

Annexe 3

Système modèle d'assurance de la qualité pour agences d'approvisionnement

Introduction

Le Comité d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a adopté un Système modèle d'assurance de la qualité pour agences d'approvisionnement (*Model quality assurance system for procurement agencies (MQAS)*) lors d'une réunion à Genève (Suisse), en 2005. Ce document a été publié en 2006 en tant qu'Annexe 6 dans la Série de rapports techniques n° 937. Certaines agences d'approvisionnement ont appliqué les recommandations présentées dans ce document. Certains bailleurs de fonds, notamment le Fonds mondial de la lutte contre le Sida, la tuberculose et le paludisme (GFATM), ont intégré le MQAS dans leur politique d'assurance de la qualité pour l'achat de produits pharmaceutiques avec leur financement. Plusieurs organisations ont également développé un outil d'évaluation des agences d'approvisionnement afin de déterminer le niveau de mise en oeuvre et de conformité au MQAS.

Les participants à une réunion conjointe OMS/GFATM sur l'Assurance de la qualité des médicaments essentiels, qui s'est tenue en août 2011 à Genève, ont convenu de créer un groupe de travail comprenant des représentants des organisations suivantes : le Comité des médicaments à usage humain (CHMP), Crown Agents, le Service pharmaceutique mondial (GDF), le Comité international de la Croix rouge (CICR), l'Association internationale de développement (IDA), Médecins Sans Frontières (MSF), Management Sciences for Health (MSH), le Partenariat pour la gestion de la chaîne d'approvisionnement (PFSCM), Médicaments de qualité pour tous (QUAMED), l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (l'Union), le Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF), le Bureau des Nations Unies pour les services d'appui aux projets (UNOPS) et l'Agence des Etats-Unis pour le développement (USAID). L'objectif était d'élaborer un outil harmonisé d'évaluation utilisable par tous afin de mieux exploiter les ressources en coordonnant les évaluations des agences d'approvisionnement et en s'efforçant d'obtenir une reconnaissance mutuelle des évaluations de ces agences ; il a également été décidé que le groupe participerait à la révision du MQAS.

Le secrétariat du Fonds mondial a mandaté un consultant é l'issue d'un appel d'offres en 2012. Ce dernier a été chargé d'examiner le MQAS existant et de faire des recommandations à l'OMS (si des changements et des mises à jour du système s'avaient nécessaires), d'examiner les outils utilisés par les agences d'approvisionnement (AA) dans le cadre du MQAS existant et d'élaborer, par un processus de consultation, un outil harmonisé destiné à l'évaluation des agences d'approvisionnement base sur le MQAS.

Quatre réunions informelles ont également été organisées par le Fonds mondial entre 2012 et 2013 pour discuter des remarques sur le MQAS, des différentes versions de l'outil, des progrès réalisés et des étapes ultérieures. Suite à l'utilisation du MQAS par de nombreuses organisations depuis sa première publication, une révision s'est révélée nécessaire afin d'intégrer les récents développements.

Une première version révisée a été présentée lors de la quarante-septième réunion du Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, à Amsterdam, Pays-Bas. Les recommandations figurant dans le rapport (Série de rapports techniques de l'OMS, N° 981) de la quarante-septième réunion du Comité d'experts proposent les points suivants (extrait) :

8.1 Révision du Système modèle d'assurance de la qualité pour agences d'approvisionnement

Le Systeme modèle d'assurance de la qualité pour agences d'approvisionnement (MQAS) a été adopté par le Comité d'experts en octobre 2005 et a été utilisé depuis par de nombreuses organisations. (...) Le MQAS **révisé et l'outil** d'évaluation proposé ont (...) été diffusés par l'OMS pour commentaires en août 2012 selon la procédure de consultation habituelle du Comité d'experts. Les commentaires ont été compilés et soumis au Comité d'experts pour examen avec la version révisée du MQAS. Après examen, le Comité d'experts a proposé un certain nombre d'améliorations. Le Comité a avalisé la proposition d'une révision du MQAS et souligné les progrès accomplis.

8.2 Outil d'évaluation base sur le système modèle d'assurance de la qualité

En août 2011, l'OMS et le GFATM ont identifié le besoin d'un nouvel outil d'évaluation pour les agences d'approvisionnement conjointement à la révision du MQAS. L'outil d'évaluation proposé est basé sur le MQAS. Une première version a été préparée en 2012 et diffusée pour commentaires. Cette version a été testée dans un processus pilote d'août à décembre 2012, puis elle a été à nouveau examinée et révisée en tenant compte de l'expérience acquise.

En 2012, la première version de l'outil a été utilisée en phase pilote (de juillet à décembre 2012) par différentes organisations impliquées dans l'achat de médicaments. Les commentaires reçus sur le MQAS ainsi que d'autres, basés sur l'utilisation de la première version de l'outil d'évaluation (destiné à l'évaluation des agences d'approvisionnement) ont été examinés au cours d'une réunion du groupe de travail organisée par le Fonds mondial les 7 et 8 février 2013, dans ses bureaux à Genève. La quatrième consultation informelle s'est tenue en juin 2013 pour discuter des observations supplémentaires sur le MQAS ainsi que sur l'aide-mémoire récemment élaboré en vue de l'évaluation des agences d'approvisionnement, l'objectif poursuivi étant de promouvoir et de garantir l'utilisation des normes (Sétilisation a ée-méormsèmes normes par toutes les agences d'approvisionnement. Un modèle de rapport d'inspection a été élaboré et le "questionnaire produit" a été revu.

Au cours de sa quarante-huitième réunion, le Comité d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques de l'OMS a adopté la nouvelle version du MQAS avec les modifications apportées à l'Appendice 6 (Questionnaire inter-agences sur le produit pharmaceutique fini) et à l'Appendice 14 (Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication : modèle de rapport d'inspection). En outre, l'aide-mémoire dont l'utilisation a été recommandée est publié en tant qu'Annexe 4 du rapport de la quarante-huitième réunion du Comité d'experts (Série de rapports techniques de l'OMS, N° 986).

Table des matières

Annexe 3	1
Système d'assurance qualité type à l'intérieur des centrales d'achat	1
Table des matières	2
Introduction	9
Glossaire	12
MODULE I	20
Équipement de base nécessaire à une centrale d'achat	20
I.1 Introduction	20
I.2 Ressources matérielles	20
I.2.1 Locaux	20
I.2.2 Équipement	21
I.2.3 Véhicules et transport	23
I.2.4 Systèmes financiers	23
I.2.5 Ressources humaines	23
I.3 Documents relatifs aux politiques et aux normes	25
I.3.1 Manuel de la qualité	26
I.3.2 Procédures opératoires normalisées	27
I.3.3 Politique relative au contrôle des changements et traitement des modifications	31
I.3.4 Code de conduite	31
I.3.5 Directives en matière de conflit d'intérêts	32
I.3.6 Liste des produits, des fabricants et des fournisseurs présélectionnés	32
I.3.7 Tenue des registres	33
I.3.8 Établissement de contrats	33
MODULE II	34
Présélection	34
II.1 Introduction	34
II.2 Principes de la présélection	35
II.2.1 Liste modèle OMS des médicaments essentiels	35
II.2.2 Normes de présélection	35
II.2.3 Responsables et responsabilités	36
II.2.3.1 Personnel responsable de la présélection	36
II.2.3.2 Personnel chargé d'évaluer les informations sur les produits	36
II.2.3.3 Personnel responsable de l'inspection des sites de fabrication	36
II.2.4 Principales étapes de la présélection	38
II.2.4.1 Étape 1 : Demande d'informations	38
II.2.4.2 Étape 2 : Réception des informations sur les produits	38

II.2.4.3	Étape 3 : Examen des informations sur les produits	38
II.2.4.4	Étape 4 : Évaluation des informations sur les produits	
II.2.4.5	Étape 5 : Planification, préparation et réalisation des inspections	
II.2.4.6	Étape 6 : Achèvement du processus d'évaluation	
II.2.5	Requalification et suivi	50
II.2.6	Suivi des plaintes	50
II.2.7	Récupération des dépenses	51
II.3	Liste de PON suggérées	51
MODULE III		53
Les achats		53
III.1	Introduction	53
III.2	Stratégies d'achat	53
III.3	Méthodes d'achat	54
III.3.1	Appel d'offres restreint	55
III.3.2	Mise en concurrence simplifiée	55
III.3.3	Achats directs	55
III.3.4	Appel d'offres ouvert	56
III.4	Assurance de la qualité pour les produits achetés	56
III.5	Les principales étapes d'achat	56
III.5.1	Élaboration d'une liste	56
III.5.2	Quantification	56
III.5.3	Méthodes d'achat	56
III.6	Organisation et responsabilités	57
III.7	Contrôle de l'exécution des tâches incombant aux fabricants présélectionnés	58
III.8	Législation nationale	59
III.9	Donations	59
III.10	Liste de PON suggérées	59
MODULE IV		60
Réception et stockage des produits achetés		60
IV.1	Introduction	60
IV.2	Contrôle de la qualité avant expédition	61
IV.3	Réception des marchandises	61
IV.4	Contrôle de la qualité après l'achat	62
IV.4.1	Échantillonnage	62
IV.4.2	Rebuts	62
IV.5	Stockage de matières et de produits	63
IV.5.1	Personnel	63

IV.5.2 Zones de stockage	63
IV.5.3 Conditions de stockage	64
IV.5.4 Reconditionnement et ré-étiquetage	65
IV.5.5 Matières diverses et dangereuses	65
IV.5.6 Gestion des stocks	65
IV.5.7 Documentation : instructions et registres écrits	67
IV.6 Liste de PON suggérées	67
MODULE V	69
Distribution	69
V.1 Introduction	69
V.2 Conditions de transport	69
V.3 Chaîne du froid	70
V.4 Surveillance et relevés de la température	70
V.5 Bons de livraison	70
V.6 Procédures et mesures à respecter pour les expéditions	70
V.7 Contenants des expéditions	70
V.8 Enregistrement des expéditions	71
V.9 Traçabilité	71
V.10 Port d'entrée	71
V.11 Liste de PON suggérées	72
MODULE VI	73
Réévaluation	73
VI.1 Introduction	73
VI.2 Requalification et suivi	73
VI.3 Réévaluation des fabricants	73
VI.4 Réévaluation des produits	74
VI.5 Surveillance des services sous contrat	76
VI.6 Liste de PON suggérées	76
Références	77
Appendice 1 Exemple de Code de Conduite	81
Appendice 2 Exemple de directive en matière de confidentialité	89
Appendice 3 Exemple de directive en matière de conflit d'intérêts	91
Appendice 4 Exemple d'une procédure opérationnelle normalisée (PON) pour la rédaction d'une PON	98
Appendice 5 Exemple d'appel de déclaration d'intérêt	105
Appendice 6 Questionnaire interinstitutions sur le produit pharmaceutique fini basé sur le système d'assurance de la qualité à l'intérieur des centrales d'achat	112

Appendice 7	Exemple de procédure opérationnelle normalisée pour vérifier et évaluer les informations sur un produit	130
Appendice 8	Recommandations relatives aux systèmes de qualité à l'intention des services d'inspection de produits pharmaceutiques	147
Appendice 9	Questionnaire technique destiné aux fabricants de produits pharmaceutiques	148
Appendice 10	Exemple de procédure opérationnelle normalisée pour planifier les inspections	159
Appendice 11	Exemple de procédure opérationnelle normalisée pour préparer une inspection	166
Appendice 12	Exemple de procédure opérationnelle standard pour l'exécution d'une inspection	172
Appendice 13	Exemple de liste de contrôle pour vérifier la conformité aux bonnes pratiques de fabrication	180
Appendice 14	Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication : modèle de rapport d'inspection	184
Appendice 15	Bonnes pratiques de stockage	192
Appendice 16	Bonnes pratiques de commercialisation et de distribution	193

Glossaire

Les définitions ci-après s'appliquent aux termes utilisés dans ces directives. Ces termes peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes.

Accessibilité financière : Capacité pour un individu de se procurer les médicaments dont il a besoin parce que le prix est adapté à son propre revenu (paiement direct) ou aux mécanismes de financement appropriés auxquels il a accès (mutuelle par exemple).

Achat : Le fait de se procurer, en les achetant ou autrement, les produits pharmaceutiques, vaccins ou nutraceutiques à usage humain. Dans le présent document, par *achat*, on entend la préqualification des produits et des fabricants par une procédure incluant la *préqualification* proprement dite (voir ce terme) et un suivi continu par la suite, l'achat des produits préqualifiés auprès de fabricants préqualifiés (en ce qui concerne le produit spécifique) selon des mécanismes d'achat, d'entreposage et de distribution définis.

Appel d'offres : Procédure d'achat de produits pharmaceutiques mettant en concurrence un certain nombre de fournisseurs. L'achat tient compte des offres de prix soumises par les fournisseurs en réponse à une annonce publique.

Assurance de la qualité : L'assurance de la qualité est un concept de vaste portée couvrant tous les domaines qui, séparément ou collectivement, influencent la qualité d'un produit. C'est l'ensemble des opérations conduites dans le but d'assurer que les produits pharmaceutiques sont de la qualité requise pour leur utilisation prévue.

Autorisation de mise sur le marché : Document juridique établi par l'autorité de réglementation des médicaments compétente pour la mise sur le marché ou la libre distribution d'un produit dont l'innocuité, l'efficacité et la qualité ont été évaluées. Ce document doit préciser, entre autres, le nom du produit, sa forme galénique, sa composition quantitative (y compris les excipients) par dose (en utilisant les DCI ou les noms génériques nationaux lorsqu'ils existent), la durée de conservation et les conditions de stockage, et enfin les caractéristiques du conditionnement. Il spécifie les informations sur lesquelles est fondée l'autorisation (il précise, par exemple, que le produit considéré doit être conforme à tous les détails fournis dans la demande et tel que modifié dans la correspondance ultérieure). Il contient aussi les informations approuvées à destination des professionnels de la santé et du public, le type de vente (sur ordonnance ou libre), le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation, et la durée de validité de l'autorisation.

Lorsque l'autorisation de mise sur le marché d'un produit a été donnée, celui-ci est inscrit sur une liste de produits autorisés - le registre - et il est souvent dit «

homologué ». On appelle aussi parfois « licence » l'autorisation de mise sur le marché.

Autorité de réglementation des médicaments : Organisme national qui administre, conformément à la législation pharmaceutique nationale, tout le spectre des activités de réglementation des médicaments, y compris, au minimum, toutes les fonctions suivantes :

- autoriser la mise sur le marché de produits nouveaux et de dérivés des produits existants ;
- contrôler la qualité par des tests en laboratoire ;
- surveiller les réactions indésirables aux médicaments ;
- fournir des informations sur les médicaments et encourager leur utilisation rationnelle ;
- inspecter l'activité des fabricants, grossistes et réseaux de distribution au regard des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et les autoriser à exercer ;
- prendre des mesures pour assurer l'application de la réglementation ;
- surveiller l'utilisation des médicaments.

Autorité stricte de réglementation des médicaments (SRA) : Autorité de réglementation qui est :

- a) membre de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme (CIH) (tel que spécifié sur le site www.ich.org) ;
- b) un observateur de la CIH, qui est membre de l'Association européenne de libre-échange (AELE), telle que représentée par SwissMedic et Health Canada (selon la mise à jour éventuelle) ;
ou
- c) une autorité de réglementation associée à la CIH en vertu d'un contrat de reconnaissance juridiquement contraignant, comprenant l'Australie, l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège (selon la mise à jour éventuelle)

Biodisponibilité : La vitesse et l'intensité avec lesquelles le principe actif ou la fraction active est absorbé à partir d'une forme galénique et devient disponible au (aux) site(s) d'action.

Bioéquivalence : Deux médicaments sont bioéquivalents si ce sont des produits pharmaceutiques équivalents ou alternatifs et si, après administration dans la même dose molaire et dans les mêmes conditions, leur biodisponibilité, exprimée en termes de pic (C_{\max} et T_{\max}) et d'exposition totale (surface sous la courbe - SSC), est à tel point similaire que l'on peut s'attendre à ce que leurs effets sont essentiellement les mêmes.

Bonnes pratiques de fabrication (BPF) : Partie de l'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont toujours produits et contrôlés dans le respect des normes de qualité appropriées à leur destination et conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché.

Agence d'approvisionnement : Organisation qui, dans le contexte de ce document, achète des produits pharmaceutiques, des vaccins ou d'autres produits de santé, ou qui participe à leur *préqualification* (voir ce terme), leur achat, leur entreposage et leur distribution.

Certificat type de l'OMS : Certificat de produit pharmaceutique du type défini dans le Système OMS de certification de la qualité des substances pharmaceutiques qui se trouvent dans le commerce international.¹

Contrôle de la qualité : Le contrôle de la qualité englobe l'échantillonnage, les spécifications et les tests. Il inclut aussi la documentation et les procédures d'acceptation/rejet par l'agence d'approvisionnement, qui garantissent que les tests nécessaires et pertinents sont réellement effectués et que l'utilisation, la vente ou la fourniture des produits finis ne sont pas autorisées avant que leur qualité ait été jugée satisfaisante.

Dénomination commune internationale (DCI) : Nom scientifique abrégé tiré du principe actif. L'OMS est responsable de l'attribution des DCI pour les substances pharmaceutiques.

Efficacité : Expression de la mesure dans laquelle des activités ont produit les effets prévus.

Efficience : Rapport entre les résultats des activités et l'effort correspondant exprimé en termes d'argent, de ressources et de temps.

Fabrication : Toute activité touchant à l'achat de matières et de produits, à la production, au contrôle de la qualité, à la mise en circulation, à l'entreposage et à la distribution de produits finis ainsi qu'aux contrôles correspondants.

Fiabilité : La fiabilité indique jusqu'à quel point une mesure prise par différentes personnes à différents moments et dans différentes circonstances produit les mêmes résultats (voir aussi *validité*).

Indicateur : Critère qui permet de mesurer les changements, directement ou indirectement, et d'évaluer dans quelle mesure les buts ou objectifs d'un programme ou projet sont atteints. Les indicateurs doivent obéir aux critères suivants: clarté, utilité, mesurabilité, *fiabilité*, *validité* (voir ces termes) et acceptation par les principales parties prenantes.

Informations sur le produit : Aux fins du présent document, les informations sur le produit sont celles que les fabricants ou les fournisseurs présentent sur le produit pharmaceutique sous la forme spécifiée dans les directives de l'AA (les dossiers de produit, questionnaires sur le produit, ou autres) afin d'obtenir la préqualification du produit.

Interchangeabilité : Un médicament interchangeable est un médicament qui est l'équivalent thérapeutique d'un produit de référence.

Inspection : Examen officiel, normalement effectué sur site, du respect des bonnes pratiques de fabrication de l'OMS auxquelles il est fait référence dans ce document. Dans certains cas, un examen hors site de la documentation peut remplacer un examen sur site.

Législation : Premier état du processus législatif, au cours duquel l'organe législatif adopte les lois relatives à un domaine, par exemple le contrôle des médicaments. Les lois définissent les rôles, droits et obligations de toutes les parties qui interviennent dans ce domaine d'une manière générale (voir aussi *réglementation* ci-après).

