi. Méthodes d'essai non validées.
- vii. Utilisation de matières premières après la date de réanalyse sans réanalyse appropriée.
- viii. Utilisation de matières premières après la date de péremption.
- ix. Les lots multiples d'une même matière première, comprenant une réception, ne sont pas considérés comme distincts pour l'échantillonnage, les essais et la libération.
- x. Pas de POS pour les conditions de transport et de stockage.
- xi. La certification des courtiers ou des grossistes est autorisée en l'absence de documents appropriés.

c. Risque 3 (autres) Observations

- i. Lots identifiés pour des tests de confirmation utilisés en production sans l'approbation du CQ.
- ii. Validation incomplète des méthodes d'essai.

6. Contrôle de la Fabrication

a. Risque 1 (critique) Observations

- i. Pas de formule maîtresse écrite.
- ii. Formule-type ou document de lot de fabrication présentant des écarts importants ou des erreurs de calcul significatives.
- iii. Preuve de falsification ou de fausse déclaration des ordres de fabrication et d'emballage.

b. Risque 2 (majeur) Observations

- i. Formule maîtresse préparée/vérifiée par du personnel non qualifié.
- ii. Absence ou caractère incomplet des études/rapports de validation pour les procédés de fabrication critiques (absence d'évaluation/d'approbation).
- iii. Validation insuffisante des procédures de changement de format.
- iv. Modifications majeures non approuvées/non documentées par rapport aux documents de production principaux.
- v. Les écarts par rapport aux instructions pendant la production ne sont pas documentés et ne sont pas approuvés par le CQ.
- vi. Les écarts de rendement ou de réconciliation après la production n'ont pas fait l'objet d'une enquête.
- vii. L'autorisation de ligne entre la production de différents produits n'est pas couverte par les procédures opérationnelles standard et n'est pas documentée.
- viii. Pas de contrôles réguliers des appareils de mesure/absence de registres.
- ix. Absence d'identification correcte des matériaux en cours de fabrication et des salles de production, d'où une forte probabilité de mélanges.
- x. Étiquetage/stockage inadéquat des matériaux et produits rejetés, ce qui pourrait entraîner des confusions.
- xi. Dès réception, les médicaments en vrac et en cours de fabrication, les matières premières et le matériel

d'emballage ne sont pas mis en quarantaine jusqu'à ce qu'ils soient libérés par le CQ.

- xii. Les étiquettes ne sont pas correctement contrôlées.
- xiii. Le personnel de production qui utilise des médicaments en vrac ou en cours de fabrication, des matières premières et des matériaux d'emballage sans autorisation préalable du CQ.
- xiv. Étiquetage inadéquat/exact des médicaments en vrac/en cours de fabrication, des matières premières et du matériel d'emballage
- xv. La distribution des matières premières n'est pas effectuée par des personnes qualifiées, conformément à un mode opératoire normalisé.
- xvi. Formule Master incomplète ou présentant des inexactitudes dans les opérations de traitement.
- xvii. Les modifications de la taille des lots ne sont pas préparées/vérifiées par du personnel qualifié.
- xviii. Informations inexactes/incomplètes dans les documents relatifs aux lots de fabrication/conditionnement.
- xix. Bien que documentée, la combinaison de lots a été effectuée sans l'approbation du CQ/n'est pas couverte par la POS.
- xx. Pas de procédures écrites pour les opérations d'emballage.
- xxi. Les événements inhabituels survenus pendant l'emballage n'ont pas été examinés par le personnel qualifié.
- xxii. Contrôle inadéquat des matériaux d'emballage imprimés codés et non codés (y compris le stockage, la distribution, l'impression et l'élimination).
- xxiii. Manipulation inadéquate des matériaux d'emballage périmés ou obsolètes.
- xxiv. Programme d'auto-inspection inexistant ou inadéquat/le programme ne tient pas compte de toutes les sections applicables des BPF/les registres sont incomplets ou ne sont pas tenus à jour.
- xxv. Opérations de fabrication, d'emballage/étiquetage et d'essai effectuées dans un site ne disposant pas d'une licence de fabrication valide.

xxvi. Aucun accord entre l'entrepreneur, l'importateur et le distributeur ne couvre les opérations de fabrication et d'emballage/étiquetage.

xxvii. Rappel :

- i. Absence de procédure de rappel combinée à des pratiques de distribution qui ne permettraient pas un rappel adéquat (registres de distribution non disponibles ou non conservés).
- ii. Des pratiques de quarantaine et d'élimination inadéquates qui permettraient de remettre en vente des unités rappelées/rejetées.

c. Risque 3 (autres) Observations

- i. Procédures opérationnelles normalisées incomplètes pour la manipulation des matériaux et des produits.
- ii. L'accès aux zones de production n'est pas limité au personnel autorisé.
- iii. Contrôles inadéquats des matériaux entrants.
- iv. Procédures écrites incomplètes pour les opérations d'emballage.
- v. Procédure de rappel incomplète.
- vi. Absence d'accord entre le grossiste, l'importateur et le distributeur concernant le rappel d'un médicament lorsque l'importateur ou le distributeur assume les responsabilités du grossiste en matière de rappel.
- vii. Examen annuel de la qualité des produits incomplet ou inexact.

7. Service de Contrôle de la Qualité

a. Risque 1 (critique) Observations

- i. Aucune personne responsable du contrôle de qualité n'est disponible dans les locaux.
- ii. Le service de contrôle de la qualité n'est pas une unité distincte et indépendante, dépourvue d'un réel pouvoir de décision, et il est prouvé que les décisions du service de contrôle de la qualité sont souvent annulées par le service de production ou la direction.

b. Risque 2 (majeur) Observations

- i. L'inadéquation des installations, du personnel et du matériel d'essai.
- ii. Pas d'autorité pour pénétrer dans les zones de production.
- iii. Aucune procédure normalisée approuvée et disponible pour l'échantillonnage, l'inspection et l'essai des matériaux.
- iv. Produits mis en vente sans l'approbation du service de contrôle de la qualité.
- v. Produits mis en vente par le CQ sans vérification appropriée des documents de fabrication et d'emballage.
- vi. Documents de production principaux non conformes à l'autorisation de mise sur le marché.
- vii. Les résultats d'essais non conformes aux spécifications, les déviations et les conformités limites ne sont pas correctement examinés et documentés, conformément à un mode opératoire normalisé.
- viii. Matière première/matériel d'emballage utilisé dans la production sans l'approbation préalable du CQ.
- ix. Retraitement/travail effectué sans l'approbation préalable du service de contrôle de la qualité.
- x. Absence ou inadéquation du système de traitement des plaintes.
- xi. Les marchandises retournées sont mises en vente sans avoir été évaluées et/ou approuvées par le service du contrôle qualité.
- xii. Les POS couvrant les opérations susceptibles d'affecter la qualité d'un produit, telles que le transport, le stockage, etc., ne sont pas approuvées par le service de contrôle de la qualité et ne sont pas mises en œuvre.
- xiii. Les preuves démontrant que les conditions de stockage et de transport sont appropriées sont insuffisantes.
- xiv. Absence ou insuffisance du système de contrôle des modifications.
- xv. Pour les laboratoires d'essai (internes ou sous contrat), les systèmes et les contrôles mis en

place pour la qualification, le fonctionnement, l'étalonnage et la maintenance des équipements, des normes, des solutions et la tenue des registres ne garantissent pas que les résultats et les conclusions générés soient exacts, précis et fiables.

xvi. Produits testés dans un site ne disposant pas d'une licence ou d'un certificat BPF valide.

xvii. Les tests de stérilité ne sont pas effectués dans un environnement de classe A avec un arrière-plan de classe B ou dans un isolateur de classe A avec un arrière-plan approprié et un accès limité au personnel non essentiel.

c. Risque 3 (autres) Observations

- i. Absence d'accord entre le laboratoire contractuel et l'établissement couvrant les activités d'essai.
- ii. Les enquêtes sur les cas de non-conformité ne sont pas menées à bien dans les délais impartis.

8. Essais de Matériaux d'Emballage

a. Risque 2 (majeur) Observations

- i. Programme d'essais réduit en place sans certification adéquate des vendeurs/fournisseurs.
- ii. Absence ou insuffisance d'essais sur les matériaux d'emballage.
- iii. Spécifications inadéquates.
- iv. Spécifications non approuvées par le CQ.
- v. Aucun test d'identité n'est effectué par l'emballer/étiqueté après réception dans ses locaux.
- vi. Certification de courtiers ou de grossistes sans documentation appropriée.

b. Risque 3 (autres) Observations

- i. Procédures de transport et de stockage inadéquates.
- ii. Environnement inapproprié et/ou précautions prises pour éviter la contamination des matériaux d'emballage lors de l'échantillonnage.