Législation pharmaceutique : Dispositions juridiques relatives aux activités pharmaceutiques (voir aussi le terme *législation*).

Liste nationale des médicaments essentiels : Liste des *médicaments essentiels* (voir ce terme) définie, adoptée et publiée par le pays. Elle est normalement utilisée par tous les établissements de santé, y compris les principaux hôpitaux.

Maîtrise de changements : Système formel par lequel des personnes qualifiées examinent tout changement proposé ou effectif susceptible de modifier le statut validé des systèmes, procédés, installations ou équipements. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir que la validité du système perdure.

Médicament : Toute substance ou tout produit pharmaceutique destiné à l'homme ou à l'animal, qui vise à modifier ou explorer un système physiologique ou un état pathologique dans l'intérêt du patient. Dans le présent document, les termes *médicament* et *produit pharmaceutique* (voir ce terme) sont interchangeables.

Médicaments essentiels : Médicaments qui satisfont les besoins de soins de santé de la majorité de la population. Le Comité OMS d'Experts de la Sélection et de l'Utilisation des médicaments essentiels met à jour tous les deux ans la *Liste modèle OMS des médicaments essentiels*. Tous les pays peuvent utiliser ce modèle pour établir leur propre liste de médicaments essentiels.

Modification : Modification apportée à un questionnaire de produit ou un dossier de produit agréé, par exemple, un changement de formulation, de spécifications techniques ou de processus de fabrication.

Personne autorisée : Personne (parmi les cadres d'une installation de fabrication) responsable de la mise en circulation de lots de produits finis. Dans certains guides de *bonnes pratiques de fabrication* (BPF) et textes juridiques, le terme *personne qualifiée* est attribué à toute personne ayant des fonctions analogues.

Préqualification : Activités entreprises pour définir le besoin d'un produit ou d'un service, pour solliciter les expressions d'intérêt d'entreprises désireuses de fournir le service ou le produit en question, et pour examiner le produit ou le service offert par rapport aux spécifications techniques, et l'établissement où le produit ou le service est préparé, par référence aux normes courantes des *bonnes pratiques de fabrication* (BPF). Ce sont des inspecteurs formés et qualifiés qui examinent le produit ou le service et l'établissement de fabrication au regard des normes courantes. Une fois que le produit est agréé et que l'établissement a l'autorisation de délivrer le produit ou le service en question, les autres AA sont informées de cette décision. La préqualification est requise pour tous les médicaments, quels que soient leur composition et leur lieu de fabrication/homologation, mais le nombre et le type d'informations que le fournisseur doit donner à l'AA aux fins d'évaluation peuvent être différents.

Matières premières actives : Substance ou composé destiné à la fabrication d'un produit pharmaceutique en tant que composé thérapeutiquement actif.

Produits génériques : L'expression *produit générique* n'a pas tout à fait le même sens dans toutes les juridictions. On évite donc de l'utiliser autant que possible et on préfère employer l'expression *médicament multisource* (voir ci-dessus). Les médicaments génériques peuvent être commercialisés sous la dénomination commune agréée ou sous un nom de marque (déposée). Ils peuvent être mis sur le marché sous des formes galéniques et des dosages différents de ceux des *produits pharmaceutiques innovants* (voir ce terme). La dénomination *médicament générique* s'applique à un médicament par lequel on souhaite généralement remplacer le médicament innovant et qui est souvent fabriqué sans autorisation du

laboratoire créateur et mis sur le marché après expiration du brevet ou des droits d'exclusivité. Il ne doit pas être confondu avec les noms génériques des principes actifs.

Produit pharmaceutique : Voir *médicament*.

Produit pharmaceutique innovant : En général, le médicament qui a reçu le premier l'autorisation de mise sur le marché (normalement, en tant que médicament breveté) sur la base d'une documentation prouvant son efficacité, son innocuité et sa qualité au regard des critères exigés à l'époque de l'autorisation. Lorsqu'une substance est disponible depuis de nombreuses années, il n'est pas toujours possible d'identifier un produit pharmaceutique innovant.

Produits pharmaceutiques multisources (génériques) : Produits équivalents ou alternatifs sur le plan pharmaceutique qui peuvent être équivalents, ou non, sur le plan thérapeutique. Les produits pharmaceutiques multisources qui sont équivalents sur le plan thérapeutique sont interchangeables.

Qualification : La qualification consiste à prouver, documents à l'appui, que les locaux, systèmes et matériels sont tous correctement installés et/ou fonctionnent correctement et que leur utilisation aboutit aux résultats attendus. La qualification est souvent une étape (c'est la première) de la validation, mais une étape ne valide pas le processus à elle seule. Dans le contexte que décrit le présent document, c'est le travail fait pour prouver que le système d'approvisionnement livrera toujours des produits de la qualité requise et spécifiée qui répondent à toutes les conditions de qualité exigibles.

Quantification fiable des besoins en médicaments : Évaluation faite avec soin des quantités nécessaires de chaque médicament. Elle est fondée soit sur l'adaptation de la consommation passée, soit sur l'anticipation des types de maladies et leur traitement standard, et l'on peut escompter qu'elle correspondra raisonnablement bien aux besoins réels.

Réglementation : Deuxième étape du processus législatif (la première étant la *législation*, voir ce terme). La réglementation vise spécifiquement à fournir le dispositif juridique permettant de parvenir aux objectifs administratifs et techniques de la législation.

Responsabilité : Obligation de rendre compte de sa conduite et de ses actions, généralement à un individu ou à un groupe, mais en dernière instance, au public. Individus et organisations peuvent les uns comme les autres être responsables. La responsabilité et la *transparence* (voir ce terme) se recoupent à certains égards.

Substitution par un générique : Pratique qui consiste à substituer à un produit, vendu sous un nom de marque ou un nom générique, un produit équivalent, en général moins cher, qui contient le(s) même(s) principe(s) actif(s).

Système d'autorisation : Dispositions juridiques nationales relatives aux entités chargées de la fabrication, l'importation ou la fourniture de produits pharmaceutiques, aux entités chargées de délivrer et de vendre les produits pharmaceutiques, ainsi qu'aux qualifications du personnel des organisations fournissant les produits.

Transparence : Le terme transparence s'applique à :

- la définition par écrit des politiques et procédures et la publication de la documentation écrite ;
- la communication au public des raisons des décisions (voir aussi le terme *responsabilité*).

Validation : La validation consiste à apporter, conformément aux principes des bonnes pratiques de fabrication, les preuves qu'une certaine procédure, un certain processus ou une certaine méthode aboutissent effectivement et systématiquement aux résultats attendus et à consigner cette démarche (voir aussi le terme *qualification*).

Validité : La validité indique jusqu'à quel point une mesure prise donne effectivement la mesure de la caractéristique que l'enquêteur souhaite mesurer (voir aussi *fiabilité*).

MODULE I

Exigences générales pour agences d'approvisionnement

I.1 Introduction

Une agence d'approvisionnement ne dispose souvent que de maigres ressources pour acheter et fournir des substances pharmaceutiques. Dans bien des cas, la qualité d'un produit est compromise lorsqu'il provient de sources non qualifiées. Les AA ont affaire à divers types d'organisations, de fournisseurs et de clients (autorités réglementaires, fabricants, laboratoires de contrôle de la qualité, fabricants sous-traitants, laboratoires sous-traitants, commerçants, intermédiaires, distributeurs et pharmacies). Le système d'assurance de la qualité aidera à garantir que les transactions avec ces partenaires aboutiront à l'achat de produits pharmaceutiques et autres produits de santé (ci-après collectivement désignés « produits ») de la meilleure qualité possible.

Ce Module porte sur les prérequis (ou exigences générales) pour ce type de système, notamment les ressources matérielles (par exemple, locaux, équipement), le personnel, ainsi que les politiques, normes et procédures écrites, nécessaires pour assurer la cohésion de l'ensemble des activités essentielles. Les prérequis décrits dans ce Module sont donc valables pour toutes les AA et les principes généraux peuvent s'appliquer à toutes les activités qui font l'objet des Modules suivants.

I.2 Ressources matérielles

I.2.1 Locaux

I.2.1.1 Bureaux

L'AA doit avoir assez d'espace à usage de bureaux pour le personnel requis et ses activités.

I.2.1.2 Entreposage

L'AA doit disposer d'assez de place pour entreposer et conserver la documentation sur les produits, les échantillons de produits, les stocks, les rapports, les dossiers et autres enregistrements concernant l'ensemble des activités principales d'approvisionnement. Les échantillons et produits doivent être entreposés dans des conditions appropriées qui sont spécifiées sur l'étiquette des produits, par exemple les conditions de température, d'humidité ou de protection contre la lumière. Les exigences en matière d'entreposage sont détaillées dans le Module IV. Il faut qu'il

y ait suffisamment de place pour entreposer le matériel, les fournitures de bureau et le matériel permettant d'assurer une distribution appropriée. Les exigences en matière de distribution sont présentées dans le Module V.

1.2.2 Équipement

1.2.2.1 Ordinateurs

L'ordinateur peut contribuer à l'efficacité des procédures d'approvisionnement, mais ne peut pas les remplacer. Correctement utilisée, l'informatisation servira à accélérer les tâches complexes, à travailler avec plus d'exactitude et à automatiser les tâches répétitives. Le personnel doit être convenablement formé à l'utilisation des systèmes informatisés.

De nombreux aspects de l'approvisionnement se prêtent à l'informatisation, notamment la planification des besoins, la gestion du budget, l'analyse financière, l'élaboration des documents et rapports, la traçabilité des lots fournis aux clients et le contrôle des stocks. Des copies papier doivent être imprimées selon les besoins pour servir de pièces justificatives des activités accomplies.

1.2.2.2 Logiciel

Le logiciel choisi doit correspondre à l'usage prévu. Les programmes utilisés doivent garantir la fiabilité et l'exactitude des informations nécessaires à un système de qualité et à une bonne gestion. Ils doivent être faciles à utiliser et le personnel doit recevoir une formation appropriée en vue de leur utilisation. Dans la mesure du possible, les différents programmes utilisés doivent être compatibles afin de pouvoir transférer les données sans avoir à les saisir à nouveau. Des programmes appropriés doivent être mis en place pour les échanges d'informations par voie électronique entre les AA et le(s) fabricant(s). Des systèmes de sécurité appropriés doivent être installés pour empêcher que des personnes non autorisées aient accès aux enregistrements et rapports informatiques, ou y apportent des modifications. Des systèmes de sauvegarde pour prévenir les pertes de données doivent également être installés. Un programme antivirus et un pare-feu de bonne qualité doivent être installés, configurés, utilisés et mis à jour régulièrement pour empêcher l'accès non autorisé aux données, et leur perte.

Une assistance technique sera assurée pour que le logiciel et les systèmes de sécurité restent fonctionnels et à jour.

¹ Organisation mondiale de la Santé. *Système OMS de certification de la qualité des substances pharmaceutiques qui se trouvent dans le commerce international*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2000. WHO/EDM/QSM/2000.2 (<http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/drugregul/certification/certifcschemes.html>)

Des procédures opératoires normalisées (PON) doivent être appliquées pour veiller à ce qu'une sauvegarde des données soit opérée à intervalles définis et réguliers.

Les sauvegardes des données seront conservées dans un endroit sûr, dont l'accès est contrôlé, dans des conditions appropriées (par exemple, une protection contre les risques d'incendie).

Des systèmes doivent être mis en place pour garantir que les données sauvegardées seront accessibles et lisibles dans l'avenir si nécessaire.

1.2.2.3 Matériel informatique

Le matériel informatique choisi doit permettre de travailler efficacement avec les logiciels utilisés. Ce système disposera de la capacité et de la mémoire nécessaires à l'utilisation prévue ainsi que des périphériques d'entrée et de sortie adéquats, y compris des imprimantes de bonne qualité. L'accès à Internet et si possible à un réseau local (LAN) sera assuré pour faciliter l'échange d'informations.

Un plan de maintenance doit être mis en place pour que le système reste fonctionnel.

1.2.2.4 Télécommunications

Un accès au téléphone et à des systèmes de messagerie électronique doit garantir une communication immédiate.

1.2.2.5 Mobilier

Les locaux disposeront du mobilier de bureau approprié (bureaux, sièges, étagères, armoires, etc.).

1.2.2.6 Matériel de bureau

Les locaux disposeront du matériel de bureau approprié, maintenu en état de fonctionnement.

1.2.2.7 Papeterie et consommables

L'AA fournira la papeterie nécessaire à savoir, papier, feuilles à en-tête, cartes de visite et formulaires pré-imprimés, selon les besoins. Des réserves suffisantes de consommables informatiques seront disponibles notamment, les cartouches, le papier d'impression ainsi que toutes les pièces de remplacement non couvertes par un contrat d'entretien.

1.2.3 Véhicules et transport

Lorsque l'AA est responsable du transport et de la distribution des produits, des moyens de transports appropriés doivent être utilisés afin de garantir la qualité des produits durant le transport (pour plus de détails, voir le Module V.)

1.2.4 Systèmes financiers

L'AA doit pouvoir effectuer les transactions financières nationales et internationales nécessaires et disposer des fonds permettant d'assurer la continuité des opérations.

Elle doit pouvoir recourir à des services bancaires adéquats. Elle nommera un ou plusieurs signataires des comptes en banque pour assurer le contrôle d'une part, et la continuité des opérations en l'absence du personnel clé de l'autre.

Un système comptable sera mis en place et soumis à des audits financiers réguliers.

Si l'AA fait partie d'une organisation plus importante (filiale ou branche d'un groupe), elle devra avoir une autonomie suffisante et/ou des systèmes efficaces devront être mis en place pour lui permettre de réaliser sans délai ses transactions financières.

1.2.5 Ressources humaines

1.2.5.1 Personnel

Le personnel comprendra un nombre suffisant de membres ayant reçu une formation adéquate ; leur cursus et leur expérience seront suffisantes pour accomplir les activités essentielles qui leur sont confiées. Le nombre optimal d'employés par département dépendra du volume et de la valeur des produits achetés et à fournir.

Un personnel suffisant sera chargé du secrétariat, de l'organisation et de la comptabilité et il disposera d'un soutien juridique.

Le personnel clé comprendra les responsables de l'assurance de la qualité, de la préqualification, des achats, de l'entreposage et de la distribution. La personne à qui incombe la préqualification pourra également être responsable de l'assurance de la qualité. La personne responsable de l'assurance de la qualité / de la préqualification et celle qui est chargée des achats doivent être indépendantes l'une de l'autre. Il ne doit pas exister de liens hiérarchiques entre les deux fonctions.

La législation nationale doit être respectée, par exemple, en ce qui concerne les critères exigés pour la personne responsable des achats, de l'entreposage et de la distribution des produits pharmaceutiques.

Les responsabilités du personnel chargé des différentes activités clés sont décrites dans les Modules II à V.

1.2.5.2 Qualifications et expérience

Les responsables de l'assurance de la qualité, de la qualification, des achats, de l'entreposage et de la distribution doivent avoir les qualifications, les connaissances et l'expérience requises dans leurs domaines respectifs (voir les Modules II à V).

1.2.5.3 Code de conduite

Tous les membres du personnel respecteront un code de conduite qui les guidera dans l'ensemble de leurs activités professionnelles. On trouvera une description plus détaillée des codes de conduite dans la section I.2.4 et un exemple de code de conduite dans l'Appendice 1.

1.2.5.4 Confidentialité

Il est essentiel de traiter comme confidentielle toute information obtenue par une personne qui travaille pour l'AA. La majorité des informations fournies par les entreprises et les fabricants est spécifique d'un produit, peut être couverte par un brevet et est commercialement sensible. Il incombe à l'AA de faire en sorte que son personnel traite avec une stricte confidentialité toutes les informations qui lui ont été soumises ou dont il a pris connaissance au cours de l'évaluation de dossiers de produit et d'inspection de sites de fabrication, ou d'une autre manière dans le cadre de l'accomplissement de ses tâches.

Des accords de confidentialité doivent être envisagés si nécessaire. Un exemple d'accord de ce type est présenté dans l'Appendice 2. On trouvera d'autres informations dans l'Appendice 3 (exemple de directive en matière de conflit d'intérêts).

1.2.5.5 Conflit d'intérêts

Avant d'entreprendre une tâche quelconque, le personnel clé (y compris le personnel contractuel) chargé des activités essentielles telles que l'assurance de la qualité, la préqualification, l'achat et la définition de spécifications techniques signera une déclaration d'intérêt. Si, sur la base de cette déclaration, l'exécution par ces personnes du travail faisant l'objet du contrat est jugée appropriée, celles-ci s'engageront à s'acquitter de leurs fonctions dans l'intérêt exclusif de l'AA.

Ces personnes doivent confirmer que les informations figurant dans la déclaration d'intérêt sont exactes, qu'à leur connaissance, il n'existe pas de conflit d'intérêts réel, potentiel ou apparent et qu'elles n'ont aucun intérêt financier ou autre, et/ou de relations avec une personne ou une entité qui :

- peut avoir un intérêt commercial à obtenir la divulgation d'une information confidentielle au cours des activités d'évaluation décrites dans la déclaration ;
- peut avoir bénéficié du résultat de l'évaluation, y compris, entre autres, un fabricant dont les produits sont soumis à évaluation ou un fabricant de produits concurrents.

Les membres du personnel s'engagent à aviser rapidement l'AA de tout changement de cette situation, par exemple si un problème se pose, qui conduit à un conflit d'intérêts au cours de leurs activités avec l'AA.

1.2.5.6 Descriptions de poste

Une description de poste consignée par écrit, avec définition des responsabilités, doit exister pour tous les membres clés du personnel. Les membres du personnel et leur supérieur doivent signer et dater la description de poste.

1.2.5.7 Organigramme

L'AA disposera d'un organigramme actualisé et approuvé indiquant les postes, les noms des responsables et les liens hiérarchiques.

Les responsabilités et les liens hiérarchiques indiqués dans l'organigramme doivent concorder avec les informations figurant dans les descriptions de poste.

1.3 Documents relatifs aux politiques et aux normes

La documentation est un élément essentiel d'un système d'assurance de la qualité. L'AA doit disposer d'un système de documentation complet, incluant des politiques, des directives, des normes et des règles, consignées dans des manuels, des procédures, des enregistrements et documents connexes.

Dans chaque service ou département, toutes les activités seront accomplies et consignées de manière uniformisée, selon des procédures écrites et approuvées.

Les principaux éléments du présent Système modèle d'assurance de la qualité pour Agences d'Approvisionnement (MQAS) sont décrits ci-après.

1.3.1 Manuel de qualité

L'AA doit disposer d'un manuel de qualité qui expose la politique de qualité telle qu'établie par la direction pour les différentes activités exécutées par l'AA. Le manuel de qualité devra comporter des déclarations de politique générale et présentera les objectifs de l'Agence en matière de qualité. De plus, des documents décriront la stratégie à suivre par chaque service ou département dans toutes leurs activités touchant la préqualification puis les achats, l'entreposage et la distribution.

Le manuel de la qualité doit comprendre au moins les éléments suivants :

- (a) une déclaration de politique de la qualité, incluant au moins les points suivants :
 - (i) une déclaration d'intentions de la direction relative aux normes des services à fournir,
 - (ii) un engagement à élaborer, mettre en œuvre et maintenir un système efficace de gestion de la qualité,
 - (iii) un engagement de la direction en faveur de bonnes pratiques professionnelles et de la qualité des activités et services,
 - (iv) un engagement de la direction à se conformer au contenu des présentes directives,
 - (v) une disposition obligeant l'ensemble du personnel intervenant dans les activités au sein de l'AA à se familiariser avec la documentation relative à la qualité et la mise en œuvre des politiques et procédures dans l'exécution de ses tâches ;
- (b) la structure de l'AA (organigramme) ;
- (c) les activités opérationnelles et fonctionnelles de façon à définir clairement la portée et les limites des responsabilités ;
- (d) une présentation générale de la structure de la documentation utilisée dans le système de gestion de la qualité à l'intérieur de l'AA ;
- (e) les procédures générales de gestion de la qualité au niveau interne ;
- (f) des références à des procédures spécifiques, conflit d'intérêts et code de conduite ;
- (g) des informations sur les qualifications, expérience et compétences appropriées que le personnel doit posséder ;
- (h) des informations sur la formation initiale et continue du personnel ;

- (i) une politique d'audit interne et externe ;
- (j) une politique pour la mise en œuvre et la vérification des actions correctives et préventives ;
- (k) une politique pour le traitement des plaintes ;
- (l) une politique relative aux examens du système de gestion de la qualité ;
- (m) une politique pour la prise en charge des résultats hors spécification (RHS) ;
- (n) une politique de sélection des prestataires de services et des fournisseurs faisant référence à la préqualification ;
- (o) une politique relative à l'entreposage et la distribution des produits.

Une fois cette politique de la qualité définie, l'AA doit la mettre en œuvre, assurer la continuité de son application, la réviser et l'amender si nécessaire à intervalles réguliers.

1.3.2 Procédures opératoires normalisées

Toutes les activités propres à l'AA seront exécutées conformément à des procédures opératoires normalisées (PON) consignées par écrit, claires et détaillées. La portée et l'étendue des PON peuvent être déterminées en s'appuyant sur les principes de gestion du risque. Le contenu de chacune de ces PON, en particulier la description point par point du déroulement des activités, la présentation approuvée des enregistrements et les formats de rapports (voir les addenda ci-après), doit correspondre aux opérations de l'AA considérée.

Les PON seront rédigées par la personne responsable de la procédure envisagée. La rédaction d'une PON doit elle-même faire l'objet d'une PON afin d'assurer la cohérence dans sa conception, sa structure et sa présentation. On trouvera un exemple de PON pour la rédaction d'une PON à l'Appendice 4.

Les PON doivent être réexaminées périodiquement.

1.3.2.1 Style et présentation

La PON sera rédigée selon le modèle approuvé par l'AA et par la ou les personne(s) autorisée(s), qui la signeront et la dateront en bonne et due forme. La PON doit être écrite dans un langage clair et sans ambiguïté. Le nom et/ou le logo de l'AA doit figurer sur la première page de chaque PON.

1.3.2.2 Éléments des procédures opératoires normalisées

Une PON doit contenir au moins les éléments suivants.

Titre et numéro

Chaque PON doit avoir un titre donnant une indication claire de l'activité décrite. Un système de numérotation facilitera l'identification de l'activité ou du département qui est l'objet de la PON.

Objectif

Cette section doit décrire ce qui doit être accompli et/ou atteint en suivant la PON.

Portée

Cette section doit décrire le niveau, la profondeur ou le champ d'application de la PON.

Politique (section facultative, si elle n'est pas incluse ailleurs)

Cette section doit indiquer la politique de l'AA relative à l'activité considérée.

Responsabilités

Dans cette section doit figurer la liste de la (des) personne(s) et/ou des départements responsable(s) de l'exécution des activités énumérées dans la procédure. Il peut être utile de mentionner le poste et/ou le département plutôt que le nom de la (des) personne(s).

Marche à suivre

Cette section doit décrire les étapes à suivre du début à la fin du processus pour mener l'activité à bien. Les étapes seront indiquées à l'impératif et numérotées. Il est conseillé de préciser qui est responsable de chaque étape. Pour ce faire, on peut indiquer le poste (titre de la fonction) de la personne responsable (à côté de chaque étape), ou le numéro des différentes étapes à côté des postes énumérés sous le titre « Responsabilités ». Lorsqu'une étape conduit à une autre procédure à suivre, la PON applicable doit être indiquée à cette étape.

Distribution et retrait

La documentation doit être distribuée avec soin. Les PON annulées ou obsolètes doivent être retirées des endroits où elles sont utilisées. Les sections et/ou les personnes (postes) responsables auxquelles la PON a été distribuée doivent figurer sur une liste.

Révisions

Dans une section qui pourrait être intitulée « Historique », la date de chaque changement apporté à la PON, la personne responsable de la révision, la modification elle-même et la raison de celle-ci seront consignées. Cette section donnera à l'AA l'historique des amendements apportés à la PON.

Addenda

La présentation de tous les registres à remplir ou à tenir à jour dans le cadre de l'activité sera standardisée. Il est utile de déterminer et d'approuver cette présentation à l'avance. La présentation « standard » approuvée fait partie de la PON et peut y être jointe en tant qu'addendum.

1.3.2.3 Activités à exécuter selon les procédures opératoires normalisées

Des PON consignées par écrit doivent indiquer les activités de l'AA et assurer la cohérence de l'exécution des opérations, tâches ou activités.

La liste qui suit présente des exemples d'activités qui peuvent faire l'objet de PON. Une liste plus spécifique est proposée à la fin de chaque Module de ces directives :

- rédaction d'une PON (voir Appendice 4),
- gestion des plaintes,
- contrôle d'un document/dossier,
- auto-inspection,
- gestion des rappels,
- surveillance des conditions environnementales (par exemple, la température),
- suivi des performances des fournisseurs,
- identification et notification des produits de qualité inférieure/faux/faussement étiquetés/falsifiés/contrefaits (SSFFC),
- évaluation des offres reçues,
- commande de produit(s) à un fournisseur ou un fabricant,
- conservation des produits,
- conservation de la documentation sur les produits,
- manipulation des échantillons de produits,
- gestion du stock et contrôle d'inventaire,
- contrôle, suivi et enregistrement de la température et de l'humidité relative,

- prise en charge du matériel et/ou des produits nécessitant des conditions spéciales d'entreposage,
- gestion d'un budget,
- analyse financière,
- traçabilité des lots fournis aux clients,
- contrôle des mots de passe du personnel travaillant avec des ordinateurs,
- sauvegarde et conservation des données,
- commande, entreposage et manipulation des consommables,
- gestion des signataires de comptes bancaires,
- gestion du système comptable,
- réalisation des audits financiers,
- préparation et gestion du code de conduite,
- établissement et suivi des accords de confidentialité,
- préparation et suivi des déclarations de conflit d'intérêts,
- préparation des descriptions de poste,
- préparation des organigrammes,
- préparation du manuel de qualité,
- distribution et retrait des PON,
- contrôle des changements,
- traitement des modifications,
- gestion des dossiers et des archives,
- établissement et suivi des contrats.

Chaque fois que la PON est révisée et amendée, les anciennes versions doivent être retirées des endroits où elles sont utilisées (comme indiqué sur la liste de distribution), et remplacées par la version actualisée. Le retrait doit être consigné. La section et/ou la personne responsable qui reçoit la PON doit en accuser réception. Le personnel doit recevoir une formation appropriée pour utiliser la PON révisée.

1.3.3 **Politique relative au contrôle des changements et traitement des modifications**

1.3.3.1 **Contrôle des changements**

L'AA doit avoir une politique et une procédure pour le contrôle des changements. Cette politique doit permettre de gérer les changements dans l'Agence, par exemple des modifications dans les procédures, les processus internes ou les locaux. La procédure doit décrire le processus qui sera suivi pour initier le changement et l'acheminement de la demande d'approbation en vue de la mise en œuvre ou du rejet du changement. L'examen de la demande de changement doit inclure une évaluation du risque et de l'impact du changement.

1.3.3.2 **Modifications des caractéristiques d'un produit préqualifié**

Une procédure sera également élaborée pour traiter les modifications apportées à un produit préqualifié comme, par exemple, celles qui concernent le principe actif, la formulation, les procédés de fabrication, les méthodes de tests analytiques ou le conditionnement de produits préqualifiés. La procédure doit garantir la notification de ces modifications à l'AA avant la fabrication ou avant la livraison et la mise en circulation de nouveaux lots.

Le Module VI décrit de manière plus détaillée la prise en charge des modifications dans le dossier-produit

1.3.4 **Code de conduite**

L'AA doit concevoir, approuver et appliquer un code de conduite écrit.

Le code de conduite décrit la politique de l'AA concernant la conduite professionnelle du personnel. Il sera appliqué par tous les membres du personnel.

Le code de conduite donne des directives aux membres du personnel sur la conduite à tenir dans diverses situations. Il peut traiter les points suivants :

- introduction et objectifs
- responsabilités clés
- responsabilités personnelles
- sécurité
- compétence professionnelle
- qualifications et expérience
- conduite
- intégrité et attitude

- tenue vestimentaire, santé et hygiène
- relations avec la direction
- PON
- déplacements/voyages et logement
- confidentialité et conflit d'intérêts
- documentation et enregistrements
- contrats et mandats
- dossiers « produits », évaluation et inspection
- échantillons
- rapports d'évaluation et d'inspection
- communication d'informations et de conseils.

1.3.5 Directives en matière de conflit d'intérêts

L'AA doit avoir une politique en matière de conflit d'intérêts que l'ensemble du personnel (y compris les experts externes et les consultants) doit observer. On trouvera un exemple de directives en matière de conflit d'intérêts dans l'Appendice 3.

Le document doit traiter au moins des points suivants :

- introduction et objectifs
- définitions et principes
- responsabilités
- confidentialité
- impartialité.

1.3.6 Liste des produits, des fabricants et des fournisseurs préqualifiés

L'AA élaborera et mettra à jour selon sa propre procédure une liste de produits, fabricants et fournisseurs préqualifiés après avoir évalué les données et informations sur les produits et inspecté les sites de fabrication. La liste doit mentionner spécifiquement le site de fabrication pour chaque produit préqualifié.

La personne sur qui repose la responsabilité de la préqualification sera également responsable de l'ajout ou de la suppression d'éléments de la liste.

Lorsque l'AA a terminé l'évaluation d'un dossier de produit et a procédé à l'inspection du site pour vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication, des bonnes pratiques d'entreposage et des bonnes pratiques de distribution, elle établira une liste qui reflète le statut des produits et fabricants préqualifiés.

L'AA disposera d'une liste actualisée, agréée des produits et fournisseurs préqualifiés. L'accès à cette liste sera contrôlé et elle sera mise à jour par le personnel autorisé.

Cette liste contiendra au moins les informations suivantes :

- nom et adresse physique du fabricant, y compris ceux du (des) site(s) de fabrication approuvé(s) correspondant à chaque produit ;
- informations détaillées sur le produit, notamment le nom de marque, la dénomination commune internationale (DCI), la forme galénique, le dosage et la taille du conditionnement ;
- date de la dernière (pré)qualification.

1.3.7 Tenue des enregistrements

Les enregistrements de toutes les opérations seront tenus et conservés selon un mode d'organisation approprié.

Un espace suffisant sera réservé pendant une période définie pour l'entreposage des enregistrements, notamment ceux qui contiennent les informations sur les produits, les fabricants et les inspections. L'accès à cet espace doit être réservé au seul personnel autorisé, car des informations confidentielles peuvent y être archivées (notamment des dossiers sur la fabrication, les essais et/ou l'entreposage).

Les dossiers relatifs aux lots de produits achetés doivent être conservés pendant au moins un an après la date de péremption du produit ou plus longtemps pour se conformer aux exigences du client ou à la législation nationale.

1.3.8 Établissement de contrats

Toute délégation d'activité à une autre organisation (par exemple, une autre AA, un laboratoire de contrôle de la qualité ou un distributeur) doit faire l'objet d'un accord écrit entre les deux parties. Le donneur d'ordre doit s'assurer que le sous-traitant répond aux critères exigés dans ces directives.

MODULE II

Préqualification

II.1 Introduction

La préqualification est un des éléments clés garantissant l'achat et la fourniture de médicaments de qualité acceptable. Le processus de préqualification comprend deux grandes parties : l'évaluation du produit et l'inspection chez le fabricant.

L'évaluation du produit est le moyen de s'assurer que le produit correct est spécifié par l'AA. Celle-ci juge alors si le fabricant offre un produit qui répond aux normes et règles prédéterminées en termes d'innocuité, de qualité et d'efficacité.

L'inspection du fabricant a pour but de s'assurer que celui-ci est capable de fabriquer le produit tel que spécifié dans les informations contenues dans le questionnaire/dossier du produit et conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF), comme recommandé par l'OMS. Le fabricant doit être en mesure d'exercer systématiquement ses activités selon les normes spécifiées afin d'assurer l'homogénéité de tous les lots produits.

L'évaluation des services sous-traités, par exemple, par des agents chargés du stockage et de la distribution, des organisations de recherche contractuelles (ORC) ou des laboratoires de contrôle de la qualité – qui vérifient si les BPF, les bonnes pratiques cliniques (BPC) et les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) sont respectées – est de nature à renforcer le processus de préqualification.

Il incombe à l'AA de veiller à ce que toutes les étapes de la préqualification soient menées à bien conformément au présent Système modèle d'assurance de la qualité pour AA (MQAS). Ainsi, les fabricants fourniront des produits qui seront conformes aux spécifications, normes et standards. Une préqualification complète peut ne pas être nécessaire lorsque des produits sont déjà préqualifiés par le programme OMS de préqualification des médicaments ou enregistrés par des autorités strictes de réglementation des médicaments (SRA). De cette manière, les AA feront le meilleur usage possible des ressources et l'on évitera la duplication du travail de préqualification. De plus, la préqualification réduit le risque que les AA acquièrent et fournissent des produits sous-standards.

Ce Module présente des recommandations que les AA devraient appliquer lorsqu'elles calculent leurs besoins en produits et lorsqu'elles évaluent les produits et les arrangements proposés par les fabricants sur leur fabrication et leurs fournitures.

II.2 Principes de la préqualification

Les procédures de préqualification se fondent sur les principes suivants :

- confiance dans les informations fournies par les autorités nationales de réglementation des médicaments ;
- évaluation des données et informations présentées par les fabricants sur les produits y compris leur formulation, leur fabrication, les tests et leurs résultats ;
- compréhension d'ensemble des activités de production et de contrôle de la qualité des fabricants et fournisseurs et de leur respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) ;
- évaluation de la continuité de la production et du contrôle de la qualité conformément aux BPF telles que décrites dans la dernière version de la publication de l'OMS *Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques (1)* et les directives supplémentaires de l'OMS sur les BPF.

L'AA doit disposer d'un document décrivant la politique et les procédures de préqualification, comprenant l'évaluation des informations sur les produits et du respect des normes par les fabricants.

Si la préqualification est confiée à une autre entité, cette externalisation doit faire l'objet d'un accord écrit entre les deux parties. Le donneur d'ordre doit s'assurer que le sous-traitant répond aux critères présentés dans ce Module.

II.2.1 Liste modèle OMS des médicaments essentiels

Les AA peuvent observer que de nombreux produits dont elles ont besoin figurent sur la liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS, mise à jour périodiquement (2). Cette liste sera pour elles une référence utile pour établir les spécifications des médicaments qu'elles recherchent.

II.2.2 Normes de préqualification

On trouvera les normes actuelles de préqualification sur le site : <http://apps.who.int/prequal/default.htm>

En principe, les produits doivent être conformes aux recommandations faites par l'OMS dans le document intitulé « *Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multisource (génériques) – Manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique* » (3). Les fabricants doivent respecter les BPF de l'OMS.

II.2.3 Personnes responsables et responsabilités

Toutes les personnes responsables de la préqualification doivent avoir une formation appropriée.

II.2.3.1 Personnel responsable de la préqualification

La personne responsable de la préqualification doit être indépendante de celle qui est responsable des achats.

Les responsabilités essentielles de l'unité chargée de la préqualification sont notamment :

- établir les spécifications des produits ;
- publier les appels à expression d'intérêt (si ce mécanisme est utilisé). On trouvera un exemple d'appel à expression d'intérêt dans l'Appendice 5 ;
- établir un questionnaire pour recueillir les données et les informations sur un produit et/ou les directives pour la compilation des informations sur un produit ;
- évaluer les données et les informations sur les produits pour vérifier leur conformité aux normes et aux standards ;
- évaluer les sites de fabrication pour vérifier qu'ils se conforment aux BPF de l'OMS ;
- établir la liste des produits et fabricants préqualifiés.

II.2.3.2 Personnel chargé d'évaluer les informations sur les produits

Dans la mesure du possible, la personne responsable de l'évaluation des informations sur les produits doit être indépendante de celle qui est chargée de l'évaluation du site de fabrication.

Les responsabilités essentielles de l'unité ou de la personne chargée d'évaluer les informations sur les produits doivent comprendre :

- l'élaboration et l'application des PON et des directives pour l'évaluation des informations sur les produits ;
- la réception des informations sur les produits ;
- l'examen des informations sur les produits (exhaustivité des documents initialement reçus) ;
- évaluation des informations sur les produits (évaluation complète pour vérifier la conformité aux normes) ;
- informer les fabricants du résultat de l'évaluation des informations sur les produits ;

- communiquer avec la personne responsable de l'inspection des sites de fabrication.

Les personnes chargées d'évaluer les informations sur les produits doivent avoir les qualifications et l'expérience requises, notamment des connaissances en pharmacie, chimie pharmaceutique et pharmacologie. Dans l'idéal, elles auront rempli des fonctions de réglementation ou acquis une expérience dans ce domaine.

II.2.3.3 Personnel responsable de l'inspection des sites de fabrication

Les principales responsabilités de l'unité ou de la personne chargée de l'inspection des sites de fabrication comprendront :

- la préparation et la mise en œuvre de directives et de PON ;
- la coordination des inspections à réaliser ;
- si nécessaire, le recrutement ou la nomination d'inspecteurs ayant les qualifications et l'expérience appropriées ;
- la conduite des inspections ;
- la préparation des rapports d'inspection ;
- le suivi des actions correctives et préventives après les inspections ;
- la finalisation des rapports d'inspection ;
- la communication aux fabricants du résultat de l'inspection.

Au minimum, le personnel / la personne chargée de l'inspection des sites de fabrication doit avoir les qualifications et l'expérience voulues dans le domaine de la fabrication des médicaments, de l'assurance de la qualité, des BPF et des bonnes pratiques de distribution (BPD), des inspections et audits, de la chimie et du contrôle de la qualité. Dans l'idéal, ces responsables auront rempli des fonctions d'inspection pour une autorité de réglementation ou auront une expérience de la gestion des sites de fabrication.