9. Essais de Produits Finis

a. Risque 1 (critique) Observations

- i. Le produit fini n'a pas été testé par l'importateur/distributeur pour vérifier sa conformité aux spécifications applicables avant d'être mis en vente et il n'existe aucune preuve que les produits ont été testés par le fabricant.
- ii. Preuve de falsification ou de fausse déclaration des résultats des tests / falsification de l'ACO.

b. Risque 2 (majeur) Observations

- i. Produits non conformes mis en vente.
- ii. Spécifications incomplètes/insuffisantes.
- iii. Les spécifications du produit fini n'ont pas été approuvées par le CQ.
- iv. Tests incomplets.
- v. Pas de test d'identité à la réception sur le site et/ou pas de test de confirmation complet périodique.
- vi. Absence ou insuffisance de validation des méthodes d'essai.
- vii. Pas de POS pour les conditions de transport et de stockage.
- viii. L'utilisation de principes d'identification uniques ne répond pas aux options acceptables.

c. Risque 3 (autres) Observations

- i. Transfert de méthode inadéquat pour une méthode analytique validée.
- ii. Le rapport de validation de la méthode ne précise pas la révision de la méthode analytique utilisée au moment de la validation.

10. Documents

a. Risque 1 (critique) Observations

- i. Preuve de falsification ou de fausse déclaration dans les dossiers.

b. Risque 2 (majeur) Observations

- i. Absence de documents de production principaux ou documents incomplets.

- ii. La documentation des fournisseurs n'est pas disponible en temps voulu.
- iii. Absence de registres de vente ou registres incomplets.
- iv. Absence de registre ou registre incomplet des plaintes reçues concernant la qualité d'un médicament.

c. Risque 3 (autres) Observations

- i. Plans et spécifications incomplets pour les bâtiments de production
- ii. Durée de conservation insuffisante des preuves et des enregistrements à conserver.
- iii. Pas d'organigramme.
- iv. Registres incomplets pour le programme d'assainissement.

11. Échantillons

a. Risque 2 (majeur) Observations

- i. Les échantillons conservés ne le sont pas pour les produits finis.
- ii. Non-présentation d'échantillons conservés lorsque d'autres possibilités de conservation des échantillons ont été accordées.

b. Risque 3 (autres) Observations

- i. Les échantillons de matières premières ne sont pas disponibles.
- ii. Quantité insuffisante pour les produits finis ou les ingrédients pharmaceutiques actifs (API).
- iii. Conditions de stockage inadéquates.

12. Stabilité

a. Risque 1 (critique) Observations

- i. Aucune donnée disponible pour établir la durée de conservation des produits.
- ii. Preuve de la falsification ou de la présentation erronée des données de stabilité/de la falsification de l'ACO.

b. Risque 2 (majeur) Observations

- i. Nombre de lots insuffisant pour établir la durée de conservation.
- ii. Données insuffisantes pour établir la durée de conservation.
- iii. Aucune action n'est entreprise lorsque les données montrent que les produits ne répondent pas à leurs spécifications avant la date de péremption.
- iv. Absence ou inadéquation du programme de stabilité continue.
- v. Aucune étude de stabilité relative à des changements dans la fabrication (formulation)/le matériel d'emballage.
- vi. Méthodes d'essai non validées.
- vii. Aucune considération n'est accordée à l'inscription des scénarios les plus défavorables (par exemple, les lots retravaillés/retraités).
- viii. Conditions de stockage inappropriées pour les échantillons de stabilité.

c. Risque 3 (autres) Observations

- i. Le contrôle de stabilité n'a pas été effectué dans les délais prévus par le programme écrit.
- ii. L'examen des données de stabilité n'a pas été effectué en temps utile.

13. Produits Stériles

a. Risque 1 (critique) Observations

- i. Absence ou insuffisance de validation des cycles de stérilisation critiques.
- ii. Les systèmes d'eau pour injection (EPI) ne sont pas validés et présentent des problèmes tels que des numérations microbiennes/endotoxines non conformes aux spécifications.
- iii. Aucun remplissage médiatique n'a été effectué pour démontrer la validité des opérations de remplissage aseptique.
- iv. Aucun contrôle environnemental/aucune surveillance des micro-organismes viables pendant le remplissage pour les produits conditionnés de

manière aseptique.

- v. Les opérations de remplissage aseptique se sont poursuivies après l'obtention de résultats insatisfaisants.
- vi. Lots échouant au premier test de stérilité et mis en vente sur la base d'un second test sans enquête appropriée.
- vii. Conditions environnementales inadéquates pour les opérations aseptiques.
- viii. Absence de test d'étanchéité pour les ampoules

b. Risque 2 (majeur) Observations

- i. Les produits à base aqueuse ne sont pas soumis à la stérilisation terminale à la vapeur sans justification ou approbation appropriée dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché.
- ii. Classification inadéquate des locaux pour les opérations de traitement/remplissage.
- iii. Suites de fabrication aseptique sous pression négative par rapport aux zones propres (C-D). Zones propres (C-D) sous pression négative par rapport aux zones non classifiées.
- iv. Nombre insuffisant d'échantillons prélevés pour la surveillance de l'environnement/méthodes d'échantillonnage inadéquates.
- v. Contrôles environnementaux insuffisants / Surveillance insuffisante des micro-organismes viables pendant le remplissage pour les produits conditionnés de manière aseptique.
- vi. Locaux et équipements non conçus ou non entretenus pour minimiser la contamination/génération de particules.
- vii. Entretien insuffisant des systèmes d'eau purifiée et de EPI.
- viii. Revalidation inadéquate des systèmes d'eau purifiée et des systèmes EPI après maintenance, mise à niveau, tendances hors normes.
- ix. Formation inadéquate du personnel.
- x. Personnel impliqué dans le remplissage aseptique avant la réalisation d'un remplissage de milieu réussi.
- xi. Pratiques inadéquates en matière d'habillement pour les zones propres et aseptiques.
- xii. Programme d'assainissement / désinfection inadéquat.
- xiii. Pratiques/précautions inadéquates pour minimiser la contamination ou éviter les mélanges.
- xiv. Délai non validé entre le nettoyage, la stérilisation et l'utilisation des composants, conteneurs et équipements.
- xv. Aucune prise en compte de la charge biologique avant la stérilisation.
- xvi. Délai non validé entre le début de la fabrication et la stérilisation ou la filtration.
- xvii. Programme inadéquat pour le remplissage des médias.
- xviii. La capacité des milieux à cultiver un large spectre de micro-organismes n'est pas démontrée.
- xix. Interprétation erronée des résultats pour le remplissage des médias.
- xx. Les échantillons destinés aux tests de stérilité sont en nombre insuffisant ou ne sont pas représentatifs de l'ensemble de la production.
- xxi. Chaque charge de stérilisateur n'est pas considérée comme un lot distinct pour les tests de stérilité.
- xxii. L'eau purifiée n'est pas utilisée comme eau d'alimentation du système EPI et du générateur de vapeur propre.
- xxiii. Programme d'essais inadéquat pour le EPI.
- xxiv. Le EPI utilisé pour le rinçage final des conteneurs et des composants utilisés pour les médicaments parentéraux n'est pas testé pour les endotoxines lorsque ces conteneurs et composants ne sont pas dépyrogénés par la suite.
- xxv. Environnement/contrôles inappropriés pour le sertissage après un remplissage aseptique.
- xxvi. Inspection inadéquate des particules et des défauts.
- xxvii. Gaz utilisés pour purger les solutions ou les

produits de couverture qui ne sont pas passés par un filtre de stérilisation.

xxviii. Tests d'intégrité inadéquats des filtres de stérilisation ou d'aération.

c. Risque 3 (autres) Observations

- i. La vapeur utilisée pour la stérilisation n'est pas contrôlée pour garantir une qualité adéquate.
- ii. Contrôle inadéquat du nombre maximal de personnes présentes dans les zones propres et aseptiques.

POS pour l'Examen des CAPA et la Clôture de l'Inspection BPF



1. Politique

- Le processus d'inspection doit se conclure par une décision concernant la conformité aux bonnes pratiques de fabrication, qui informe à son tour le processus d'enregistrement des produits pharmaceutiques.
- La clôture des inspections doit se faire sur la base du rapport d'inspection et/ou de l'évaluation de la réponse de l'entreprise au rapport d'inspection. Les inspections peuvent être clôturées si aucune action corrective et/ou préventive n'est requise.
- Les recommandations finales sont formulées lors de téléconférences auxquelles chaque personne de contact ou son représentant désigné doit participer.

2. Champ D'application

Cette procédure s'applique à toutes les inspections des fabricants de médicaments finis et des laboratoires de contrôle de qualité inspectés dans le cadre de la collaboration avec l'initiative HRMA.

3. Objectif

L'objectif de cette procédure standard est de s'assurer qu'une procédure normalisée est suivie par tous les inspecteurs lors de la clôture d'une inspection.

4. Définitions

- i. Coordinateur des inspections de l'initiative HRMA : membre du secrétariat chargé de la coordination des inspections continentales et des activités d'inspection.
- ii. HRMA - Harmonisation de la réglementation des médicaments en Afrique. Ce terme est remplacé par celui d'Agence africaine des médicaments dès que celle-ci sera opérationnelle.
- iii. Comité technique des BPF de l'initiative HRMA - une équipe d'experts en BPF sélectionnés dans toutes les communautés économiques régionales (CER) de l'Union africaine. Ils fournissent une évaluation technique du travail et des documents utilisés par l'inspection des BPF de l'initiative HRMA.

5. Responsabilité

- i. Inspecteurs, en particulier l'inspecteur principal

- évaluation de la réponse du site, des actions correctives et des actions de suivi.

- ii. Coordinateur des inspections de l'initiative HRMA - suivi des inspections et confirmation du statut de conformité aux BPF.

6. Procédure

a. Rapport de conformité / examen des actions correctives et préventives (CAPA)

- i. Après réception du rapport de conformité, l'inspecteur principal doit déterminer quel inspecteur va procéder à l'examen initial et remplir les sections pertinentes du modèle d'examen figurant à l'annexe 1. Il peut également charger chaque inspecteur d'effectuer un examen, puis évaluer et/ou intégrer les commentaires de l'examen.
- ii. Au cours de l'examen, il convient de se pencher sur chaque lacune, en recoupant la référence citée et la réponse du fabricant, ainsi que les preuves à l'appui.

Si vous estimez que la déficience en matière de BPF a été traitée de manière adéquate, indiquez-le dans la section des commentaires de l'inspecteur.

En cas d'insatisfaction, écrivez clairement les lacunes de la réponse du fabricant à la déficience dans les commentaires des inspecteurs.

Si des informations supplémentaires sont requises, l'inspecteur principal doit contacter l'entreprise en précisant ce qui est demandé ou la raison pour laquelle la réponse n'a pas été acceptée, et spécifier un délai approprié dans lequel les informations sont attendues.

- iii. Transmettre le rapport d'examen de conformité complété ainsi que les preuves à l'appui au CT BPF et/ou à l'ARN HRMA BPF.

dans les **30 jours** suivant la réception du CAPA.

- iv. Dans les **7 jours** suivant la diffusion du rapport, convoquer une réunion virtuelle des inspecteurs participants et des personnes focales BPF du CT BPF et/ou de l'ARN HRMA et discuter du rapport d'examen.

- v. prendre une décision finale sur la recommandation générale concernant l'inspection avec le consensus des co-inspecteurs et des personnes de contact.

Lorsque des informations complémentaires ont été demandées et sont attendues, la décision finale est reportée jusqu'à ce que les informations complémentaires aient été examinées.

Toute information supplémentaire doit être reçue dans le délai convenu et sera ensuite traitée de la même manière qu'une demande initiale en termes de délais.

- vi. Si l'entreprise n'a pas répondu au rapport d'inspection dans le délai imparti (aucune action corrective n'a été soumise), l'inspecteur principal doit contacter l'entreprise pour lui demander la réponse requise dans un délai de **14 jours**, avec copie au coordinateur des inspections et aux co-inspecteurs.
- vii. Si des observations préoccupantes majeures n'ont pas été traitées de manière satisfaisante ou si l'entreprise ne soumet pas les CAPA après le premier rappel, sans demande de prolongation, le site est considéré comme non conforme. Le coordinateur des inspections indique dans le formulaire de suivi la manière dont la recommandation a été formulée.
- viii. Le coordinateur des inspections doit documenter la recommandation finale et la lettre signée officiellement communiquées par courrier électronique au CT BPF.
- ix. Après avoir pris la décision finale et formulé une recommandation globale, l'inspecteur principal prépare la lettre de clôture de l'inspection conformément à l'annexe 2.

b. Conclusion de l'inspection et communication avec les demandeurs

- i. Sur la base de la position commune adoptée par le comité technique du BPF,
 - Les ARN qui ont ratifié le traité AAM adoptent la décision finale de conformité aux BPF de l'inspection de l'initiative HRMA.
 - Les ARN qui n'ont pas ratifié le traité AAM veillent à ce que les recommandations finales suivent la procédure normale au niveau national pour une décision finale de conformité aux BPF.
- ii. Les personnes focales de l'ARN doivent informer le coordinateur des inspections des BPF de l'initiative HRMA de la décision finale et de la date à laquelle elle a été prise.

7. Documents

- i. Rapport d'examen de conformité

8. Références

- i. POS HRMA-BPF-004 Rapport d'inspection
- ii. Série de rapports techniques de l'OMS (SRT), n° 986 de 2014

9. Annexes

- i. Annexe 1 : Rapport de contrôle de conformité
- ii. Annexe 2 : Lettre de clôture de l'inspection
- iii. Annexe 3 : Organigramme

10. Historique et Approbation

Version du POS	Date d'approbation	Raison du changement	Autorisé par
00		Nouvelle POS	

ANNEXE 1 : FORMAT DU RAPPORT DE CONFORMITÉ

HRMA	RAPPORT DE CONFORMITÉ	Fabricant : Adresse : Dates de l'audit : Auditeurs : Norme d'audit : DIRECTIVES DE L'OMS EN MATIÈRE DE BPF Date de réponse :
------	-----------------------	--

HRMA	RAPPORT DE CONFORMITÉ ¹
------	------------------------------------

Déficiência critique	Réponse du fabricant	Date d'achèvement proposée	Commentaires de l'auditeur	Réponse acceptée O / N
Aucun n'a été trouvé lors de l'audit	Corrections des exemples observés : La cause première identifiée : Action(s) corrective(s) et préventive(s) pour la cause première : Preuves objectives fournies :			

¹ **Notes explicatives:** Le demandeur doit répondre à toutes les observations, selon les classifications respectives attribuées par les auditeurs, en notant que l'analyse des causes profondes n'est pas une exigence (mais peut être incluse) pour les observations classées dans la catégorie "Autres". Les réponses doivent être soumises dans les 60 jours suivant la réception du rapport d'inspection.

Déficiences majeures	Réponse du fabricant	Date d'achèvement proposée	Commentaires de l'auditeur	Réponse acceptée O / N
Aucune n'a été trouvée lors de l'audit	Corrections des exemples observés : La cause première identifiée : Action(s) corrective(s) et préventive(s) pour la cause première : Preuves objectives fournies :			
Autres déficiences	Réponse du fabricant Note : pour les autres déficiences, il n'est pas nécessaire de fournir des preuves objectives.	Date d'achèvement proposée	Commentaires de l'auditeur	Réponse acceptée O / N
	Corrections:			
	Corrections:			

Signature: _____

Date: _____

ANNEXE 2 : LETTRE DE CLÔTURE DE L'INSPECTION

Tel :

Courriel :

Demandes de renseignements :

Référence :

Pharmacien/personne responsable :

Nom du site :

Adresse du site :

Tél :

Tél :

Courriel :

Cher [Pharmacien responsable/personne],

Objet : RÉOLUTION DE L'INITIATIVE HRMA CONCERNANT L'INSPECTION EFFECTUÉE À [NOM DU FABRICANT] - BÂTIMENT/UNITÉ/ATELIER/SUITE TEL QUE DÉCRIT DANS LE DOSSIER [NUMÉRO SMF] ÉDITION : [NUMÉRO D'ÉDITION SMF], DATE D'ENTRÉE EN VIGUEUR : [DATE D'ENTRÉE EN VIGUEUR SMF].

Le rapport d'inspection et vos réponses ultérieures pour l'inspection (à distance) de [nom du fabricant] situé à [adresse du site du fabricant] menée par l'équipe d'inspection de l'initiative HRMA représentée par [noms des inspecteurs], le [dates de l'inspection] pour vérifier la conformité avec les bonnes pratiques de fabrication (BPF) en vigueur.