Bien que la décision soit prise en toute indépendance, la personne chargée d'évaluer les informations sur les produits et celle qui est chargée d'inspecter les sites de fabrication devront communiquer entre elles, car certaines informations sur les produits devront peut-être être vérifiées pendant l'inspection.

II.2.4 Principales étapes de la préqualification

Les principales étapes de la préqualification comprennent la demande et la réception de données et informations relatives aux produits, l'examen et l'évaluation des données et des informations et l'évaluation du respect des normes de fabrication telles que les BPF.

Les étapes préparatoires à l'élaboration d'un système de documentation, comprenant des accords de confidentialité, déclaration de conflit d'intérêts, PON et directives sont décrites dans le Module I.

II.2.4.1 Étape 1 : Demande d'informations

Préparer les spécifications du (des) produits aux fins de préqualification

Les spécifications du (des) produit(s) à préqualifier seront préparées.

Elles doivent être détaillées, claires et sans ambiguïté pour éviter qu'une documentation qui ne correspond pas aux produits à acheter ne soit inutilement soumise et traitée.

Les spécifications doivent au moins préciser :

- le nom du (des) principe(s) actif(s)/dénomination commune internationale (DCI) ;
- le dosage ;
- la forme galénique (voie d'administration).

D'autres aspects à envisager sont les exigences en matière de taille du conditionnement, matériaux de conditionnement primaire et étiquetage.

Lorsque les spécifications sont établies, les informations peuvent être diffusées largement à tous les fabricants ou de manière ciblée à des fabricants préqualifiés selon les règles internes de l'AA. Les informations communiquées doivent au moins comprendre :

- l'objectif de la demande d'informations ;
- la liste des produits, avec les spécifications pour chaque produit ;
- l'information sur les quantités requises (si disponible) ;
- le détail des informations à soumettre ;
- la procédure pour la soumission, y compris les informations sur les détails à soumettre, sur le point focal auquel adresser la soumission et sur la présentation de cette soumission ;
- les renseignements sur le destinataire de la soumission (nom, adresse, numéro de téléphone, numéro de télécopie, adresse électronique et adresse postale) ;
- la date de clôture de réception des informations par l'AA.

Procédure pour la soumission de « dossiers-produits »

La procédure pour la soumission de « dossiers-produits » doit être rendue publique et accessible. Si ce n'est pas le cas, les raisons de la décision doivent être données, documents à l'appui.

La procédure doit être écrite dans un langage clair et sans ambiguïté, contenir et détailler au moins les éléments suivants :

- le contenu et la forme de la soumission, notamment le type et la présentation de l'information requise (par exemple, la procédure de soumission des informations sur un produit homologué dans un pays reconnu comme ayant un organisme de réglementation des médicaments efficace, ainsi que des instructions sur la vérification de la conformité d'un dossier par référence croisée avec la présentation prescrite pour la soumission) ;
- les modalités de soumission, y compris l'adresse à laquelle la documentation doit être envoyée, et éventuellement une facture correspondant à la récupération des dépenses.

Contenu et présentation de la soumission

Pour chaque produit soumis à préqualification, le fabricant intéressé sera prié de présenter un « dossier-produit », ainsi qu'un échantillon de taille suffisante pour que l'on puisse l'analyser en fonction des spécifications du produit fini figurant dans les informations données. Une lettre d'accompagnement et une liste de contrôle des informations fournies (facultative) peuvent être jointes.

Selon les principes actifs, le pays de fabrication et d'homologation des produits à préqualifier, la présentation de l'information sera différente.

Les informations seront plus détaillées pour les produits dont la biodisponibilité peut être altérée par la chiralité, l'isomérisation, la formulation à libération contrôlée, le polymorphisme ou d'autres propriétés qui peuvent affecter le résultat thérapeutique.

Dans le présent document, le terme « dossier-produit » désigne l'une ou l'autre des trois présentations suivantes de la soumission :

1. Pour les produits fabriqués et homologués dans des pays où la réglementation s'inspire des règlements internationaux sur l'évaluation de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité, il convient de soumettre les informations suivantes :
 - un certificat de produit pharmaceutique (CPP) de type OMS (4) délivré par une autorité de réglementation des médicaments

rigoureuse (SRA), ainsi qu'un résumé des caractéristiques du produit (RCP), ou une preuve de l'homologation officielle du produit ;

- si le produit est différent de celui homologué par la SRA, les arguments et/ou les données à l'appui de la demande doivent être présentés. Il peut notamment s'agir de différences dans la formulation, le dosage ou d'autres spécifications, y compris le conditionnement.

Les produits homologués uniquement à des fins d'exportation, doivent être totalement évalués sauf s'ils ont été approuvés ou ont reçu un avis favorable selon la procédure prévue par la loi canadienne de 2004 (Lois du Canada 2004, chapitre 23, projet de loi C-9), ou l'Article 58 de la réglementation de l'Union européenne (UE) No. 726/2004 ou une approbation préliminaire de l'Administration fédérale américaine des aliments et des médicaments (US FDA).

2. Un dossier de produit standard tel qu'établi pour une autorité nationale de réglementation des médicaments sera soumis, à condition qu'il contienne les informations appropriées telles que demandées dans les directives de l'OMS, par exemple, un document technique commun (DTC). Dans ce cas, le fournisseur enverra une lettre d'accompagnement indiquant où se trouvent les informations requises dans le dossier de produit standard.
3. Un questionnaire dûment rempli présentant les informations sur le produit sera soumis. On trouvera un exemple de questionnaire sur le produit pharmaceutique dans l'Appendice 6.

Modalités de la soumission

Les fournisseurs disposeront d'au moins 60 jours pour rassembler et soumettre les « dossiers-produits ».

Les fournisseurs seront priés de déclarer que les informations soumises sont données de bonne foi et correctes.

L'AA se réserve le droit de mettre un terme à la procédure de préqualification d'un produit et d'un fabricant si celui-ci ne fournit pas les informations requises dans le délai spécifié, ou si les informations données ne permettent pas d'aller jusqu'au terme de la préqualification.

II.2.4.2 Étape 2 : Réception des « dossiers-produits »

Réception des informations

L'AA doit avoir l'infrastructure requise pour recevoir et traiter les « dossiers-produits » soumis par les fabricants. Elle disposera du personnel pour traiter cette documentation ; des procédures écrites pour la réception, l'identification et le marquage des dossiers, des conditionnements et des échantillons, ainsi que de l'espace nécessaire pour déballer et stocker les marchandises.

Les envois contenant les « dossiers-produits » seront reçus à l'adresse spécifiée avant la date fixée par l'AA.

L'AA doit avoir une politique claire en matière d'acceptation des dossiers après la date de clôture spécifiée. Normalement, le traitement des demandes déposées après la date de clôture ne sera pas autorisé. Celles-ci ne seront prises en compte que dans des circonstances exceptionnelles, par exemple lorsqu'un fabricant est le seul à déclarer son intérêt pour la fourniture d'un produit spécifique. Il convient d'exprimer ses regrets lorsque la déclaration d'intérêt arrive avec retard, les fabricants étant invités à donner les raisons de ce retard.

À chaque « dossier-produit » sera affecté un numéro de référence unique afin d'assurer la traçabilité des informations le concernant.

Toutes les informations fournies par les fabricants seront consignées dans un registre tenu à jour.

II.2.4.3 Étape 3 : Vérification (screening) des « dossiers produits »

Il importe de vérifier que les « dossiers-produits » envoyés par le fabricant sont complètes. Cet examen doit être fait conformément à une procédure écrite. Si les « dossiers-produits » ne remplissent pas les conditions requises, ils seront exclus de l'évaluation et de l'inspection.

Pour que cet examen soit méthodique, il sera fait selon une check-list. L'examen de chaque envoi sera enregistré par écrit.

Les informations à consigner sont les suivantes :

- date de réception
- nom du (des) fabricant(s) intéressé(s)
- adresse du fabricant
- nom du produit
- pays de fabrication
- numéro du produit
- résultat de l'examen.

On trouvera à l'Appendice 7 un exemple de PON pour vérifier et évaluer les « dossiers-produits » avec un modèle de check-list.

Les informations incomplètes ne seront pas conservées aux fins d'évaluation. Le fabricant sera informé que les informations reçues sont incomplètes et prié d'envoyer les informations manquantes dans un délai spécifié. À défaut, son dossier sera rejeté pour manque de données.

Les envois contenant les « dossiers-produits » qui sont conformes à la procédure d'examen seront conservés pour évaluation complète.

Pour chaque envoi reçu contenant les « dossiers-produits », on rédigera un résumé indiquant le numéro de référence donné au produit par l'AA, la DCI, le dosage, la forme galénique et la taille du conditionnement du produit, le nom du fournisseur, le nom et l'adresse du (des) site(s) de fabrication, la présence éventuelle d'un échantillon, et si tel est le cas, la taille de l'échantillon.

II.2.4.4 Étape 4 : Évaluation des « dossiers-produits »

Évaluateurs

Les personnes chargées de l'évaluation des « dossiers-produits » devront avoir les qualifications voulues et l'expérience de l'évaluation des données et des informations sur les produits. Des évaluateurs externes ayant les qualifications voulues peuvent être employés. Le recrutement d'évaluateurs externes est subordonné au respect de la politique de l'AA en ce qui concerne, entre autres, la confidentialité, les conflits d'intérêts et les ressources financières. L'examen des conflits d'intérêts potentiels et des questions de confidentialité ne s'arrête pas à la signature d'une déclaration par l'évaluateur potentiel. Il faut aussi vérifier ses références.

Un accord en bonne et due forme concernant l'exécution des tâches et le mandat des évaluateurs sous contrat doit avoir été signé avant le début de l'activité.

Une liste des noms, adresses, dates de recrutement, qualifications et expérience des évaluateurs sera tenue à jour. Des copies des accords signés seront conservées dans un fichier central.

Évaluation

Un calendrier sera fixé pour l'évaluation des « dossiers-produits ». Ces dossiers seront évalués dans un délai raisonnable après la clôture de la soumission.

Elle sera effectuée selon une procédure écrite. On trouvera un exemple de PON pour l'examen et l'évaluation du « dossier-produit » dans l'Appendice 7.

La personne responsable de l'évaluation suivra le déroulement de celle-ci pour s'assurer que chaque « dossier-produit » est évalué conformément aux normes prescrites.

Rapports d'évaluation

Chaque évaluateur doit préparer un rapport d'évaluation en bonne et due forme pour chaque produit, comprenant une recommandation sur son acceptation ou son rejet. Ce rapport sera communiqué au fabricant.

Le fabricant sera invité à donner une réponse dans les cas où les données et les informations se révèlent incomplètes ou non conformes aux directives.

Un délai raisonnable sera accordé pour la communication de données et informations supplémentaires.

Les informations supplémentaires seront évaluées et le résultat final sera communiqué au fabricant.

Le rapport d'évaluation sera classé avec la documentation sur l'évaluation du produit aux fins de référence et de suivi le cas échéant.

Analyse des échantillons

Les échantillons soumis avec les « dossiers-produits » doivent être analysés – si cela est jugé nécessaire en se fondant sur une évaluation du risque – conformément aux spécifications du produit fini. Les certificats d'analyse d'échantillons de produits doivent être mis à la disposition de l'AA.

L'AA doit avoir accès à un laboratoire de contrôle de la qualité pour ses analyses. Le guide OMS intitulé *Guide de l'OMS pour l'élaboration d'un manuel des systèmes qualité pour un laboratoire de contrôle* (5) vise à établir une base pratique que chaque AA peut adopter et adapter pour finaliser son propre manuel sur ce sujet, afin d'atteindre le niveau de spécificité et de complexité requis.

Les analyses peuvent être sous-traitées à un laboratoire. Dans ce cas, l'AA veillera à ce qu'il observe les BPF et les bonnes pratiques d'un laboratoire de contrôle (6). Il est donc recommandé de s'adresser à un laboratoire de contrôle de la qualité préqualifié par l'OMS ou un laboratoire accrédité. L'AA vérifiera l'accréditation. Elle établira avec le laboratoire un contrat ou un accord écrit. Le libellé du contrat doit être clair et spécifier les responsabilités de chacune des parties.

C'est à l'AA qu'il revient de veiller à l'accès aux données brutes.

L'AA doit disposer d'une procédure qui sera suivie pour investiguer, traiter et enregistrer toute non-conformité détectée par le laboratoire d'analyses. Si un échantillon n'est pas conforme aux spécifications, elle étudiera le problème et communiquera ses conclusions au fabricant.

II.2.4.5 Étape 5 : Planification, préparation et réalisation des inspections

Chaque lot de chaque produit acheté par l'AA doit être fabriqué selon les BPF de l'OMS pour garantir l'homogénéité de tous les lots.

L'endroit où le produit est effectivement fabriqué doit être connu et spécifié.

Dans certains cas, un fabricant sous contrat fabrique le produit pour le compte d'un fournisseur ou d'un agent. Chaque site de fabrication spécifié dans les informations sur le produit sera inspecté pour vérifier le respect des BPF de l'OMS.

Les fabricants des principes actifs utilisés seront inspectés, en se fondant sur l'évaluation du risque, dans le cadre de la procédure d'évaluation, pour s'assurer que ces principes actifs ont été fabriqués conformément aux BPF de l'OMS.

Certificats existants

La certification ISO ne garantit pas le respect des BPF de l'OMS ni ne remplace la vérification du respect des BPF de l'OMS.

De même, un CPP n'est pas une garantie de respect des BPF. La participation au système de certification de l'OMS (7) est volontaire et il n'existe pas d'évaluation officielle des autorités de réglementation des médicaments qui adhèrent au système. Il n'est donc pas recommandé dans certains cas de se fier au seul CPP.

Le système de certification est un outil administratif et n'est fiable que là où l'autorité nationale de réglementation des médicaments compétente a un système établi, connu pour être conforme aux normes acceptables d'évaluation et d'homologation ou d'autorisation des produits et des fabricants, y compris les produits destinés à l'exportation. Outre le CPP, des informations peuvent être exigées, comme par exemple une copie du rapport d'inspection et les mesures correctives prévues par le fabricant. S'ajoutant à d'autres, ces documents peuvent être jugés utiles pour le processus de préqualification et les évaluations de suivi ultérieures.

L'AA vérifiera néanmoins le respect des BPF de l'OMS lors de la préqualification et envisagera selon les cas une inspection du site de fabrication. On trouvera à l'Appendice 8 un exemple de recommandations relatives aux systèmes de qualité à l'intention des services d'inspection.

Inspecteurs

Les inspections doivent être effectuées par un inspecteur ou une équipe d'inspecteurs ayant les qualifications et la formation requises ainsi que l'expérience des inspections en pays étranger. Ces inspecteurs auront une bonne connaissance

de l'assurance de la qualité et des BPF en matière de production pharmaceutique et de contrôle de la qualité. Un nombre suffisant d'inspecteurs sera désigné pour procéder aux inspections dans des délais déterminés.

Si possible, un représentant de l'AA (la personne responsable de la pré-qualification et ayant une connaissance des BPF) fera partie de l'équipe d'inspection.

Exceptionnellement, des consultants du secteur privé peuvent être chargés des inspections, à condition qu'il n'existe aucun conflit d'intérêts et que tous les engagements de confidentialité soient l'objet d'un accord et soient respectés jusqu'à la fin des opérations. C'est pourquoi on estime généralement que les personnes qui travaillent dans une entreprise fabriquant des médicaments ne conviennent pas pour cette tâche. Les inspecteurs extérieurs intéressés soumettront leur déclaration d'intérêt et leur curriculum vitae à l'AA qui examinera ces documents avant toute décision sur la désignation des inspecteurs. Un accord en bonne et due forme concernant l'exécution des tâches et les attributions doit être signé avant le début des activités des inspecteurs sous contrat.

Une liste récapitulative reprenant les noms, adresses, dates de missions, qualifications et expérience des inspecteurs sera établie et maintenue à jour.

Planification et préparation des inspections

Pour préparer l'inspection, l'AA s'assurera que la liste des fabricants qui ont exprimé leur intérêt concernant la fourniture de produits est consignée dans un système d'enregistrement.

Pour faciliter la planification et réduire les coûts, les fabricants seront regroupés par pays. Dans certains pays, il arrive qu'un fabricant ait différents sites de fabrication en plus du siège dont l'adresse est communiquée.

Les fabricants seront informés des dates approximatives des inspections, et priés de donner des informations sur chacun des établissements qu'il est prévu d'inspecter.

Ces informations figureront généralement dans un dossier d'établissement (Site Master File = SMF). On trouvera à l'Appendice 9 un exemple de questionnaire technique destiné aux fabricants de produits pharmaceutiques.

Ces informations serviront pendant la préparation de l'inspection et pendant l'inspection elle-même pour vérifier les informations données par le fabricant à l'AA.

On trouvera à l'Appendice 10 un exemple de procédure opératoire normalisée pour planifier les inspections.

Comme le fabricant sera inspecté dans le cadre de la procédure de préqualification pour la fourniture de produits spécifiques destinés à l'AA, les inspecteurs étudieront les informations sur le produit soumises par le fabricant afin de préparer leur inspection.

On trouvera à l'Appendice 11 un exemple de PON pour préparer une inspection.

Dans certains cas, il conviendra de visiter le site de fabrication avant de décider s'il y a lieu d'y inspecter l'application des BPF. Cette visite est facultative et n'a pas pour conséquence de dispenser le site de l'inspection proprement dite.

Réalisation des inspections

Les inspections doivent être réalisées conformément à une procédure écrite.

Elles doivent couvrir tous les aspects des BPF de l'OMS. On trouvera à l'Appendice 12 un exemple de PON de conduite d'une inspection.

L'inspection portera aussi sur les informations concernant la fourniture de principes actifs, la formulation du produit, le mode de fabrication et les données sur la stabilité.

Elle comprendra également l'évaluation de la documentation, des locaux, du matériel, des services essentiels et des fournitures, la vérification de données (résultats, dossiers de lots), la conformité aux PON et les informations existantes sur la méthode de fabrication, le matériel et certains points comme (de façon non limitative) la validation du processus de fabrication, la validation des services essentiels et des systèmes d'appui et la validation du matériel.

Si l'on se sert de check-lists, celles-ci seront établies et adoptées en vue de leur utilisation par des AA qui appliquent le présent modèle de système d'assurance de la qualité pour AA. On trouvera un exemple de check-list élaborée pour vérifier la conformité aux BPF à l'Appendice 13.

Dérogation aux inspections

Une inspection peut ne être nécessaire lorsqu'il est démontré que le site a été inspecté et agréé par une autorité membre du « schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique » (PIC/S) ; un membre de la « Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme » (CIH) ou d'un pays associé ; ou un membre du Programme de préqualification de l'OMS pour le site de fabrication concerné, portant sur les activités relatives au(x) produit(s) en voie de préqualification, à condition que :

- tous les aspects des BPF concernant le(s) produit(s) aient été traités ;
- le site ait été agréé au cours des 36 derniers mois ;
- le fabricant ait déclaré qu'aucune modification majeure concernant les locaux, le matériel et le personnel clé ne soit intervenue depuis l'inspection par l'autorité de réglementation des médicaments.