Il est confirmé que l'inspection a porté uniquement sur les domaines suivants :

A l'issue de l'inspection, les résolutions suivantes ont été prises :

1. Statut des BPF

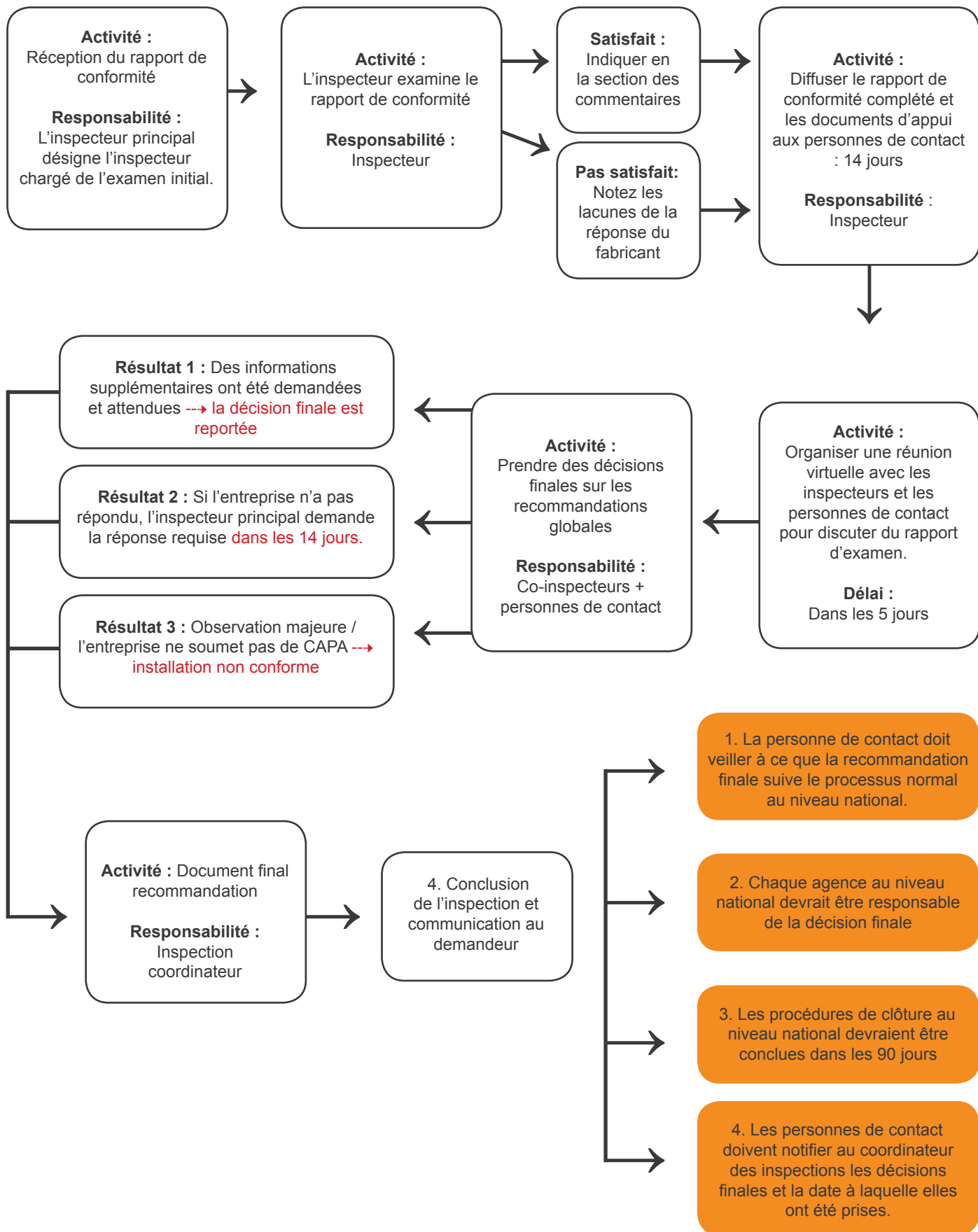
Sur la base des domaines inspectés, des personnes rencontrées et des documents examinés, et compte tenu des constatations et des lacunes énumérées dans le rapport d'inspection et des réponses de l'entreprise datées du [date de la réponse CAPA], il **a été constaté que** le fabricant, [nom du fabricant], **opérait à un niveau de conformité acceptable/non acceptable** avec les principes et les directives de l'initiative HRMA concernant les bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques/biologiques et médicaux.

2. Validité

La résolution reflète le statut du fabricant au moment de l'inspection. Une nouvelle inspection de l'installation sera effectuée **[insérer la période de validité]** mois après la date de la présente lettre, et les engagements pris dans les réponses de l'entreprise seront alors vérifiés.

Cette lettre ne constitue pas un certificat ou une licence de BPF. Les États membres de l'initiative HRMA peuvent toutefois décider de délivrer un certificat/une licence BPF sur la base de l'inspection effectuée et des résolutions prises. L'authenticité de cette lettre peut être vérifiée auprès de l'autorité émettrice ou du Comité technique BPF de l'initiative HRMA.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de mes sentiments distingués.



POS pour l'Examen Documentaire et la Validation des BPF



1. Politique

- i. Cette procédure a pour but de réduire les doubles emplois et d'assurer une utilisation efficace des ressources limitées en procédant, dans certains cas, à un examen documentaire des rapports d'inspection au lieu de procéder à des inspections sur place des BPF.
- ii. Au cours de l'examen documentaire, l'inspecteur désigné peut également demander des documents supplémentaires pour évaluer la conformité aux BPF.
- iii. L'approbation de l'examen documentaire est valable deux (2) ans, à condition que sa validité soit également synchronisée avec la validité du statut des BPF sur lequel l'approbation est basée et sans détection de pratiques susceptibles d'affecter la crédibilité du fabricant au cours de cette période.
- iv. En cas de détection de pratiques qui affectent la crédibilité des données soumises et des pratiques de fabrication, une inspection sur place est effectuée.

NB: la soumission d'informations falsifiées entraînera l'exclusion potentielle du fabricant de la liste noire des processus de l'initiative HRMA.

2. Champ D'application

- 2.1 Cette procédure s'applique aux fabricants de produits finis (y compris les produits pharmaceutiques, les produits biologiques, les vaccins, les fournitures médicales et les cerfs-volants) qui devraient être soumis à des inspections de l'initiative HRMA pour soutenir les enregistrements de produits dans le cadre de l'initiative de collaboration. Elle fournit des orientations sur l'examen théorique des rapports d'inspection et des documents connexes en lieu et place d'une inspection sur place de l'initiative HRMA.
- 2.2 La procédure s'applique aux établissements qui sont régulièrement inspectés (au cours du dernier cycle de deux ans) par les WLAs/SRAs, l'équipe de préqualification de l'OMS (WHO PQT) et les États membres de l'initiative HRMA qui dirigent les inspections de l'initiative HRMA et les PIC/s au cas par cas.

***Le programme HRMA se réserve le droit d'effectuer des inspections sur place pour toutes les installations si cela s'avère nécessaire.**

3. Objectif

The purpose of this procedure is to outline the process for desk GMP clearance in lieu of an AMRH on-site inspection.

4. Définitions

Autorités inscrites sur la liste de l'OMS (WLA) / Autorité de régulation stricte ; -Autorité de régulation des médicaments dans un pays qui est. :

- a. un membre de la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH), de l'Union européenne (UE), du Japon et des États-Unis d'Amérique ; ou
- b. un observateur de l'ICH, à savoir l'Association européenne de libre-échange (AELE) représentée par Swissmedic et Santé Canada (tel qu'il peut être mis à jour de temps à autre) ; ou
- c. Une autorité réglementaire associée à un membre de l'ICH par le biais d'un accord de reconnaissance mutuelle juridiquement contraignant, y compris l'Australie, l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège (avec des mises à jour périodiques) et ;
- d. Uniquement en ce qui concerne les inspections des bonnes pratiques de fabrication (BPF) en cours - une autorité de réglementation des médicaments membre du Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme.

5. Responsabilité

- i. Coordinateur des inspections de l'initiative HRMA -
 - Identification des sites de fabrication nécessitant une autorisation BPF, communication avec l'entreprise pour qu'elle soumette les documents requis et procède à l'évaluation. Contrôle de la qualité de l'ensemble du processus.
 - Désignation du premier et du deuxième réviseur et suivi des échéances
- ii. Premier examinateur - Effectuer l'examen documentaire dans les délais impartis et remettre le rapport au deuxième examinateur.

iii. Deuxième examinateur - examiner le rapport d'apurement des BPF.

6. Procédure

6.1 Identification des sites de fabrication éligibles

6.1.1 Les examens documentaires ne sont effectués qu'après une première inspection physique des BPF de l'initiative HRMA, dans la mesure du possible.

6.1.2 Tous les sites de produits pharmaceutiques finis inspectés par les autorités inscrites sur la liste de l'OMS (WLA), les autorités réglementaires strictes (SRA) et l'équipe de préqualification (PQT) peuvent faire l'objet d'un examen documentaire s'ils satisfont au point 6.1.2 ci-dessus.

6.1.3 L'agrément BPF peut être accordé à l'issue de la procédure d'examen documentaire pour les sites soumis à une inspection initiale de l'initiative HRMA sur place et bénéficiant d'une validité maximale.

6.1.4 L'examen sur dossier n'est appliqué que deux fois consécutives au maximum, après quoi une inspection de vérification sur place est effectuée.

6.1.5 L'équipe d'inspection de l'initiative HRMA se réserve le droit d'effectuer une inspection auprès de tout fabricant, indépendamment des preuves documentaires de BPF soumises à l'initiative HRMA.

6.2 Communication avec le demandeur

6.2.1 Le coordinateur des inspections demande que le formulaire de demande figurant à l'annexe 1 soit formellement complété.

6.2.2 Dès réception d'un formulaire de demande dûment rempli, le coordinateur des inspections émet une facture pro forma à l'intention du demandeur et demande une preuve de paiement (PoP).

6.2.3 Le coordinateur des inspections demande en outre les documents nécessaires à l'examen sur dossier, conformément au modèle figurant à l'**annexe 2**.

6.2.4 Les documents demandés doivent être soumis dans un délai de vingt et un (21) jours calendaires.

6.2.5 Le coordinateur des inspections remet enfin tous les documents aux inspecteurs désignés et indique la date de l'outil de suivi pertinent.

6.3 Examen des documents

6.3.1 Dès réception des documents demandés, l'inspecteur principal/le réviseur de bureau doit évaluer le caractère complet des demandes et communiquer toute exigence manquante ou tout document supplémentaire dans un délai de 7 jours, immédiatement au demandeur, en veillant à ce que le coordinateur des inspections de l'initiative HRMA reçoive une copie de la communication.

6.3.2 Le coordinateur des inspections de l'initiative HRMA nomme un premier et un deuxième examinateur (inspecteur de niveau III) qui doivent tous deux être destinataires des demandes de produits en cours d'examen dans un délai de cinq jours à compter de la réception des documents requis. Ces informations sont incluses dans la base de données de suivi des BPF.

6.3.3 L'inspecteur chargé de l'examen en premier doit terminer son examen dans un délai de 30 jours calendaires (1 mois) à compter de la réception des documents requis. Si cela n'est pas possible, l'inspecteur chargé de l'examen doit en informer le coordinateur des inspections de l'initiative HRMA bien avant ce délai, afin que l'évaluation documentaire puisse être réattribuée.

6.3.4 Les documents soumis doivent tous être examinés comme indiqué dans les sections suivantes ;

6.3.5 Vérifier si la copie de l'autorisation de fabrication délivrée par les autorités locales, accompagnée d'une traduction certifiée si elle n'est pas en anglais, concerne le site envisagé.

6.3.6 Examen du fichier principal du site et du SMF le plus récent conformément au Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques. Quarante-cinquième rapport Genève, Organisation Mondiale de la Santé, 2011 (Série de rapports

- techniques de l'OMS, n° 961), annexe 14,
- 6.3.7 Examiner les impressions en couleur de l'usine de traitement des eaux, les dessins schématiques du mouvement des hommes et des matériaux, les systèmes de traitement de l'air, y compris les dessins des canalisations et de l'instrumentation.
- 6.3.8 Vérifiez si la liste des produits (médicinaux ou autres) fabriqués sur le site comprend les produits à l'étude et s'il n'y a pas de substances dangereuses fabriquées en même temps que d'autres produits.
- 6.3.9 Évaluer le dernier rapport d'inspection et vérifier si tous les domaines pertinents des BPF ont été couverts lors de l'inspection et si les normes de BPF sont équivalentes aux directives actuelles de l'OMS en matière de BPF. Si le rapport d'inspection n'est pas rédigé en anglais, une copie doit être soumise, ainsi qu'une traduction certifiée.
- 6.3.10 Évaluer l'adéquation des CAPA et la preuve de leur mise en œuvre par rapport aux observations/déficiences du dernier rapport d'inspection, à toute lettre d'avertissement ou à toute mesure réglementaire équivalente.
- 6.3.11 Examiner la lettre de clôture de l'inspection ou la documentation équivalente. Si la lettre de clôture n'est pas rédigée en anglais, une copie doit être soumise, ainsi qu'une traduction certifiée.
- 6.3.12 Examiner le mode opératoire normalisé et le(s) PQR le(s) plus récent(s) du (des) produit(s) concerné(s), sélectionné(s) sur la base des principes de gestion des risques. Les PQR doivent être révisés conformément aux (Bonnes pratiques de fabrication de l'OMS : principes essentiels pour les produits pharmaceutiques. Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques. Quarante-huitième rapport Genève, Organisation Mondiale de la Santé, 2014 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 986), annexe 2), ou la dernière série de rapports techniques applicable.
- 6.3.13 Réviser le mode opératoire normalisé pour le système d'eau purifiée et la dernière révision du système d'eau purifiée conformément aux (Bonnes pratiques de fabrication de l'OMS : eau à usage pharmaceutique. Comité d'experts de l'OMS sur les spécifications des préparations pharmaceutiques. Quatrième-sixième rapport. Genève, Organisation Mondiale de la Santé, 2012 (Série de rapports techniques de l'OMS, n° 970), annexe 2).
- 6.3.14 S'assurer de la disponibilité d'une confirmation par le représentant principal de l'assurance qualité qu'un audit externe complet consacré au(x) produit(s) a été réalisé et que toutes les questions ont été traitées.
- 6.3.15 Examiner les trois derniers dossiers de fabrication/conditionnement de lots, y compris la partie analytique, pour le lot libéré le plus récent du ou des produits concernés, sélectionnés sur la base des principes de gestion des risques.
- 6.3.16 Examinez le mode opératoire normalisé et les rapports de rappel de tous les rappels effectués au cours des trois dernières années. Si aucun rappel n'a été effectué, examinez le rapport de rappel fictif le plus récent.
- 6.3.17 Examiner les rapports annuels d'examen de la qualité des produits.
- 6.3.18 Analyse des tendances de la surveillance de l'environnement, en particulier dans le cas des produits stériles, pour l'année écoulée
- *Une approche hybride de l'inspection peut être envisagée en demandant une connexion virtuelle pour clarifier certains domaines, documents ou pratiques.***

6.4 Rapports

- 6.4.1 Après examen et évaluation des documents susmentionnés, préparer un rapport d'examen selon le modèle figurant à l'annexe 3 et le soumettre au deuxième examinateur dans un délai de trente (30) jours calendaires, accompagné de tous les documents et de la preuve de paiement.
- 6.4.2 Le premier examinateur doit indiquer les points à communiquer au fabricant en rouge, en gras et en jaune, comme suit : xxxx. Chaque déficience doit faire référence à la section correspondante des directives de l'OMS sur les BPF.
- 6.4.3 Le premier évaluateur doit copier les questions/

observations soulevées dans le rapport dans la section “points à communiquer au fabricant” au début du rapport (dans les 15 jours suivant le début de l'évaluation).

- 6.4.4 Le second réviseur doit examiner et vérifier les documents sources si nécessaire et intégrer ses commentaires dans un délai de quinze (15) jours calendaires à compter de la réception du rapport initial du premier réviseur.
- 6.4.5 Les commentaires du second évaluateur doivent figurer en bleu et en gras. Les points supplémentaires à communiquer au fabricant sont en bleu, en gras et surlignés en jaune comme suit : xxxx.
- 6.4.6 Le second évaluateur est chargé de réviser ces questions pour en améliorer la clarté et de finaliser les questions à l'intention du fabricant. Ces questions doivent être adressées par écrit au fabricant de manière à ce qu'elles soient copiées directement dans une lettre.
- 6.4.7 Après avoir intégré les points soulevés par le deuxième évaluateur, distribuez le rapport d'évaluation documentaire et organisez une séance plénière pour l'évaluation finale.
- 6.4.8 Lorsque l'examen final se fait par conférence téléphonique, celle-ci doit avoir lieu dans les quinze (15) jours, tandis que dans le cas d'une réunion physique, le rapport doit être présenté lors de la réunion suivante.