Rapport d'inspection

Chaque inspecteur ou équipe d'inspection (si les inspections sont effectuées par des équipes d'inspection) doit rédiger un rapport d'inspection en bonne et due forme pour chaque site de fabrication inspecté.

L'inspecteur ou l'équipe d'inspection fera une recommandation sur le niveau de conformité aux BPF de l'OMS du fabricant. En fonction des constatations, cette recommandation peut être l'une des suivantes.

- La pratique du fabricant n'est pas jugée raisonnablement conforme aux BPF de l'OMS et une inspection de suivi est recommandée pour vérifier la mise en œuvre et l'acceptabilité des mesures correctives.
- La pratique du fabricant n'est pas jugée raisonnablement conforme aux BPF de l'OMS et un rapport de conformité est nécessaire pour vérifier la mise en œuvre et l'acceptabilité des mesures correctives.
- La pratique du fabricant est jugée conforme à un niveau acceptable aux BPF de l'OMS.
- La pratique du fabricant n'est pas jugée conforme à un niveau acceptable aux BPF de l'OMS.

L'inspecteur ou la (les) équipe(s) d'inspection finaliseront un rapport dans la forme recommandée et publiée dans le *Guide OMS des bonnes pratiques de fabrication (BPF) : rapport d'inspection (8)* (on trouvera un modèle de rapport d'inspection dans l'Appendice 14).

Un exemplaire du rapport d'inspection doit être classé dans un dossier central propre à ce fabricant.

Le rapport d'inspection sera communiqué au fabricant. Lorsque des non-conformités sont observées, des mesures correctives seront suggérées, ainsi que leur délai d'application. Le fabricant sera invité à envoyer une réponse en y joignant les documents voulus.

Si des informations supplémentaires ou des mesures correctives sont nécessaires, une recommandation finale concernant l'acceptabilité du produit et du fabricant sera formulée uniquement après évaluation de ces informations, ou

après vérification de la mesure corrective. En cas de désaccord, une procédure normalisée sera suivie pour examiner le problème et le résoudre.

L'AA est propriétaire du rapport dans la mesure où elle est responsable de la préqualification.

11.2.4.6 Étape 6 : Finalisation du processus d'évaluation

Prise de décision concernant l'acceptation ou le rejet d'un fabricant

L'AA doit suivre une procédure écrite (PON) pour rassembler les résultats de l'évaluation des dossiers-produits, de l'analyse en laboratoire des échantillons et des rapports d'inspection.

La PON doit aussi prévoir la désignation des personnes chargées de décider si un produit ou un fabricant est accepté ou rejeté, et de donner les raisons de leur décision. Il peut être préférable de se référer au poste de la personne plutôt qu'à son nom.

L'AA informera le fabricant par écrit du résultat de la préqualification de chaque produit fabriqué dans chaque site de fabrication spécifié.

Enregistrement des résultats

La personne responsable de la préqualification en enregistrera les résultats dans la liste de produits et de fabricants préqualifiés.

Cette liste ne comportera que les produits évalués tels que mentionnés par le fabricant. Les sites de fabrication doivent être spécifiquement indiqués pour chaque produit.

La liste peut être publiée et tombe alors dans le domaine public.

Les informations sur les sources préqualifiées doivent être transparentes et disponibles pour les clients qui le demandent

L'AA demandera au fournisseur de garantir, sur base d'un accord écrit, que les principes de préqualification seront respectés et que les produits fournis seront identiques en tous points à ceux qui ont été préqualifiés (c'est-à-dire qu'ils seront fabriqués au même endroit et selon les mêmes procédures).

La liste doit être révisée et mise à jour régulièrement. Les fabricants y sont inscrits à mesure qu'ils sont préqualifiés et ceux qui sont refusés en sont exclus immédiatement.

Dans la mesure du possible, plusieurs sources (fabricants et/ou fournisseurs) devraient être préqualifiées pour un même produit de façon à permettre une mise en concurrence ouverte et transparente. (voir le Module III).

II.2.5 Requalification et suivi

Une requalification doit intervenir à intervalles réguliers. Les fabricants sont ré-inspectés systématiquement selon les besoins estimés en se fondant sur l'évaluation du risque, mais au minimum tous les cinq ans. Les informations ou les questionnaires sur les produits seront réévalués tous les cinq ans. On procédera à une réévaluation et /ou une inspection ponctuelle si nécessaire, par exemple lorsque le fabricant modifie la formule, la méthode de fabrication ou le site de fabrication, lorsqu'un produit fourni est jugé non-conforme aux spécifications convenues ou lorsqu'une plainte grave a été reçue. Pour de plus amples détails sur la réévaluation voir le Module VI.

II.2.6 Suivi des plaintes (réclamations)

Les plaintes doivent être traitées conformément à une procédure écrite.

Un rapport écrit doit être disponible pour chaque plainte incluant les investigations, la mise en œuvre effective d'une action corrective et préventive (CAPA) et les résultats.

Toute plainte concernant un produit pharmaceutique ou un lot de produits fourni par le fabricant fera l'objet d'une investigation approfondie et comprendra une analyse des causes profondes, une évaluation du risque et l'action corrective et préventive nécessaire pour éviter que le problème se reproduise. La nature de la plainte doit être communiquée au fabricant.

Le résultat de l'enquête doit être communiqué au plaignant.

II.2.7 Recouvrement des coûts

Il est recommandé que les coûts de la préqualification soient recouverts par l'AA . S'ils doivent être récupérés, des procédures claires et transparentes seront établies et les fabricants en seront avisés à l'avance.

Le recouvrement des coûts doit être basé sur le principe de la rémunération à l'acte.

II.3 Liste de PON suggérées

- Communication entre l'AA et l'autorité nationale de réglementation des médicaments
- Évaluation des données et informations sur le produit et informations sur le respect des normes et règles
- Évaluation de la conformité des sites de fabrication aux BPF de l'OMS

- Évaluation des données et informations sur le produit soumises par les fabricants
- Rédaction d'un rapport d'évaluation
- Planification d'une inspection
- Rédaction d'un rapport d'inspection
- Procédure de préqualification
- Délégation de la préqualification à une autre AA
- Établissement des spécifications du produit
- Publication des appels à expression d'intérêt
- Élaboration et actualisation des directives pour rassembler les informations sur un produit
- Élaboration et tenue à jour de la liste de produits et de fabricants préqualifiés
- Réception des « dossiers-produits »
- Examen des « dossiers-produits » (exhaustivité des documents initialement reçus)
- Communication aux fabricants du résultat de l'évaluation des « dossiers-produits »
- Communication avec la personne responsable des inspections des sites de fabrication
- Recrutement ou nomination d'inspecteurs ayant les qualifications et l'expérience appropriées, le cas échéant
- Suivi de l'action corrective et préventive après les inspections
- Formation des inspecteurs, le cas échéant
- Communication aux fabricants du résultat de l'inspection
- Élaboration des spécifications d'un produit pour la préqualification
- Publication des spécifications d'un produit pour la préqualification
- Réception des « dossiers-produits » (y compris réception après la date de clôture) et enregistrement
- Établissement d'un contrat avec un laboratoire de contrôle de la qualité
- Soumission d'échantillons à un laboratoire sous contrat
- Investigation, traitement et notification des résultats hors spécifications
- Dérogations aux inspections

- Processus de prise de décision concernant l'acceptation ou le rejet d'un fabricant
- Requalification
- Traitement des plaintes (réclamations)
- Recouvrement des coûts basé sur le principe de la rémunération à l'acte.

MODULE III

Les achats

III.1 Introduction

Les achats doivent avoir pour but d'acquérir des produits efficaces, dont la qualité est assurée, et ne pas être uniquement déterminés par le prix.

La préqualification des produits et des fabricants telle qu'elle est décrite dans le Module II contribue à assurer à l'avance que les fabricants et les fournisseurs sont en mesure de livrer des produits de qualité de façon continue.

Le Module III passe en revue les stratégies et méthodes utilisées pour l'achat de médicaments, ce terme « achat » s'appliquant ici exclusivement à l'achat auprès de fabricants ou de fournisseurs d'articles destinés aux soins. Il décrit ensuite les principales activités d'achat ainsi que la structure organisationnelle recommandée pour les AA qui en sont chargées.

Voir également les *Principes opérationnels de bonnes pratiques pour les achats de produits pharmaceutiques* recommandés par le Groupe de coordination pharmaceutique interorganisations (IPC) (9).

III.2 Stratégies d'achat

Les objectifs stratégiques de bonnes pratiques pour les achats de produits pharmaceutiques sont notamment :

- la sélection de fournisseurs fiables de produits de qualité ;
- l'achat de la juste quantité de produits pharmaceutiques présentant le meilleur rapport coût/efficacité et répondant aux normes de qualité ;
- la réduction des risques possibles ;
- la livraison en temps voulu ;
- le coût total le moins élevé possible (faisant intervenir, mais pas de façon exclusive, le prix, l'analyse de coût et le transport).

Lorsque le fournisseur est une entité autre que le fabricant, ce fournisseur doit se conformer aux normes recommandées dans le Système modèle d'assurance de la qualité pour AA.

Ces objectifs sont atteints grâce à une gestion efficace et transparente qui se traduit par une division adéquate des différentes activités et responsabilités ; la standardisation, la qualification, la spécification et la quantification appropriées

des produits pharmaceutiques ; le recours à de bonnes procédures de gestion financière et à des méthodes d'achat fondées sur la mise en concurrence ; enfin, un système de qualité qui comporte la qualification et la surveillance de fournisseurs qualifiés et de leurs produits.

Il est recommandé d'établir une procédure standardisée pour faciliter le calcul du coût total le plus bas possible. Cette approche vise à assurer que les coûts sont calculés de façon rationnelle, et que chacun des facteurs est pris en compte de manière pondérée.

Pour être efficace une AA doit s'assurer que les principes suivants sont appliqués :

- les produits préqualifiés sont achetés auprès de fabricants ou de fournisseurs agréés ;
- les procédures d'approvisionnement et d'achat sont transparentes ;
- tout au long du processus d'achat, les activités sont conformes à des procédures formelles écrites incluant des critères explicites de passation des contrats ;
- les contrats sont examinés de manière indépendante ;
- les achats se font sur la base de la politique d'achat définie par l'AA ;
- dans les documents relatifs aux achats et aux appels d'offres, tous les produits pharmaceutiques de la liste sont désignés par leur DCI ou leur nom générique utilisé dans le pays ;
- la qualification et la surveillance des fournisseurs tiennent compte de la qualité de leurs produits, de la fiabilité et de la bonne exécution de leurs services, de leurs délais de livraison, de l'éthique, du statut légal, de leur viabilité financière et des quantités minimales à commander ;
- les droits de propriété intellectuelle sont respectés conformément aux meilleures pratiques et au droit national.

III.3 Méthodes d'achat

Il existe différentes méthodes d'achat mais elles impliquent toutes plusieurs activités préalables : établir les spécifications techniques, quantifier les besoins et sélectionner le(s) produit(s) et le(s) fabricant(s), après préqualification de préférence.

Quelle que soit la méthode d'achat, les réponses doivent être examinées pour vérifier que les offres ont été reçues de fournisseurs invités et qu'elles ré-

pondent, pour l'essentiel, aux conditions et modalités définies. Les marchés sont conclus avec le fabricant qui a soumis l'offre acceptable la moins coûteuse pour le produit préqualifié et qui répond aux conditions et modalités. Les firmes doivent être informées du résultat.

On trouvera ci-après une brève description des différentes méthodes d'achat. (Voir également *Principes opérationnels de bonnes pratiques pour les achats de produits pharmaceutiques (IPC) (9)* ; et *Organisation de l'approvisionnement en médicaments (10)*).

III.3.1 Appel d'offres restreint

Dans un appel d'offres restreint, aussi appelé « enchère sélective » ou « appel d'offres sélectif », les fournisseurs intéressés, sont agréés à l'avance dans le cadre d'une préqualification. Cette procédure est souvent appelée « avis limité d'appel d'offres international » (LIB - limited international bidding) qui est une « invitation à participer à un système d'adjudication » au moyen d'une invitation directe à tous les fournisseurs préqualifiés. Chaque fois que possible, l'AA aura recours à l'appel d'offres restreint qui s'adresse à tous les fournisseurs préqualifiés pour tous les produits et services de santé.

III.3.2 Mise en concurrence simplifiée

Cette méthode est également appelée « shopping international/national ». Elle est fondée sur la comparaison entre les prix proposés par plusieurs fournisseurs locaux ou étrangers. En général, trois fournisseurs au minimum sont invités à proposer leur prix, afin qu'il s'agisse d'une véritable concurrence.

Cette méthode convient à l'achat de petites quantités de produits immédiatement disponibles. Cependant, elle doit être justifiée explicitement et approuvée par la direction. Il n'est fait appel qu'à des produits et fournisseurs préqualifiés.

III.3.3 Achats directs

Dans ce type d'achats, les produits proviennent directement d'une seule source sans appel d'offres ou comparaison des prix proposés.

Normalement, l'achat direct n'est pas recommandé, mais on peut y avoir recours lorsque le produit ne peut provenir que d'une seule source préqualifiée. Pour négocier le prix avec le fournisseur, on se reportera aux prix « raisonnables » pratiqués précédemment pour le produit en question.

III.3.4 Appel d'offres ouvert

Un appel d'offres ouvert est la procédure conventionnelle par laquelle tous les fabricants, nationaux et internationaux, sont invités à soumettre des offres pour

la vente de produits. L'expression « avis d'appel d'offres international » (ICB, international competitive bidding), qui désigne un appel d'offres ouvert à tous les fabricants, est souvent utilisé.

L'appel d'offres ouvert n'est pas approprié pour les produits de santé, car il peut être difficile d'établir avant passation d'un marché si des soumissionnaires inconnus seront capables de fournir des produits de la qualité voulue, en quantité voulue et de façon continue.

III.4 Assurance de la qualité pour les produits achetés

Pour l'approvisionnement de produits et de services dans le secteur de la santé, l'AA se fondera sur une documentation solide qui a pour objet d'assurer que les produits présentent la qualité voulue pour l'utilisation prévue.

III.5 Les principales étapes d'achat

III.5.1 Élaboration d'une liste

L'AA doit établir une liste ou un catalogue de produits, identifiés par leur DCI, en vue de leur achat, en se fondant sur les besoins, la liste nationale des médicaments essentiels et la liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS (2).

L'AA élaborera des spécifications pour les produits en conformité avec la préqualification et avec les conditions et modalités d'achat qui peuvent porter, entre autres, sur la taille du conditionnement, la durée de vie restante et les délais de livraison.

III.5.2 Quantification

Les quantités de produits requises doivent être précisées dans toutes les commandes. Il est essentiel de quantifier les besoins avec exactitude pour éviter les ruptures ou les excès de stock. Les quantités commandées doivent être basées sur une estimation fiable des besoins réels.

La quantification des produits peut se faire par différentes méthodes : la consommation, la morbidité et l'ajustement ou l'extrapolation de la consommation.

III.5.3 Méthodes d'achat

L'AA appliquera la méthode d'achat qui correspond à sa politique et à ses procédures (voir également la section III.3 ci-dessus).

III.6 Organisation et responsabilités

L'achat doit être effectué par un membre du personnel ayant les qualifications et la formation voulues, selon des procédures établies.

La description de poste de chaque membre du personnel chargé des achats ou y contribuant énoncera clairement ses tâches et responsabilités.

Le personnel responsable des achats doit être indépendant de celui qui est chargé de la préqualification et de l'assurance de la qualité.

Les responsabilités principales sont notamment :

- la préparation des demandes de prix ou documents d'appel d'offres
- la publication et le traitement des appels d'offres (le cas échéant) selon les meilleures pratiques
- le traitement des contrats
- la négociation des prix
- la passation des commandes
- les études de marché
- le suivi des performances des fournisseurs.

Le personnel suivra des procédures transparentes, consignées par écrit, tout au long du processus d'achat et utilisera des critères explicites pour décider à qui les contrats seront attribués.

Toute personne impliquée dans les achats doit signer un accord de confidentialité et une déclaration de conflit d'intérêts.

Des mécanismes doivent être en place pour assurer un financement fiable des approvisionnements. Le respect de bonnes procédures de gestion financière garantira une efficacité maximale de l'utilisation des ressources financières. Des fonds doivent être attribués avant le lancement de l'appel d'offres et débloqués conformément au contrat d'achat.

L'approvisionnement doit être soigneusement planifié et exécuté sous surveillance régulière.

III.7 Suivi des performances des fabricants préqualifiés

Une procédure doit assurer le suivi des performances des fabricants et fournisseurs. Il peut s'agir d'une responsabilité conjointe de différentes sections/unités et elle comprend entre autres, l'assurance de la qualité et l'achat. Si la décision est prise de retirer un produit, un fabricant ou un fournisseur de la liste, le fabricant

ou le fournisseur en sera averti et un dispositif doit être en place pour éviter les achats auprès de ce fournisseur ou fabricant.

Les contrôles peuvent comprendre les activités suivantes :

- examen des résultats du contrôle de la qualité ;
- vérification que les lots de produits fournis ont été fabriqués conformément aux normes et spécifications admises dans le « dossier-produit » après inspection des sites ;
- pharmacovigilance (par exemple, gestion des notifications des événements indésirables) ;
- suivi des plaintes ;
- résultats de l'inspection des sites de fabrication ;
- résultats de la réévaluation des informations sur les produits ;
- suivi des coûts directs et indirects des produits ;
- suivi du respect des délais de livraison.

Des échantillons aléatoires, fournis par les fabricants préqualifiés et prélevés sur les lots du (des) produit(s) pharmaceutique(s), selon une procédure d'échantillonnage prédéfinie (fondée sur l'évaluation du risque), doivent être envoyés à un laboratoire indépendant fiable chargé du contrôle de la qualité (par exemple, un laboratoire préqualifié par l'OMS) afin de vérifier la conformité du produit final aux spécifications dans le cadre d'un programme de surveillance continue.

Le processus de contrôle doit comprendre, entre autres, un contrôle commercial continu avec suivi des délais et vérification de toutes les conditions et modalités du contrat.

Un système informatique conservera la trace de la valeur des marchés passés, de la valeur du total des achats auprès de chaque fournisseur chaque année et de l'exécution de chaque commande (par exemple la rapidité de la livraison et le respect des spécifications).

III.8 **Législation nationale**

Les clients qui commandent des produits auprès d'une AA doivent s'assurer que les produits fournis sont conformes à la législation du pays de destination en ce qui concerne l'enregistrement, le statut réglementaire et les droits de propriété intellectuelle.

III.9 Donations

Toute AA qui reçoit des dons de médicaments traitera ces médicaments conformément à une procédure écrite afin que les patients bénéficient de produits de qualité appropriée reconnue. Les *principes directeurs de l'OMS pour les dons de médicaments (11)* exposent les points essentiels. Les principes énoncés dans cet ouvrage doivent être suivis.