6.5 Processus de prise de décision

- 6.5.1 Après examen et discussion au sein du CT BPF et si la documentation soumise n'est pas acceptable, le fabricant doit être informé de la décision de procéder à une inspection sur place en citant les principales raisons.
- 6.5.2 Pour les sites généralement acceptables, l'inspecteur principal des BPF envoie les questions posées au fabricant. Les réponses aux questions doivent être soumises dans un délai de quatorze (14) jours, faute de quoi l'inspection doit être clôturée.
- 6.5.3 Dès réception des réponses aux requêtes, les envoyer au premier réviseur initial pour qu'il les examine à l'aide du modèle figurant à l'annexe 3, les soumettre au deuxième réviseur et solliciter les commentaires et l'approbation

des membres du CT du BPF dans un délai de dix (10) jours à compter de la réception de la réponse à la requête.

- 6.5.4 L'inspecteur principal envoie la lettre de clôture au coordinateur des inspections conformément au modèle figurant en annexe.
- 6.5.5 Sur la base de la position commune adoptée par le comité technique du BPF,
 - a. Les ARN qui ont ratifié le traité AAM adoptent la décision finale de conformité aux BPF de l'inspection de l'initiative HRMA.
 - b. Les ARN qui n'ont pas ratifié le traité AAM veillent à ce que les recommandations finales suivent la procédure normale au niveau national pour une décision finale de conformité aux BPF.
 - c. Les personnes focales de l'ARN doivent informer le coordinateur des inspections des BPF de l'initiative HRMA de la décision finale et de la date à laquelle elle a été prise.

Documents

Les documents suivants sont générés à partir de l'évaluation :

- i. Rapport d'apurement des documents des BPF, lettre d'interrogation et lettre de résultat final

7. Références

- i. Série de rapports techniques de l'OMS, n° 986, 2014, annexe 2
- ii. Série de rapports techniques de l'OMS, n° 970, 2012, annexe 2
- iii. Série de rapports techniques de l'OMS, n° 961, 2011, annexe 14
- iv. Série de rapports techniques de l'OMS, n° 961, 2011, annexe 10

8. Annexes

- i. Annexe 1 : Formulaire de demande
- ii. Annexe 2 : Lettre de demande de documents pour l'apurement du bureau des BPF
- iii. Annexe 3 : Rapport d'apurement des BPF

- iv. Annexe 4 : Modèle de réponse aux questions
- v. Annexe 5 : Lettre de clôture
- vi. Annexe 6 : Organigramme

9. Historique et Approbation

Version du POS	Date d'approbation	Raison du changement	Autorisé par
00		Nouvelle POS	

ANNEXE 1 : FORMULAIRE DE DEMANDE**ANNEXE 2 : LETTRE DE DEMANDE DE DOCUMENTS POUR L'HOMOLOGATION BPF**

REF:

Date

Adresse de l'établissement

Madame, Monsieur

RE : DOCUMENTS REQUIS POUR L'EXAMEN SUR DOSSIER : *Adresse de l'installation*

Il est fait référence aux produits provenant des locaux susmentionnés qui font l'objet d'une évaluation en vue de leur enregistrement dans le cadre de l'initiative de collaboration de l'initiative HRMA. La confirmation de la conformité aux BPF est une condition préalable à l'approbation de tous les produits. À cet égard, nous vous informons que les inspecteurs de la région souhaitent procéder à un examen documentaire de la conformité de vos locaux aux BPF dans le cadre de l'évaluation de l'enregistrement de **xxxx (noms des produits)**.

Pour faciliter l'évaluation de votre site au regard des BPF, veuillez nous fournir un jeu complet des documents suivants en anglais

1. Une copie de l'autorisation de fabrication délivrée par l'autorité locale de réglementation des médicaments
2. Une mise à jour du CMF ne datant pas de plus d'un an à compter de sa date d'approbation et toutes les modifications prévues, y compris
3. Imprimés couleurs lisibles de la station de traitement des eaux, dessins schématiques du mouvement des hommes et des matériaux, systèmes de traitement de l'air, y compris les dessins des canalisations et de l'instrumentation (P&I Ds).
4. Une liste de tous les produits (médicinaux ou autres) fabriqués sur le site. La liste doit inclure les noms de propriété et les DCI ;
5. Une copie des deux derniers rapports d'inspection (ne datant pas de plus de deux ans) d'une inspection menée par une autorité inscrite sur la liste de l'OMS (WLA)/autorités réglementaires strictes, avec une copie traduite certifiée conforme si celle-ci n'est pas en anglais et, le cas échéant, les certificats de BPF découlant de ces inspections, avec une copie traduite certifiée conforme si celle-ci n'est pas en anglais. Veuillez noter que l'inspection sur place la plus récente doit avoir porté sur le produit considéré.
6. CAPA et preuve de la mise en œuvre des CAPA liés aux observations/déficiences du dernier rapport d'inspection ou à toute lettre d'avertissement ou mesure réglementaire équivalente ;
7. CAPA révisées à partir du dernier rapport d'inspection visé au point 6 ci-dessus.
8. Une copie de toute lettre d'avertissement ou mesure réglementaire équivalente émise par toute autorité à laquelle le site fournit ou a demandé à fournir un produit ;
9. PQR POS et PQR(s) **xxx (nom du produit relevant de notre juridiction au cours des deux dernières années) ;**

10. Confirmation par le représentant principal de l'AQ/la personne autorisée qu'une inspection complète incluant les produits examinés a été effectuée et que toutes les questions ont été traitées ;
11. POS pour la préparation du système d'eau purifiée et de votre examen interne du système d'eau purifiée couvrant toutes les sous-sections requises et les résultats des tendances ;
12. Registre(s) de fabrication/conditionnement des lots complété(s), c'est-à-dire exécuté(s), y compris les rapports d'analyse pour les trois derniers lots de production commerciale.
13. **PON** de rappel et liste de tous les rappels effectués au cours des trois dernières années et rapports correspondants ou rapport de rappel fictif et ;
14. Plan directeur de validation
15. Dernier examen annuel de la qualité des produits
16. Analyse des tendances pour la surveillance de l'environnement, en particulier des produits stériles

Après examen des documents susmentionnés et de tout autre document pouvant être demandé au cours de l'examen, vous serez informé de notre décision, qui peut être une autorisation de BPF ou une inspection de BPF sur place (**dans un délai d'un mois à compter de la date à laquelle les documents requis ont été complétés**). Veuillez noter que le rapport d'examen documentaire sera partagé avec le Comité technique BPF de l'initiative HRMA et éventuellement avec d'autres États membres de l'initiative HRMA.

Veuillez noter que les documents demandés doivent être soumis par voie électronique sous forme de pièces jointes à un courrier électronique et sur une clé USB.

Veuillez confirmer que vous acceptez de soumettre les documents demandés, pour le [date, qui devrait être dans les 14 jours suivant la lettre] et la preuve du paiement des taxes de guichet dans les meilleurs délais, pour le [date].

Signé par la personne chargée de l'inspection ou son délégué

ANNEXE 3 : RAPPORT D'ANALYSE DOCUMENTAIRE DU BPF

RAPPORT DE L'INITIATIVE HRMA SUR L'EXAMEN DE LA CONFORMITÉ AUX BPF : Terminé

Fabricant du produit :

Points à communiquer au fabricant

Déficiance observée	Réf

Partie 1 : Informations générales

Nom du fabricant	
Unité et /Bloc	
Adresse physique	
Personne de contact et adresse électronique.	
Informations sur le produit nom /conc / forme pharmaceutique / taille de l'emballage	
Date de révision	
Résumé des activités Activités réalisées par le fabricant	
Formes galéniques couvertes par l'examen documentaire	
Numéros de dossier des produits couverts par l'examen	
Premier examinateur	
Deuxième évaluateur	

Partie 2 : Résumé**Partie 1 : Informations générales**

Numéro et date de référence du SMF			
Historique des inspections de l'initiative HRMA et état de conformité			
Toute recommandation spécifique des évaluateurs en matière d'inspection			
Preuve de bonnes pratiques de fabrication présentée en lieu et place de l'inspection du site de l'initiative HRMA	Nom de l'agence d'inspection	Dates de l'inspection	CAPAs : (Oui/ Non/S/o)

Partie 2 : Résumé de l'évaluation des preuves de bonnes pratiques de fabrication soumises en lieu et place de l'inspection sur place de l'initiative HRMA

(A compléter pour chaque inspection pertinente)

Nom de l'agence de contrôle		
Dates de l'inspection		
Type d'inspection	Préinscription/Routine/Suivi/Spécial	
Portée de l'inspection :	Unité et /Bloc :	
	Lignes de production :	
	Formes posologiques :	
	Produits :	
Résumé des principaux domaines de déficience observés		
Pertinence des CAPA		
Conclusion du rapport d'inspection		
Commentaires/observations sur la portée et l'exhaustivité du rapport et sur l'adéquation des CAPA		
Autres documents examinés		
Copie de l'autorisation de fabrication délivrée par les autorités locales		
Revue du SMF		
Dessins schématiques de l'usine d'eau purifiée, mouvement des hommes et du matériel, zonage de la pression, classification des salles, traitement de l'air		
Systèmes		
Liste de tous les produits (médicamenteux ou non) fabriqués sur le site		

Copie du dernier rapport d'inspection et, le cas échéant, des certificats de bonnes pratiques de fabrication issus de ces inspections.	
les CAPA liés à la dernière inspection signaler les observations/déficiences	
PQR(s) du/des produit(s) concerné(s)	
Confirmation par le représentant principal de l'assurance qualité qu'un audit WLA/SRA complet couvrant le(s) produit(s) a été effectué et que toutes les questions ont été traitées.	
Mélange-maître le(s) dossier(s) de fabrication/conditionnement et le(s) dossier(s) complet(s) de fabrication/conditionnement du lot pour le(s) produit(s) concerné(s) lot(s) libéré(s) le plus récent du (des) produit(s) concerné(s)	
Plan directeur de validation	
Examen du système d'eau purifiée	
Une liste de tous les rappels effectués au cours des trois dernières années et les rapports correspondants ou un rapport de rappel fictif.	
Dernier examen annuel de la qualité des produits	
Analyse des tendances de la surveillance de l'environnement au cours de l'année écoulée	

Partie 3: Conclusion

Sur la base de l'examen documentaire du rapport d'inspection et compte tenu des résultats de l'inspection, effectuée le (date), et reflétés dans les observations énumérées dans le rapport d'inspection et les réponses de l'entreprise, l'inspecteur de l'initiative HRMA estime que le fabricant, (indiquer le nom et la localisation du fabricant), opère à un niveau de conformité acceptable/inacceptable avec les principes et les directives de l'initiative HRMA en matière de bonnes pratiques de fabrication.

Produits: L'enregistrement des produits (indiquer le nom, le dosage et la gamme) fabriqués à (nom de l'établissement) sera recommandé par l'Inspection de l'initiative HRMA en termes de qualité.

CONDITIONS GÉNÉRALES :

En plus de ce qui précède, les conditions suivantes s'appliquent :

- Le fabricant doit se conformer aux principes des BPF de l'OMS,

Premier bilan,

Nom..... NMRA.....

Date.....

Deuxième examen,

Nom..... NMRA.....

Date.....

OU

Dans le cas où l'Inspection de l'initiative HRMA évalue l'examen documentaire,

les examinateurs peuvent être

- le rapporteur
- le scribe
- Autres évaluateurs de la région

ANNEXE 4 : RÉPONSE AUX QUESTIONS

ÉVALUATION DE LA CONFORMITÉ AUX BONNES PRATIQUES DE FABRICATION : MODÈLE DE RÉPONSE

Nom du fabricant.....

Adresse physique.....

SN	Question.	Réponse du fabricant	Commentaires de l'Examinateur
1			
2			
3			
4			

Conclusion

.....

.....

.....

Premier examinateur

Nom..... NMRA.....

Date.....

Deuxième évaluateur

Nom..... NMRA.....

Date.....

ANNEXE 5 : LETTRE DE CLÔTURE

REF: ...

Date

Nom du site Adresse du site**Attention : Personne de contact**

Madame, Monsieur

RE : Analyse documentaire de (nom du site)

Nous nous référons au processus d'examen documentaire entrepris après réception des documents soumis pour étayer l'évaluation de la conformité aux BPF du site susmentionné.

Le résumé du rapport d'examen documentaire a été présenté lors de la XXXe réunion du CT du PEM qui s'est tenue le **XXXX (DATE)**. Nous vous informons par la présente que les documents soumis pour l'examen documentaire ont été évalués par les inspecteurs et ont été jugés satisfaisants et considérés comme constituant une preuve adéquate de la conformité aux bonnes pratiques de fabrication. Par conséquent, nous aimerions vous informer (*les inspecteurs doivent sélectionner ce qui convient parmi les éléments suivants*) :

- De la renonciation à une inspection sur place par une équipe d'inspection de l'initiative HRMA pour une période maximale de deux (2) ans à compter de la date de la présente lettre.
- Qu'une inspection sur place par une équipe d'inspection du [HRMA] ne sera pas effectuée pour le moment.

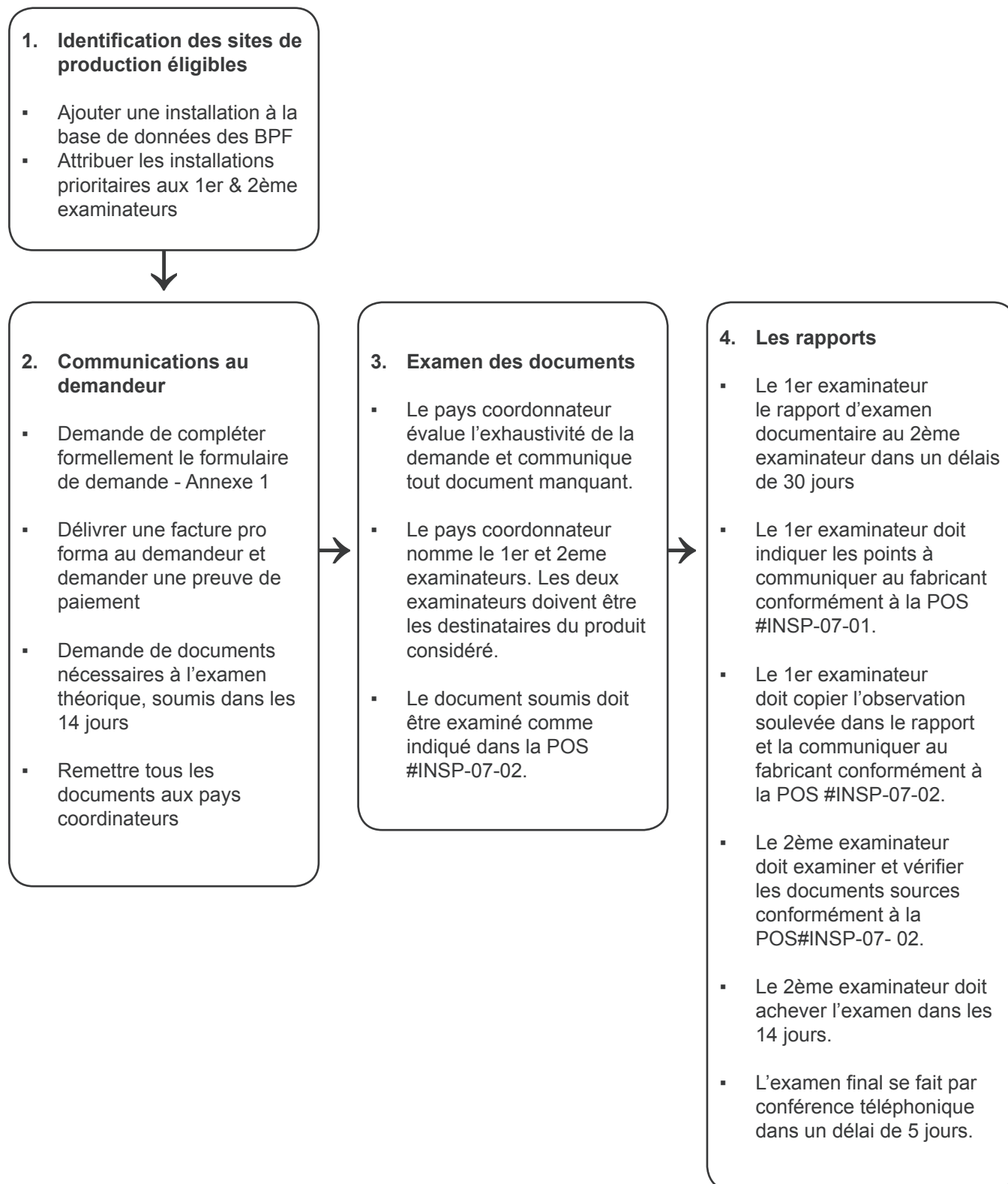
Toutefois, nous vous rappelons que l'équipe d'inspection de l'initiative HRMA a la prérogative d'effectuer une inspection à tout moment avant cette date. La condition de ce statut est que vous continuiez à vous conformer aux BPF de l'OMS et que vous nous signaliez immédiatement tout problème ou toute information qui pourrait nous amener à reconsidérer votre statut.