III.10 Liste de PON suggérées

- sélection des fournisseurs et des produits
- quantification des produits
- calcul du coût total le plus faible possible
- vérification que les produits préqualifiés ont été achetés auprès de fabricants agréés
- passation de marchés
- examen indépendant des contrats
- achat de produits
- précautions relatives aux droits de propriété intellectuelle
- préparation de demandes de prix ou de documents relatifs aux appels d'offres
- publication et traitement des appels d'offres
- traitement des contrats
- négociations des prix
- études de marché
- suivi des performances des fournisseurs
- pharmacovigilance
- suivi des coûts directs et indirects des produits
- suivi du respect des délais de livraison
- donations.

MODULE IV

Réception et stockage des produits achetés

IV.1 Introduction

L'AA doit veiller à ce que les produits pharmaceutiques achetés soient réceptionnés et entreposés correctement, conformément à la législation et à la réglementation applicables de telle sorte que leur qualité et leur intégrité soient préservées, que la traçabilité des lots soit garantie et que la rotation du stock soit optimale.

Il est recommandé que les locaux soient conçus de façon que les produits suivent un flux unidirectionnel de la réception à la distribution, afin d'éviter toute confusion dans le statut des produits.

Des mesures efficaces seront prises pour garantir la sécurité des fournitures et des produits.

Le présent Module a trait à l'assurance et au contrôle de la qualité lors de la réception et du stockage des produits.

Le contrôle de la qualité englobe l'échantillonnage, les spécifications et les tests ainsi que l'organisation, la documentation et les procédures de libération des médicaments. Ce contrôle garantit qu'il est procédé aux tests voulus, et que les matières ou les produits ne sont pas délivrés tant que leur qualité n'a pas été jugée satisfaisante pour l'usage prévu.

Chaque AA aura accès à un laboratoire de contrôle de la qualité répondant aux conditions exigées quant aux installations, aux politiques et procédures, aux compétences, à l'expérience et à la formation du personnel telles que spécifiées dans le Module I, ainsi qu'aux conditions exposées dans la section « Analyse des échantillons » du Module II.

Le laboratoire de contrôle de la qualité doit pouvoir réaliser toute la gamme des tests requis. Toute sous-traitance de ce travail à des tierces parties doit être correctement gérée et les responsabilités de la qualité du travail effectué doivent être clairement définies.

Les principes directeurs de l'OMS relatifs aux bonnes pratiques de stockage (12) (voir l'Appendice 15) doivent être respectés à toutes les étapes décrites dans ce Module.

IV.2 Contrôle de la qualité avant expédition

Note : Il s'agit du contrôle réalisé par le fabricant avant l'envoi du (des) produit(s) à l'AA ou au client.

Chaque lot de produit fini sera testé par le fabricant pour vérifier sa conformité aux spécifications du produit fini avant d'être livré.

L'AA pourra procéder à des tests sur des lots sélectionnés selon une approche basée sur le risque.

Les produits non conformes aux spécifications ou à tout autre critère de qualité pertinent seront rejetés.

IV.3 Réception des marchandises

Dans les espaces de réception et d'expédition, les matières et les produits seront protégés contre les intempéries. Les zones de réception sont conçues et équipées de manière que l'on puisse, si nécessaire, nettoyer les conteneurs (cartons) des produits entrants avant de les transférer dans les zones de stockage.

Tous les arrivages de matières et de produits finis seront mis en quarantaine immédiatement après réception jusqu'au moment où ils sont libérés pour utilisation ou distribution

Les produits seront mis en quarantaine jusqu'à ce que les résultats des tests confirment qu'ils sont conformes à toutes les prescriptions, spécifications, conditions et modalités de la commande. Il est fortement recommandé d'examiner les certificats d'analyse pour confirmer que la marchandise livrée correspond bien à la commande et est certifiée conforme aux spécifications par le fabricant.

À la réception de chaque livraison, on vérifiera l'adéquation entre la commande, le bordereau de livraison, l'étiquette du fournisseur et les conditions de transport (par exemple, des conditions appropriées de température et l'humidité relative). L'intégrité des emballages et des sceaux de l'envoi, ainsi que l'uniformité des contenants seront vérifiées. Si la livraison comporte plus d'un seul lot, elle sera subdivisée conformément aux numéros de lots du fournisseur.

Les conteneurs seront nettoyés le cas échéant et, si nécessaire, pourvus d'une étiquette portant les données voulues, par exemple, la description figurant sur l'étiquette, le numéro de lot, le type et la quantité.

Les conteneurs et les produits doivent être inspectés visuellement afin de s'assurer qu'ils ne sont pas contaminés, n'ont pas subi de manipulations non

autorisées ni de dommages et de vérifier la date de péremption, le respect des consignes d'étiquetage et de conditionnement ; tout conteneur suspect, ou l'intégralité de la livraison, sera mis en quarantaine. Toute détérioration des conteneurs ou tout autre problème susceptible de nuire à la qualité du produit doit être enregistré et faire l'objet d'une investigation.

La personne responsable de la réception des marchandises doit être indépendante de celle qui est chargée de leur achat.

IV.4 Contrôle de la qualité après achat

Note : Il s'agit du contrôle au niveau de l'AA ou du client.

IV.4.1 Échantillonnage

Les procédures de réception des fournitures doivent comprendre un échantillonnage aléatoire, effectué par l'AA, pour qu'une analyse indépendante en laboratoire puisse garantir que les produits pharmaceutiques sont conformes aux normes requises. L'échantillonnage sera réalisé selon une procédure écrite et conformément à la législation nationale. Des échantillons peuvent également être prélevés de façon aléatoire en fin de chaîne de distribution et soumis à une analyse indépendante. Des échantillons représentatifs seront prélevés dans les contenants faisant partie de l'envoi et analysés pour vérifier leur conformité aux spécifications du produit.

Les échantillons seront prélevés uniquement par un personnel formé et qualifié, en respectant scrupuleusement des plans d'échantillonnage écrits et des instructions relatives à l'échantillonnage fondées sur une évaluation du risque. (Voir également les directives de l'OMS concernant l'échantillonnage et celles de l'Organisation internationale de normalisation (ISO)/l'Institut national américain de normalisation (ANSI) (13–15).) Les contenants à partir desquels des échantillons sont prélevés seront étiquetés en conséquence.

Après échantillonnage, les produits seront mis en quarantaine. La séparation des lots sera maintenue pendant la période de quarantaine et pendant toute la durée du stockage par la suite. La mise en quarantaine des matières et des produits pharmaceutiques doit être maintenue jusqu'à l'obtention d'une autorisation écrite de libération ou de rejet.

IV.4.2 Produits rejetés

Des précautions strictes doivent être prises pour empêcher l'utilisation de matières et produits pharmaceutiques rejetés. À cette fin, ils seront stockés séparément ou

répertoriés par un système informatisé validé. Les produits rejetés peuvent être conservés en attendant d'être détruits ou renvoyés au fournisseur. Quelle que soit la décision prise, elle doit être approuvée par le personnel autorisé et enregistrée. Les produits rejetés seront traités conformément à une procédure écrite.

IV.5 Stockage de matières et de produits

IV.5.1 Personnel

Tous les membres du personnel doivent être formés afin qu'ils observent des normes exigeantes d'hygiène personnelle et de propreté des lieux. Leurs devoirs et responsabilités figureront dans la description de poste écrite.

Le personnel qui travaille dans des zones de stockage portera une tenue de protection ou des vêtements de travail appropriés en fonction des activités réalisées.

IV.5.2 Zones de stockage

Les zones de stockage doivent avoir une capacité suffisante pour permettre un entreposage ordonné des différentes catégories de matières et produits, notamment, un espace pour la mise à l'écart des stocks refusés, périmés, rappelés ou retournés. Des mesures appropriées seront prises pour que les stupéfiants et les psychotropes soient conservés sous clé et selon les procédures spécifiques exigées par la législation nationale.

Une ventilation adéquate permettra de contrôler la température et l'humidité relative. Lorsque des conditions de stockage particulières sont requises (par exemple, température et humidité) celles-ci doivent être assurées, vérifiées, surveillées et enregistrées.

Des précautions doivent être prises pour empêcher l'accès non autorisé dans les zones de stockage. Un système de sécurité suffisant pour assurer la protection de toutes les zones d'entreposage et de bureau doit être mis en place.

Il existera une procédure écrite pour la lutte contre l'incendie, comprenant la prévention, la détection et des exercices incendie. Le matériel de détection et de lutte contre l'incendie doit être entretenu régulièrement.

Il sera interdit de fumer et de manger dans les zones de stockage.

Les toilettes et les lavabos doivent être suffisamment éloignés des zones de stockage.

IV.5.3 Conditions de stockage

Toutes les matières et les produits doivent être entreposés dans des conditions appropriées établies par le fabricant et de manière ordonnée afin que les lots puissent être séparés et que la rotation du stock soit conduite selon la règle « premier périmé, premier sorti » (FEFO).

Le stock ne sera pas en contact du sol et un espace suffisant sera ménagé pour permettre le nettoyage et l'inspection. Les palettes doivent rester propres et en bon état ; les produits seront empilés sur les palettes de manière à éviter d'endommager les conteneurs (cartons) situés au niveau inférieur.

On veillera à maintenir les aires de stockage propres, exemptes de nuisibles (insectes et rongeurs) et sans accumulation de déchets. Un programme écrit indiquera les méthodes et la fréquence du nettoyage et des activités de lutte contre les nuisibles. Les agents insecticides et rodenticides utilisés seront sûrs et sans risque de contamination pour les matières ni les produits pharmaceutiques entreposés. Tout épandage ou déversement de produit sera nettoyé selon des procédures appropriées pour éviter tout risque de contamination.

Les produits pharmaceutiques et les matières seront stockés comme indiqué par les instructions mentionnées sur l'étiquette, qui sont basées sur les résultats de tests de stabilité.

En général, les instructions qui figurent sur l'étiquette doivent être interprétées selon les définitions données dans les « bonnes pratiques d'entreposage de l'OMS », (http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GuideGoodStoragePracticesTRS908Annex9.pdf).

Des chambres froides doivent être disponibles pour conserver les matières et produits nécessitant un stockage dans des conditions spécifiées entre 2 et 8°C. Les chambres froides doivent être qualifiées sur base d'une cartographie des températures. La température doit être contrôlée et enregistrée, l'analyse des résultats permettant de vérifier qu'elles restent dans les limites spécifiées. Lorsque des systèmes informatiques sont utilisés pour la collecte des données, on veillera à effectuer des sauvegardes à intervalles réguliers et définis. Les chambres froides doivent être équipées de systèmes d'alarme pour alerter le personnel quand les conditions ne sont plus dans les limites fixées.

Dans certains cas, par exemple des vaccins sensibles à la congélation, les produits qui ont été stockés à une température inférieure à celle qui était spécifiée sur l'étiquette doivent être détruits.

Les produits sensibles à la congélation doivent être dotés d'un dispositif de surveillance approprié.

IV.5.3.1 Surveillance des conditions de stockage

Une cartographie des températures à l'intérieur des entrepôts devrait être réalisée de façon à assurer l'uniformité des températures dans l'ensemble des zones de stockage. Il est recommandé de positionner les sondes de température dans les zones les plus défavorables.

Les enregistrements des contrôles des températures seront disponibles afin de permettre leur analyse.

Le matériel utilisé pour le contrôle continu des températures sera calibré à des intervalles appropriés prédéterminés et les résultats seront enregistrés, examinés et conservés. Les résultats hors limites et hors tendance doivent faire l'objet d'une investigation en conformité avec une PON et des mesures appropriées doivent être prises. Tous les enregistrements de contrôle seront conservés au moins un an au-delà de la durée de conservation du matériel et des produits stockés ou aussi longtemps qu'exigé par la législation nationale.

IV.5.4 Reconditionnement et ré-étiquetage

Le respect des prescriptions de la législation nationale et des BPF de l'OMS est obligatoire pour effectuer des opérations de reconditionnement ou de ré-étiquetage.

IV.5.5 Matières diverses et dangereuses

La manutention des matières qui représentent un risque pour d'autres matières stockées à proximité obéira à une procédure écrite. Rodenticides, insecticides, substances fumigènes et désinfectants ne doivent contaminer ni le matériel, ni les matières, ni les produits. Les substances toxiques et les matières inflammables seront clairement marquées comme telles et stockées dans des espaces fermés, séparés, conçus spécialement comme exigé par la législation nationale. À aucun moment, des substances inflammables ne se trouveront à proximité de substances corrosives ou oxydantes.

IV.5.6 Gestion des stocks

Pour assurer la rotation et la gestion des stocks, le mieux est d'utiliser un système de gestion des stocks validé. Il faut veiller à choisir un système qui permet de suivre les règles strictes du contrôle des numéros de lots et de la date de péremption qui sont des éléments essentiels de la gestion des produits pharmaceutiques.

Le niveau réel du stock sera périodiquement comparé au niveau enregistré.

Toute divergence significative entre ces deux valeurs donnera lieu à une investigation destinée à écarter les confusions et/ou les utilisations incorrectes. Des enregistrements seront conservés.

Les conteneurs endommagés ne seront livrés que si l'on est certain que la qualité du contenu n'est pas altérée. L'observation de tout conteneur endommagé sera notifiée sans délai à la personne responsable de l'assurance de la qualité. Toute mesure prise sera conforme à une PON et consignée.

IV.5.6.1 Contrôle des matières et produits obsolètes et périmés

La présence de matières et de produits pharmaceutiques obsolètes et périmés sera régulièrement vérifiée dans tout le stock. Toutes les précautions voulues seront prises pour éviter la mise en circulation de matières et de produits pharmaceutiques périmés. Leur manipulation suivra une procédure écrite.

IV.5.6.2 Matières et produits rappelés

Les produits rappelés seront identifiés, enregistrés, rapprochés des données consignées et stockés séparément dans un endroit sûr jusqu'à ce que l'on statue sur leur devenir. Cette décision doit être prise le plus rapidement possible en coordination avec le fabricant. Une évaluation sera faite par un membre du personnel ayant les qualifications et l'expérience requises.

IV.5.6.3 Produits retournés

Les produits retournés seront traités conformément à une procédure écrite.

Ils seront isolés jusqu'à ce qu'une décision ait été prise quant à leur devenir. Les produits retournés par les clients doivent être détruits conformément aux dispositions nationales à moins que l'on ne soit certain que leur qualité est satisfaisante. Dans ce cas, leur revente peut être envisagée. Cette évaluation tiendra compte d'un ensemble de critères, notamment la nature du produit, les conditions spéciales requises pour son entreposage, son état et les étapes qu'il a franchies ainsi que le temps écoulé depuis sa sortie. En cas de doute sur sa qualité, il sera jugé impropre à une nouvelle livraison. Toute mesure prise doit être enregistrée.

IV.5.6.4 Déchets

Les déchets seront traités conformément à une procédure écrite. Un stockage approprié et sécurisé des déchets avant élimination sera prévu. Les substances toxiques et les matières inflammables seront stockées dans des emplacements séparés, fermés, et conçus à cette fin, comme le veut la législation nationale.

Les déchets ne peuvent pas s'accumuler. Ils seront collectés dans des récipients prévus à cet effet et emportés sur le lieu de collecte à l'extérieur des bâti-

ments. Ils seront éliminés à intervalles réguliers et fréquents de façon sécurisée et en respectant des règles d'hygiène conformément à la réglementation nationale.

IV.5.7 **Documentation : instructions et enregistrements écrits**

On consignera les instructions et on conservera des enregistrements dans lesquels seront décrites les procédures de stockage et précisées les voies suivies par les matières, les produits pharmaceutiques et les informations qui passent par l'AA, y compris le traitement des stocks périmés. La traçabilité des lots est essentielle en cas de rappel d'un produit.

L'information, sous forme écrite ou informatisée, concernant chaque matière ou produit doit être disponible en permanence pour indiquer les conditions de stockage recommandées, toutes les précautions à observer et les dates de renouvellement des analyses et les dates de péremption. La réglementation nationale concernant les étiquettes et les conteneurs doit être respectée en permanence.

Chaque livraison doit être enregistrée avec la description des produits, leur qualité, leur quantité, le fournisseur, le numéro de lot du fournisseur, la date de réception, le numéro de lot éventuellement attribué par l'AA et la date de péremption. La réglementation nationale qui fixe la période de conservation des enregistrements sera observée.

Lorsque ce type de règlement n'existe pas, les enregistrements concernant l'entrée des produits seront conservés pendant un an à compter de la fin de leur durée de conservation. Tous les entrées et sorties de matières et produits pharmaceutiques seront enregistrés de façon détaillée conformément à un système spécifié, par exemple, par numéro de lot.

IV.6 **Liste de PON suggérées**

- Réception des produits
- Stockage des produits
- Contrôle d'accès aux zones de stockage
- Traitement des conteneurs endommagés
- Échantillonnage et tests avant expédition
- Échantillonnage et tests après expédition
- Traitement des produits rejetés
- Traitement des produits retournés
- Procédure relative aux vêtements de protection

- Lutte contre l'incendie
- Surveillance environnementale
- Nettoyage des zones de stockage
- FEFO
- Lutte contre les rongeurs et nuisibles
- Conditionnement de produits sensibles à la congélation
- Étude de cartographie des températures
- Traitement des produits toxiques et inflammables
- Traitement des épanchements de produits
- Réconciliation des stocks
- Contrôle des matières et produits obsolètes
- Traitement des déchets.

MODULE V

Distribution

V.1 Introduction

Un système de distribution bien géré permet d'atteindre les objectifs suivants :

- maintenir un approvisionnement constant en médicaments ;
- maintenir les médicaments en bon état d'un bout à l'autre du processus de distribution ;
- garantir le contrôle des conditions de transport ;
- réduire au minimum les pertes de médicaments dues au gaspillage et à la péremption ;
- tenir des enregistrements de stock exacts ;
- rationaliser les zones de stockage des médicaments ;
- utiliser aussi efficacement que possible les moyens de transport disponibles ;
- réduire le vol et la fraude ;
- fournir l'information voulue pour prévoir les besoins en médicaments.

Le présent Module porte sur les mesures à prendre pour assurer l'intégrité et la qualité des produits au cours de la distribution, et en présente les grandes lignes. Il est conseillé de suivre les principes établis dans les Lignes directrices de l'OMS relatives aux bonnes pratiques de distribution et de commercialisation des matières premières pharmaceutiques (16) (voir Appendice 16).

V.2 Conditions de transport

Les matières et les produits pharmaceutiques doivent être transportés de manière à préserver leur intégrité et à garantir le respect des conditions de stockage appropriées.

Lorsque des écarts de température se produisent en cours de transport, il faut procéder à une évaluation du risque pour garantir une prise de décision appropriée sur le sort à réserver à ces produits.

Toutes les précautions doivent être prises afin de réduire le risque de vol et de fraude.

V.3 Chaîne du froid

L'utilisation d'une chaîne du froid exige un soin particulier. Si les produits doivent être maintenues au frais ou au froid pour leur distribution, il faut utiliser des conteneurs appropriés, conditionnés selon des procédures normalisées établies pour éviter tout effet négatif sur les produits.

Lorsqu'un agent réfrigérant, tel que de la neige carbonique, est utilisé dans des chaînes du froid, on veillera à ce que les matières ou les produits n'entrent pas en contact direct avec l'agent réfrigérant car cela peut nuire à la qualité du produit, par exemple en cas de congélation.