N'hésitez pas à contacter le soussigné si vous avez besoin de plus amples informations.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de mes sentiments distingués.

Signé par la personne chargée de l'inspection ou son délégué

ANNEXE 6 : ORGANIGRAMME DE LA CONFORMITÉ BPF SUR EXAMEN DOCUMENTAIRE BPF



POS pour le Suivi des Activités d'Inspection BPF de l'initiative HRMA



1. Politique

Les différentes activités constituant le processus d'inspection sont suivies afin de contrôler les progrès réalisés et de mettre en évidence les goulets d'étranglement et les difficultés administratives.

Les informations de suivi sont utilisées pour faciliter l'amélioration du système.

Le coordinateur des inspections est le point focal pour le suivi des actions.

2. Champ D'application

Cette procédure s'applique aux principales étapes de la planification, de l'exécution et du suivi de l'inspection jusqu'à la décision finale.

3. Objectif

- L'objectif de ce POS est de définir les paramètres à contrôler et de veiller à ce qu'une procédure standard soit suivie pour le suivi des inspections de l'initiative HRMA et la fourniture de statistiques.
- Détecter les goulets d'étranglement du processus d'inspection, de la planification à la clôture, et les améliorer.
- Contrôler les performances des détenteurs de bâtonnets dans le cadre du processus d'inspection

4. Définitions

- i. Per diem - indemnité de voyage et de séjour.
- ii. Rapport d'inspection provisoire - un résumé des observations de l'inspection, pas nécessairement référencé et remis au site inspecté dès que possible à la fin de l'inspection ou dans la semaine qui suit.

5. Responsabilité

- i. Coordinateur des inspections - collecte et saisie des données de suivi
- ii. Inspecteurs - confirmation des dates d'achèvement pour chacun des paramètres faisant l'objet d'un suivi

6. Procédure

- i. Le coordinateur des inspections de l'initiative HRMA recueille les dates et informations suivantes:

- réception de l'itinéraire approuvé
 - réception des copies de passeport et des coordonnées bancaires des inspecteurs
 - demande de transfert d'indemnités journalières
 - l'émission de billets et l'assurance voyage
- ii. Le coordinateur des inspections recueille les informations des inspecteurs pour les dates suivantes :

- émission d'avis d'inspection
- conduite des inspections
- Délivrance d'un rapport d'inspection provisoire
- délivrance du rapport d'inspection final
- réception des actions correctives et préventives (CAPA)
- circulation du rapport d'examen CAPA
- téléconférence pour déterminer la recommandation finale
- communication de la recommandation finale
- clôture de l'inspection au niveau national

iii. À l'aide des informations collectées, le coordinateur des inspections tient à jour le tableau des statistiques indiquant les détails des locaux inspectés et le statut BPF de chacun d'entre eux, ainsi que le tableau des statistiques indiquant le calendrier de chaque inspection.

iv. Les statistiques sont présentées à chaque réunion des chefs d'agence.

7. Documents

- i. Tableau de suivi des locaux inspectés
- ii. Tableau de suivi des délais d'inspection des BPF

8. Références

N/A

9. Annexes

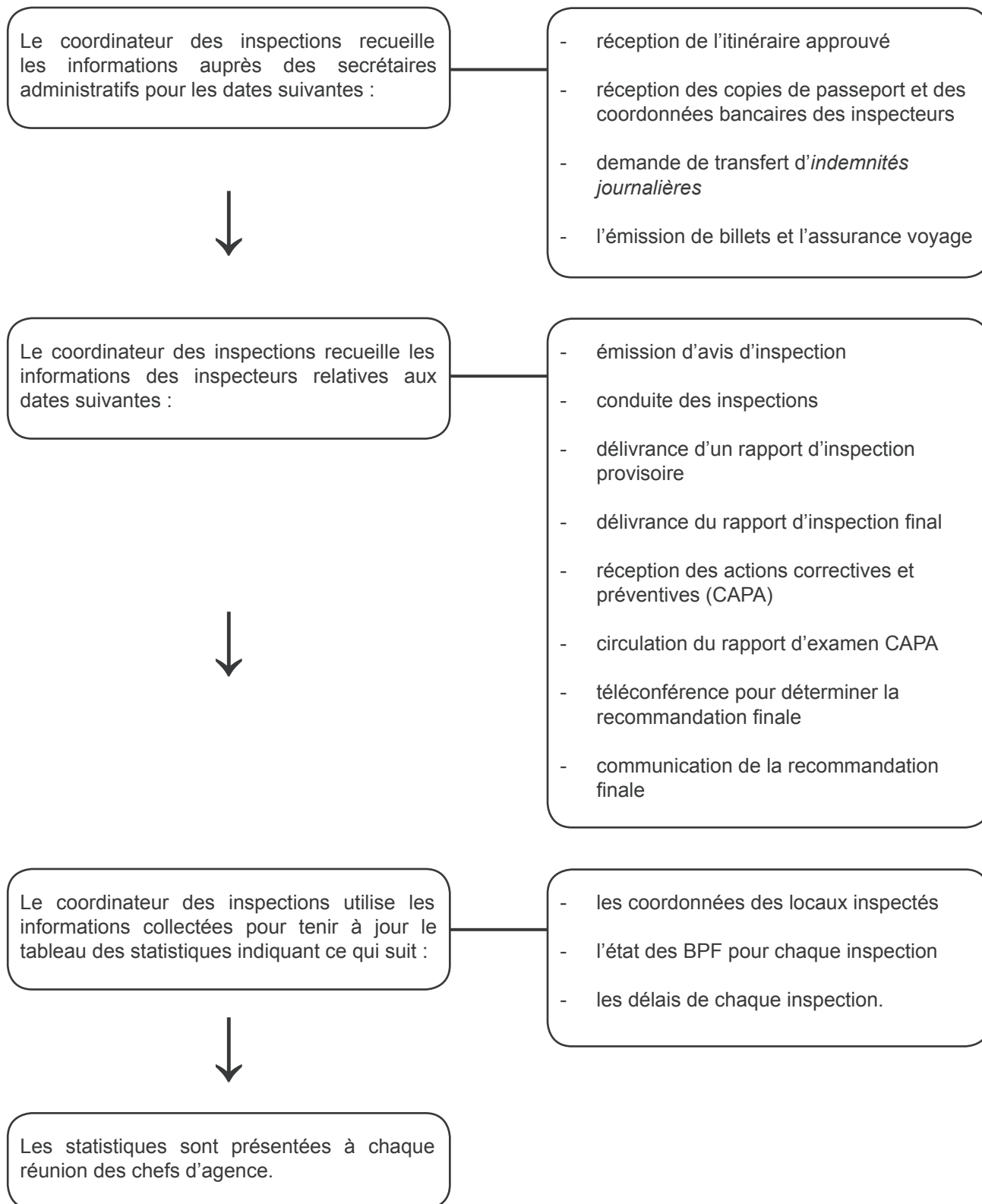
i. Organigramme

Version du POS	d'approbation	Raison du changement	Autorisé par
00		Nouvelle POS	

Tableau de suivi des délais d'inspection des BPF

	Mission	Personnel responsable	Durée théorique	Durée réelle	Commentaire
1	Réception de l'itinéraire approuvé				
2	Réception des copies de passeport et des coordonnées bancaires des inspecteurs				
3	Demande de transfert d'indemnités journalières				
4	L'émission de billets et l'assurance voyage				
5	Émission d'avis d'inspection				
6	Conduite des inspections				
7	Délivrance d'un rapport d'inspection provisoire				
8	Délivrance du rapport d'inspection final				
9	Réception des actions correctives et préventives				
10	Circulation du rapport d'examen CAPA				
11	Téléconférence pour déterminer la recommandation finale				
12	Communication de la recommandation finale				
13	Clôture de l'inspection au niveau national				

ANNEXE 1 : SUIVI DES ACTIVITÉS D'INSPECTION



HARMONISATION DE LA RÉGLEMENTATION DES
MÉDICAMENTS EN AFRIQUE,
INPECTIONS BPF DE L'INITIATIVE HRMA

POS et Lignes Directrices

Manuel de l'Inspecteur