Le processus doit être validé de façon que la température voulue puisse être maintenue pendant le temps prévu pour le transport en tenant compte des conditions environnementales attendues.

V.4 Surveillance et relevés de la température

Des dispositifs étalonnés seront utilisés pour surveiller les conditions de transport, comme la température. Les relevés doivent être disponibles pour pouvoir être examinés.

V.5 Bons de livraison

Les matières et les produits pharmaceutiques ne seront expédiés qu'après réception d'un bon de livraison qui doit être détaillé. Il doit y avoir une procédure garantissant que les produits ne sont fournis qu'aux seuls destinataires autorisés.

V.6 Procédures et mesures à respecter pour les livraisons

Les procédures de livraison doivent suivre des règles établies en fonction de la nature des matières et des produits pharmaceutiques expédiés et toute précaution particulière doit être prise. Toutes les conditions spéciales requises pour l'emballage des produits à expédier seront respectées. Des mesures de protection particulières peuvent être exigées pour certains produits avant leur expédition par mer ou par air.

Toute disposition législative concernant ces exigences sera respectée.

V.7 Conteneurs pour livraisons

Le conteneur extérieur offrira une protection adéquate contre toutes les influences externes et portera une étiquette clairement libellée et indélébile.

Les produits seront emballés de façon à réduire au minimum le risque de vol, par exemple, ils seront enfermés à clé ou posés sur des palettes entièrement emballées sous film plastique.

V.8 Enregistrement des livraisons

L'enregistrement de toute livraison doit être conservé et fournir au minimum les renseignements suivants :

- date de la livraison ;
- nom et adresse du client ;
- description du produit, par exemple nom, forme galénique et dosage (le cas échéant), numéro du lot et quantité ;
- conditions de transport et d'entreposage.

V.9 Traçabilité

Les informations contenues dans les enregistrements de distribution doivent être suffisantes pour assurer la traçabilité du produit de son point de départ à son point de livraison.

La traçabilité des marchandises est essentielle s'il est nécessaire de rappeler un produit. Elle aidera aussi à détecter les vols et les fraudes. Toute anomalie fera l'objet d'une investigation et sera suivie de mesures propres à lutter contre le non-respect éventuel des mesures de sécurité.

V.9.1 Matières et produits rappelés

Si nécessaire, des matières et produits seront rappelés en suivant une procédure écrite. Toutes les actions importantes seront enregistrées, signées par la personne responsable de leur exécution et conservées.

Les produits rappelés doivent être identifiés, enregistrés et rapprochés des données consignées.

L'efficacité des dispositions relatives aux rappels doit être évaluée à intervalles réguliers.

V.10 Port d'entrée

Toutes les conditions nécessaires au stockage doivent être réunies au port d'entrée des produits, en particulier pour tous les produits sensibles à la chaleur expédiés vers des ports où les températures risquent d'être moins bien contrôlées. Il peut être nécessaire de prendre des dispositions en concertation avec les services locaux de manutention et de douane pour assurer une manutention et un passage en douane rapides.

Des mesures de sécurité doivent être prises pour prévenir le vol, la fraude et la corruption pendant le stockage au port d'entrée.

V.11 Liste de PON suggérées

- Conditionnement des produits dans les conteneurs
- Maintien des conditions de stockage appropriées pendant le transport
- Continuité de la chaîne du froid
- Étalonnage des sondes et des dispositifs de mesure de la température
- Vérification de l'autorisation des destinataires
- Étiquetage des conteneurs extérieurs
- Conservation des enregistrements des livraisons.

MODULE VI

Réévaluation

VI.1 Introduction

La qualité de tous les produits et services achetés conformément au présent Système modèle d'assurance de la qualité pour AA (MQAS) doit faire l'objet d'une surveillance continue. La réévaluation est nécessaire pour s'assurer que ces produits sont toujours conformes aux normes et standards définis. Ce Module expose brièvement les principes d'évaluation, régulière ou exceptionnelle, des fabricants, des produits et des services sous-traités.

VI.2 Requalification et suivi

Il est nécessaire de procéder à des requalifications à intervalles réguliers. Les réinspections régulières des fabricants doivent se faire selon les besoins en se basant sur une évaluation du risque mais au minimum tous les cinq ans. Une réévaluation des « dossiers-produits » ou des questionnaires doit avoir lieu tous les cinq ans. Des réévaluations et/ou des inspections exceptionnelles doivent être effectuées lorsque nécessaire, par exemple, lorsque le fabricant introduit un changement quelconque dans la formule, la méthode de fabrication ou le site de fabrication ; si un produit fourni est jugé non conforme aux spécifications du produit ; ou si une réclamation fondée a été reçue. Pour plus de détails sur la réévaluation voir le Module VI.

Des échantillons aléatoires de lots du (de) produit(s) pharmaceutique(s), prélevés conformément à une procédure d'échantillonnage prédéfinie (basée sur une évaluation du risque), seront envoyés à un laboratoire indépendant fiable (par exemple, un laboratoire préqualifié par l'OMS) afin de vérifier la conformité du produit final aux spécifications du produit dans le cadre d'un programme de surveillance continue.

VI.3 Réévaluation des fabricants

La réinspection des fabricants doit avoir lieu à intervalles réguliers selon une évaluation du risque, mais au moins tous les cinq ans.

Les AA mettront en place un mécanisme qui garantit que les fabricants les informent immédiatement de tout changement apporté au site de fabrication,

au processus de fabrication ou à son matériel susceptible d'avoir un impact sur la préqualification. Il peut être nécessaire de procéder à une requalification exceptionnelle dans les situations suivantes :

- si des informations ont été omises lors de l'évaluation initiale ;
- si, lors de l'évaluation de suivi, on soupçonne que sont données des informations fausses ou trompeuses ;
- si des modifications sont apportées, qui risquent d'avoir des conséquences sur la préqualification du site de fabrication, tels que des changements dans le personnel clé ou l'organigramme, le matériel, les appareils ou les procédés de fabrication, ou encore la rénovation ou l'ajout d'installations qu'il faut valider, mettre en service ou ré-inspecter ; ou
- si une réclamation que l'on estime fondée a été reçue.

L'AA pourra suspendre ou retirer une firme préqualifier de la liste s'il est démontré que les conditions nécessaires à la préqualification ne sont pas remplies.

VI.4 Réévaluation des produits

Les « dossiers-produits » doivent être révisés tous les cinq ans ou plus rapidement si des changements majeurs sont intervenus entre-temps.

Les AA mettront en place un mécanisme garantissant que les fabricants les informent de tout projet de modification du produit susceptible d'influencer son innocuité, son efficacité ou sa qualité. Par exemple, les fabricants doivent signaler les changements suivants :

- modification du processus, du site ou du matériel de fabrication du produit ;
- changement de sous-traitants ;
- changement de laboratoires en charge du contrôle pour libération des produits pharmaceutiques
- changement de fournisseurs de matières premières ou de conteneurs, ou de dispositifs de fermeture ;
- modifications apportées à la formulation ou à la composition du produit ;
- nouvelle méthode d'analyse pour les tests des matières premières, du produit intermédiaire ou fini ;

- modification des spécifications ;
- modification de la durée de vie.

Sur la base des informations présentées, la personne responsable de la préqualification décidera soit d'approuver les changements, soit de demander de plus amples informations

La cellule ou le département responsable de la préqualification des produits et des fabricants informera le bureau des achats des modifications et de leur évaluation.

Une réévaluation exceptionnelle des produits interviendra dans les cas suivants :

- si, à l'évidence, le fabricant a omis de transmettre des informations pourtant demandées au moment de l'évaluation initiale ou au cours des activités de suivi, plus particulièrement des informations sur la conformité du système de qualité ou s'il a omis de communiquer des réclamations recues ;
- si l'AA apporte la preuve qu'un ou plusieurs lots du (des) produit(s) fourni(s) ne sont pas conformes aux spécifications convenues ou révèlent des insuffisances en ce qui concerne l'innocuité, l'efficacité ou la qualité du produit ;
- si l'investigation qui suit une réclamation aboutit à la conclusion que la qualité et/ou l'innocuité du produit est douteuse ;
- s'il est évident qu'il y a eu fraude ou faute de la part du fabricant ;
- si l'on considère qu'un ou plusieurs lots de produit(s) fourni(s) n'est (ne sont) pas conforme(s) aux spécifications convenues ;
- si une réclamation considérée comme grave a été reçue par l'AA ;
- en cas de changements ou de modifications apportées à des produits, la publication de l'OMS « *Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multisource (généralistes) – Manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique* » (3) donne des conseils sur le type de réévaluation à réaliser et quand y procéder ;
- si, selon l'AA, les modifications apportées à l'acquisition, à la formulation, à la méthode de fabrication du principe actif, aux installations ou à d'autres aspects de la production exigent une réévaluation ;
- si les approvisionnements ont été suspendus pendant un an ou plus.

VI.5 Surveillance des services sous-traités

Le suivi des performances des sous-traitants (par exemple, préqualification, contrôle de la qualité, stockage, transport et distribution) et le suivi du respect des clauses du contrat doivent faire l'objet d'une procédure écrite incluant la surveillance continue, l'examen périodique et le renouvellement du contrat.

L'AA consignera tous les problèmes notifiés relatifs aux services et en informera le fournisseur. La surveillance continue inclut aussi le respect des clauses du contrat par le donneur d'ordre et la correction de tous les facteurs qui empêchent le sous-traitant de s'acquitter des obligations spécifiées.

L'examen périodique du contrat sera fondé sur une évaluation des performances du fournisseur. Les critères qui permettent de surveiller les produits et les fabricants préqualifiés (voir Section III.6) s'appliquent aussi à la surveillance des sous-traitants qui stockent et distribuent les produits pharmaceutiques.

Les laboratoires sous contrat doivent se conformer aux principes des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) (17). Le fait d'être accrédité ne garantit pas à lui seul le respect des BPL. L'exécution des tâches sous-traitées aux laboratoires doit être surveillée en permanence.

VI.6 Liste de PON suggérées

- Réévaluations des données et informations sur le produit
- Réinspection des fournisseurs et des fabricants
- Gestion des modifications des caractéristiques d'un produit préqualifié
- Suivi des performances des sous-traitants
- Revue des conventions

Références

1. *Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques : recueil de directives et autres documents*. Édition actualisée et complétée. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013 (disponible en cédérom et en ligne, en français).
2. Liste modèle des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la Santé (<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/fr/>).
3. *Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multisource (génériques) – Manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique* 2^e éd. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2011 (http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/blue_book/en/index.html).
4. Résolution de l'Assemblée mondiale de la Santé WHA50.3, 1997. Certificat de produit pharmaceutique (CPP) de type OMS, délivré par une autorité de réglementation d'une région (Union européenne, Japon ou États-Unis) de la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH), avec un résumé des caractéristiques du produit (RCP).
5. *Guide de l'OMS pour l'élaboration d'un manuel des systèmes de qualité pour un laboratoire de contrôle*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1988 (WHO/VSQ/98.04) (version anglaise en ligne : <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9840.pdf>) ; (version française imprimée : <http://www.who.int/iris/handle/10665/67828#sthash.oj8tV28Y.dpuf>)
6. Bonnes pratiques OMS des laboratoires de contrôle pharmaceutique. Dans : *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, forty-fourth report*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2010 (Série de rapports techniques de l'OMS, N° 957), Annexe 1 (http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/control/en/index.html).
7. *Système OMS de certification de la qualité des substances pharmaceutiques faisant l'objet d'un commerce international 2000* (http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/certification/en/index.html).
8. Guide OMS des bonnes pratiques de fabrication (BPF) : rapport d'inspection. Dans : *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, thirty-seventh report*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (Série de rapports techniques de l'OMS, N° 908), Annexe 6 (http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/inspections/en/index.html).
9. *Principes opérationnels de bonnes pratiques pour les achats de produits pharmaceutiques*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (WHO/EDM/PAR/99.5).
10. *Managing drug supply*, 3rd edn. Medford, MA, Management Sciences for Health (MSH), 2012.
11. Principes directeurs de l'OMS pour les dons de médicaments (http://www.who.int/selection_medicines/emergencies/guidelines_medicine_donations/en/)

12. Principes directeurs de l'OMS relatifs aux bonnes pratiques de stockage des produits. Dans : *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, thirty-seventh report*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (Série de rapports techniques de l'OMS, N° 908), Annexe 9 (http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/distribution/en/index.html).
13. Sampling procedures for inspection by attributes. Sampling schemes indexed by acceptance quality limit for lot-by-lot inspection. British Standard BS 6001-1:1999/ International Organization for Standardization, ISO 2859-1:1999.
14. *Sampling procedures and tables for inspection by attributes*. Washington, DC, American National Standards Institute (ANSI) (ANSI/ASQCZ1.4 and ANSI/ASQCZ1.9).
15. Lignes directrices de l'OMS relatives à l'échantillonnage de produits pharmaceutiques et produits connexes. Dans : *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, thirty-ninth report*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (Série de rapports techniques de l'OMS, N° 929), Annexe 4.
16. Bonnes pratiques de distribution et de commercialisation des matières premières pharmaceutiques. Dans : *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, thirty-ninth report*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (Série de rapports techniques de l'OMS, N° 917), Annexe 2 (http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/distribution/en/index.html).
17. *Good laboratory practice: quality practices for regulated non-clinical research and development*, 2nd ed. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009 (<http://www.who.int/tdr/publications/training-guideline-publications/good-laboratory-practice-handbook/en/index.html> ; et http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/control/en/index.html)

Lectures complémentaires

Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques cliniques pour les essais des médicaments. Dans : *WHO Expert Committee on the use of Essential Drugs, sixth report*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002 (Série de rapports techniques de l'OMS, N° 902), Annexe 8 (<http://www.googleusercontent.com/u/who?q=Good+clinical+practice+for+trials+on+n+pharmaceutical+products&sa=Go&sitesearch=who.int&domains=who.int>)

Model application form for new marketing authorizations, periodic reviews and variations, with notes to the applicant (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2273e/13.6.html#Js2273e.13.6>).

Directives de l'OMS sur la gestion des risques liés à la qualité. Dans : *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, forty-seventh report*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013 (Série de rapports techniques de l'OMS, N° 981), Annexe 2 (http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/trs_981/en/index.html).

WHO Model Formulary (www.who.int/selection_medicines/list/en/).

Appendice 1

Exemple de Code de Conduite

1. Introduction

Les membres du personnel en poste ainsi que toutes les personnes qui participent aux travaux doivent suivre le présent Code de Conduite.

Tous les membres du personnel, y compris les conseillers et experts temporaires chargés d'effectuer des évaluations et inspections au nom de l'OMS doivent à tout moment garder la réputation de l'OMS à l'esprit.

(S'agissant du présent Code les mots « personnel et membres du personnel » désignent les personnes recrutées par contrat, le personnel, les conseillers et les experts recrutés à court terme pour exécuter une tâche).

2. Responsabilités clés

Chaque membre du personnel, expert et conseiller temporaire a certaines responsabilités clés, mais l'objectif est que tous s'acquittent de ces diverses responsabilités dans le cadre du présent Code de Conduite.

Un système de surveillance interne est en place à l'OMS depuis les débuts de l'Organisation. Il est périodiquement nécessaire de veiller à ce que tout le personnel comprenne cette fonction. Chaque membre du personnel doit lire la déclaration récapitulative de l'OMS sur Bureau de la vérification intérieure des comptes et de la surveillance (IAO) qui décrit la raison d'être de ce bureau, son autorité et ses compétences. Ce document résume les résultats attendus de l'IAO et indique la ligne à suivre dans la vérification interne des comptes de l'OMS.

En acceptant leur poste, les membres du personnel s'engagent à s'acquitter de leurs fonctions et à régler leur conduite de façon à servir l'intérêt supérieur de l'OMS.

Dans l'accomplissement de leur tâche, les membres du personnel ne rechercheront ni n'accepteront d'instructions émanant d'un gouvernement ou de toute autre autorité extérieure à l'Organisation.

Un membre du personnel n'acceptera, ni n'occupera un poste, ni n'exercera une activité qui soient incompatibles avec l'accomplissement correct de ses devoirs envers l'OMS.

Un membre du personnel aura à tout moment une conduite compatible avec son statut de fonctionnaire international.

Un membre du personnel évitera tout acte, et en particulier tout type de déclaration publique, susceptible de porter atteinte à son statut. S'il n'est pas tenu de renier son attachement à son pays ou à ses convictions politiques et religieuses, il doit à tout moment garder à l'esprit la réserve et le tact auxquels il est tenu par son statut international.

Un membre du personnel fera preuve de la plus grande discrétion en ce qui concerne toute question relative à ses activités officielles. Il ne communiquera à personne une information dont le public n'a pas connaissance et qu'il détient du fait de sa position officielle, si ce n'est dans le cadre de ses travaux ou avec l'autorisation du Directeur général. En aucune manière, il ne tirera un profit personnel de l'information qu'il détient du fait de sa position officielle. La fin du contrat ne le libère pas de ces obligations.

Tout membre du personnel qui fait acte de candidature à un poste de caractère politique dans la fonction publique démissionnera du Secrétariat.

Les immunités et privilèges dont jouit l'OMS en vertu de l'Article 67 de la Constitution sont conférés dans l'intérêt de l'Organisation. En aucun cas les membres du personnel ne peuvent invoquer ces privilèges et immunités pour excuser un manquement à leurs obligations privées ou au respect de la loi ou des règlements de police. La décision de lever quelque privilège ou immunité que ce soit dont bénéficie le personnel appartiendra au Directeur général.

Tous les membres du personnel souscriront au serment ou à la déclaration formulés dans le Règlement du personnel de l'OMS.

Un membre du personnel ne peut être délégué, observateur ou conseiller de son propre gouvernement.

Un membre du personnel peut participer aux activités d'associations internationales ou nationales lorsque cette participation n'est pas en conflit avec les normes énoncées dans le Règlement du personnel de l'OMS et peut, avec l'autorisation du Directeur général, représenter ces associations lors d'une réunion internationale.

Un membre du personnel doit obtenir la permission du Directeur général avant de publier des articles dont le contenu fait état des travaux effectués pour l'Organisation ou de l'information qui découle de ces travaux.

L'Organisation sera titulaire de tous les droits, y compris le droit au titre, les droits d'auteur et le droit de brevet correspondant à des travaux ou à une invention réalisés ou mis au point par un membre du personnel dans le cadre de ses activités officielles.

Un « manquement » signifie :

- tout acte répréhensible commis par un membre du personnel dans l'exercice de ses fonctions ;
- toute conduite d'un membre du personnel, sans lien avec ses fonctions, qui tend à discréditer l'Organisation aux yeux du public ;
- toute utilisation ou tentative d'utilisation injustifiée de sa position d'officiel pour obtenir un avantage personnel.

Toute conduite contraire aux termes de son serment ou de sa déclaration.

2.1 Responsabilités personnelles

Les membres du personnel doivent s'engager à une surveillance stricte de l'environnement et coopérer pleinement avec l'IAO.

Ils doivent respecter les responsabilités que leur impose le poste auquel ils ont été nommés, et s'en acquitter en en préservant le niveau.

Ils doivent effectuer les tâches qui leur ont été confiées au mieux de leurs capacités et dans les délais prévus par l'OMS.

2.2 Sécurité

Le personnel, les cadres et la direction de l'OMS sont responsables de la sécurité. Ils signalent les dangers possibles et les dangers éventuels, prennent les précautions nécessaires et appliquent les mesures de sécurité voulues pour réduire les problèmes de sécurité au minimum.

Le personnel qui participe à des activités où des problèmes de sécurité peuvent se poser, par exemple l'inspection d'un site de fabrication, doit se soumettre aux règles et règlements de sécurité recommandés par l'OMS, par le fabricant et par la législation nationale.

Ce personnel doit s'équiper de vêtements de protection - boucliers, lunettes de sécurité, bouchons d'oreilles selon le cas - pour se protéger le corps, les organes et les extrémités. Il doit mettre en pratique ses connaissances professionnelles pour assurer sa propre sécurité. Cela signifie que si un fabricant ne leur fournit pas les moyens de protection personnelle jugés adéquats, les inspecteurs doivent refuser d'entrer dans certains lieux en raison du manque de sécurité.

Le personnel doit respecter la réglementation nationale lorsqu'il conduit un véhicule.

Le personnel doit être au courant des précautions à prendre pour recueillir des échantillons, et s'y conformer.

Lorsqu'il inspecte des sites de fabrication, il doit être particulièrement soucieux des exigences en matière de sécurité et notamment celles qui ont trait aux formes galéniques et aux activités observées (par exemple médicaments radioactifs, matières dangereuses, réactifs, matériel et appareils de laboratoire, explosions, ascenseurs pour le personnel, échelles, verrerie, congélateurs, vapeur, radiations, dangers d'origine microbiologique, produits et déchets viraux et biologiques, et toute autre source d'accident possible).

3. Compétence professionnelle

3.1 Qualifications et expérience

Le personnel en poste doit avoir les qualifications et l'expérience requises pour effectuer les tâches qui lui sont confiées. Si une personne est chargée par l'OMS ou pour le compte de l'Organisation d'un travail pour lequel elle n'a pas les qualifications ou l'expérience requises, elle doit le déclarer avant de se lancer dans ce travail ou d'en être chargée.

Lorsqu'une personne est pressentie pour accomplir une tâche pour le compte de l'OMS, elle doit apporter les preuves de ses qualifications et de son expérience en toute honnêteté.

Le personnel ne doit pas induire l'OMS ou les AA en erreur quant à ses qualifications et/ou son expérience. Toute déclaration inexacte sur ces points sera considérée comme frauduleuse et peut entraîner des poursuites. Elle fermera définitivement l'accès à un emploi à l'OMS ou à un organisme des Nations Unies, à quelque titre que ce soit.

4. Conduite

Au cours de ses activités quotidiennes, le personnel doit avoir en permanence une conduite d'un niveau éthique élevé.

Il doit se conformer à la Constitution de l'OMS et suivre le règlement et les directives de l'Organisation de façon responsable.

4.1 Intégrité et comportement

Pour que les activités de l'OMS soient conduites avec efficacité, et en dehors de toute influence indue, tous les membres du personnel doivent être intègres et attachés aux normes les plus élevées.

- L'OMS doit pouvoir compter sur le personnel pour se conduire comme il convient.
- Le personnel doit être honnête et fiable.
- Le personnel doit agir avec la plus grande exactitude, loyauté, objectivité et honnêteté.
- Le personnel ne doit pas mettre au service de gains ou d'intérêts privés des informations limitées auxquelles le grand public n'a pas accès.
- Le personnel doit signaler certaines constatations, comme par exemple les cas où une information erronée, trompeuse et frauduleuse est fournie à l'OMS.
- Le personnel devrait toujours conserver une attitude positive vis-à-vis de l'OMS, ses politiques et ses projets.
- Le personnel doit se conduire avec dignité, diplomatie, tact et courtoisie. Il doit éviter de faire usage de la force.
- Le personnel ne doit pas arborer une attitude de supériorité ou d'autorité particulière.
- Le personnel doit adopter une attitude ferme lorsqu'il s'agit de demander une information nécessaire et autorisée.
- Les membres du personnel sont les intermédiaires entre l'OMS et le public, et celui-ci jugera l'Organisation d'après leur conduite. Le personnel doit avoir un comportement exemplaire en toute occasion.

Un membre du personnel qui a des intérêts dans une entreprise et qui peut être prié, directement ou indirectement, de traiter officiellement avec elle pour le compte de l'AA signalera ces intérêts au Directeur général, qui décidera s'il y a lieu d'appliquer le Règlement du personnel. Le personnel ne peut avoir d'intérêts financiers dans des entreprises qui sont à évaluer ou à inspecter. Normalement, les parts détenues par l'intermédiaire de plans de pension et autres systèmes sans lien avec la tâche à accomplir ne seront pas considérées comme un intérêt financier dans ce contexte. S'il y a doute sur cette question, on demandera au Bureau de vérification interne de l'OMS de donner les éclaircissements voulus.

4.2 **Tenue vestimentaire, santé et hygiène**

Pour que les relations publiques soient bonnes, il faut que tous les membres du personnel portent des vêtements appropriés à leurs activités et respectent les directives de l'OMS concernant le code sur cette question.

Le personnel portera normalement des vêtements de protection pour les inspections. Les inspecteurs doivent se protéger par des vêtements au moins équivalents à ceux que portent les employés des sites de fabrication (par exemple casques, ou masques, le cas échéant). Le personnel doit se conformer aux procédures de l'entreprise à tout moment. Cependant, si ces procédures sont jugées inappropriées, le fait sera consigné.

Les membres du personnel qui participent aux inspections doivent informer leur supérieur hiérarchique ou leur direction de leur état de santé si celui-ci peut avoir des répercussions sur les inspections, car il arrive que les personnes qui ont une maladie transmissible, des plaies ou des lésions ouvertes ne soient pas autorisées à pénétrer dans des zones où des produits et des matières sont exposés.

Les membres du personnel sont responsables des précautions à prendre lorsqu'ils voyagent (par exemple, la vaccination appropriée).

Le personnel doit avoir une bonne hygiène en toute occasion.

4.3 **Cadeaux, repas et faveurs**

Un membre du personnel n'acceptera d'un gouvernement ou de toute autre source extérieure à l'Organisation, ni honneur, ni décoration, ni faveur, ni cadeau, ni rémunération qui soit incompatible avec son statut de fonctionnaire international.

Un membre du personnel qui se voit offrir un honneur, une décoration ou un cadeau de sources extérieures à l'Organisation en avertira le Directeur général qui décidera s'il y a lieu d'appliquer le règlement du personnel.

Aucun membre du personnel ne recevra ni n'acceptera un objet de valeur d'un fabricant en retour ou à cause d'un acte officiel qui a été ou doit être accompli.

Un membre du personnel ne sollicitera ni n'acceptera directement ou indirectement aucun cadeau, aucune gratification ou faveur, aucun prêt pour frais de représentation ni aucun autre article de valeur marchande offert par des membres du public avec lesquels il a des relations officielles.

Lors des inspections, le personnel doit régler ses propres repas chaque fois que possible et s'efforcer de le faire même lorsqu'il est invité par le fabricant, à moins qu'il ne se trouve dans une situation qui risque de provoquer un incident ou de mettre l'OMS dans l'embarras.

4.4 **Relation avec la direction**

Le personnel doit s'efforcer d'instaurer de bonnes relations avec ses supérieurs hiérarchiques et la direction.

4.5 **Procédures opérationnelles normalisées**

Le personnel doit accomplir ses tâches conformément aux procédures opérationnelles normalisées (PON).

4.6 **Voyage et logement**

Le personnel doit suivre le règlement, les directives et les PON de l'OMS lorsqu'il est en déplacement. Il se conformera aux procédures prévues quand il planifie les visites, les réunions ou les inspections, ou s'occupe par exemple, des réservations et du paiement du logement.

4.7 **Confidentialité et conflit d'intérêts**

En ce qui concerne la confidentialité, le personnel doit respecter la politique de l'OMS, les règles et règlements du pays et la politique de l'entreprise.

Il doit signer la déclaration de conflit d'intérêts et de confidentialité et s'y soumettre.

4.8 **Documentation et enregistrements**

Le personnel suivra les PON et tiendra les enregistrements appropriés comme le demandent les procédures.

Toute l'information qu'il donne doit être de bonne foi et correcte, y compris les rapports et la documentation connexe.

4.9 **Contrats et mandats**

Le personnel accomplira ses tâches comme stipulé dans le contrat ou l'accord pour l'exécution de travaux et les termes de référence.

4.10 **Dossiers de produit, évaluation et inspection**

Le personnel traitera les dossiers de produit avec soin et considèrera toute information concernant la tâche à exécuter comme confidentielle.

Toutes les données soumises au départ et en conclusion de l'évaluation seront traitées conformément aux PON et considérées comme informations confidentielles entre l'OMS et le fabricant.

Tous les aspects concernant l'inspection exécutée seront considérés comme confidentiels entre l'OMS et le fabricant.

Les membres du personnel se conformeront aux prescriptions et à l'engagement touchant la confidentialité et le conflit d'intérêts.

4.11 **Échantillons**

Les échantillons prélevés pendant les inspections le seront conformément à des PON de l'OMS et avec l'approbation du fabricant.

4.12 **Rapports d'évaluation et d'inspection**

Un rapport d'évaluation et d'inspection écrit sera établi pour chaque produit évalué et chaque site de fabrication inspecté.

Les rapports reflèteront fidèlement les résultats de l'évaluation et de l'inspection.

4.13 **Communication d'informations et d'avis**

Le personnel ne doit pas jouer un rôle de consultant auprès d'une entreprise ou d'un fabricant particulier lorsqu'il a pour mandat d'évaluer ou d'inspecter un projet donné si l'entreprise peut tirer profit de ses avis, à moins que cette information ne soit déjà dans le domaine public ou donnée à tous les fabricants.

Appendice 2

Exemple de directive en matière de confidentialité

Les évaluateurs et inspecteurs traiteront toute information soumise ou observée pendant les inspections et tâches que le projet considéré leur impose, comme strictement confidentielle et propriété de l'OMS ou des parties qui collaborent avec l'Organisation. Ils se conformeront ainsi aux conditions énoncées ci-dessous et à celles qui sont contenues dans les dispositions jointes à l'intention des membres des équipes qui visitent les sites de fabrication dans le cadre de la procédure de préqualification des produits pharmaceutiques. On trouvera à l'Appendice 3 un exemple d'engagement de confidentialité.

Les évaluateurs et les inspecteurs prendront toutes les mesures raisonnables assurant :

- que l'information confidentielle n'est pas utilisée dans un autre but que l'évaluation des activités décrites dans le présent document ;
- que l'information confidentielle n'est pas révélée ou fournie à une personne qui n'est pas liée par les mêmes obligations de confidentialité et de non-utilisation ci- incluses.

Cependant, les évaluateurs et les inspecteurs ne seront liés par aucune obligation de confidentialité et de non-utilisation dans la mesure où ils pourront démontrer qu'une partie ou l'autre de l'information confidentielle :

- leur était connue avant toute communication par l'OMS ou en son nom (y compris par les fabricants) ; ou
- était dans le domaine public au moment de la communication par l'OMS ou en son nom (y compris par les fabricants) ; ou
- est tombée dans le domaine public sans qu'il y ait faute de leur part ; ou
- a été portée à leur connaissance par une tierce partie sans manquement aux obligations légales de confidentialité.

Tout membre du personnel participant à une préqualification et aux activités connexes et qui a accès à des informations confidentielles sur les produits et les fabricants traitera comme strictement confidentielle et propriété de l'AA ou des parties qui collaborent avec elle toute information soumise et constatée pendant les inspections ou d'une autre manière à l'occasion des tâches en rapport avec ces activités.

Appendice 3

Exemple de directive en matière de conflit d'intérêts

Introduction

Le présent document expose les mesures relatives au « conflit d'intérêts » telles qu'elles s'appliquent aux évaluateurs externes et aux membres des comités consultatifs. Dans les présentes directives, les personnes qui appartiennent à l'une ou l'autre de ces deux catégories sont appelées « consultants ». On trouvera à la fin du présent appendice un exemple de déclaration signée sur un conflit d'intérêts.

Définitions et principes

Dans son acception courante, un « conflit d'intérêts » est un conflit entre l'intérêt privé ou personnel d'un individu et son devoir, mais cette expression peut aussi s'appliquer à une situation dans laquelle un individu a des devoirs de plusieurs sortes qui sont en conflit, en l'absence de tout intérêt privé ou personnel.

Un conflit d'intérêts privé ou personnel peut être d'ordre financier ou non, comme expliqué ci-après.

Lorsqu'un décideur ou un consultant a un intérêt financier direct, même infime, à la décision à prendre, il existe une présomption irréfragable de partialité et le décideur ou le consultant est de ce fait rendu inhabilité à agir.

Lorsqu'un décideur ou un consultant a un intérêt non financier qui suscite une présomption raisonnable de partialité, le décideur ou le consultant est inhabilité à agir. Il s'agit ici de se demander si un observateur raisonnable soupçonnerait une possibilité de partialité et non si cette partialité existe réellement. Par exemple, il peut y avoir un conflit d'intérêts non financiers entre un décideur ou consultant mêlé personnellement ou par sa famille à une affaire et une personne dont les intérêts sont concernés par la décision ou les recommandations finales. Ce type de conflit peut aussi apparaître lorsqu'il est clair qu'un décideur ou un consultant a porté un jugement prématuré sur les questions à trancher du fait soit de ses préjugés, soit de son implication antérieure dans les tenants et aboutissants d'un cas sur lequel il lui a été demandé de prendre une décision ou de formuler des recommandations.

Conflit d'intérêts dans le cas des consultants

Les consultants peuvent se trouver dans toutes sortes de situations de conflit d'intérêts entre leurs activités professionnelles (par exemple préparer des évaluations

objectives et indépendantes ou participer en tant que membre aux activités de comités indépendants) et leurs intérêts personnels et privés (par exemple consultations privées, subventions pour frais de voyage et de logement lors de conférences parrainées par des entreprises, détention d'actions, bourses de recherche ou honoraires). Il est admis que presque tous les consultants ont un conflit *potentiel* d'intérêts d'une sorte ou d'une autre du fait de leurs liens présents ou passés avec l'industrie pharmaceutique.

Certains conflits d'intérêts sont simples et d'autres plus difficiles à définir. S'agissant d'un employé ou d'un consultant permanent d'un laboratoire pharmaceutique, la possibilité d'un conflit d'intérêts est claire. Dans le cas d'un employé d'un organisme public qui ne travaille pas pour le compte de laboratoires, et qui ne reçoit pas de primes ou de fonds, le risque est minimal. Entre ces deux situations, il existe toute une gamme de possibilités devant lesquelles il peut être moins évident de décider s'il y a un conflit d'intérêts.

Il est peu vraisemblable que des contrats de consultant soient offerts aux personnes qui appartiennent à l'une des catégories 1 à 6 dont la liste suit : le consultant

1. Travaille dans l'industrie pharmaceutique, comme employé, propriétaire ou copropriétaire (par exemple détient des parts du laboratoire pharmaceutique à évaluer).
2. Reçoit des honoraires d'un ou de plusieurs laboratoires pharmaceutiques pour évaluer leurs produits ou ceux que le nouveau produit remplacera vraisemblablement.
3. A une relation directe *significative* avec un ou plusieurs laboratoires. Cette relation peut prendre la forme (a) d'un soutien financier pour un ou plusieurs projets de recherche en cours ; (b) du parrainage d'étudiants diplômés de l'enseignement supérieur ; ou (c) de la situation d'employés d'un laboratoire qui sont sous la responsabilité directe du (de la) consultant(e).
4. Reçoit une aide financière *substantielle* ou du matériel coûteux pour faire des recherches pour le compte du laboratoire.
5. Est ou a été consultant(e) auprès d'un laboratoire *pour le produit qu'il ou elle a accepté d'évaluer*. À ce titre, cette personne a pu être parrainée pour faire des conférences ou présider des réunions professionnelles concernant le produit, ou participer à des réunions professionnelles, nationales ou internationales concernant le produit, au nom du laboratoire parrainant.

6. A beaucoup contribué à la planification ou à la conduite d'un essai clinique du produit à évaluer, par exemple en tant qu'enquêteur principal, signataire du rapport sur l'étude, ou auteur d'un article ou autre rapport, publié ou non, relatif à l'étude. Si sa participation s'est limitée à enrôler des patients dans une étude multicentrique, *elle n'est pas* considérée comme cause d'un conflit d'intérêts significatif.

Les situations 7 à 10 ci-après sont moins susceptibles de provoquer un conflit d'intérêts : le consultant

7. A occasionnellement des contrats avec un ou plusieurs laboratoires pharmaceutiques pour des projets particuliers, mais n'a de relation proche avec aucun d'entre eux. N'a pas participé directement à la fabrication du produit en question.
8. A un cabinet-conseil ou travaille pour un cabinet de ce type qui ne conseille pas l'industrie pharmaceutique mais peut conseiller d'autres industries, comme l'industrie des biens d'équipement, l'industrie alimentaire ou l'industrie des peintures. Il est toutefois peu vraisemblable qu'il ou elle ait les connaissances techniques ou l'expérience l'autorisant à se déclarer consultant(e) dans le domaine des produits pharmaceutiques.
9. Conseille parfois un ou plusieurs laboratoires pharmaceutiques sur la conception des essais cliniques nécessaires avant la soumission d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, mais n'est en relation suivie avec aucun de ces laboratoires (voir par exemple les points 1 à 6 ci-dessus).
10. A été invité à participer et à apporter sa contribution à des réunions nationales ou internationales organisées par des associations professionnelles ou universitaires.

Responsabilités des consultants

Une autorité de contrôle des médicaments ne peut être au courant de toutes les activités d'un consultant et de leurs ramifications lorsqu'un contrat est offert. Il revient donc au consultant de déclarer par écrit tout conflit potentiel ou tout ce qui peut apparaître comme un conflit potentiel à l'autorité de contrôle des médicaments qui a négocié le contrat ou le statut de membre d'un comité. S'il y a quelque doute que ce soit, le conflit potentiel doit être déclaré. Le consultant ne peut se mettre à évaluer des données ou faire partie d'un comité en tant que membre qu'après avoir examiné avec l'autorité de contrôle des médicaments tout

conflit potentiel et que l'éventualité d'un conflit ait été considérée comme non significative..

C'est pourquoi, avant tout contrat d'évaluation, l'évaluateur doit signer une déclaration selon laquelle il n'existe pas de conflit d'intérêts au moment de la signature et, si le risque d'un tel conflit se présente au cours de l'évaluation, l'autorité de contrôle des médicaments en sera avisée immédiatement par écrit.

L'évaluateur est censé abandonner l'étude d'un dossier *dès qu'il se rend compte d'un conflit d'intérêts*, et le renvoyer promptement à l'autorité de contrôle des médicaments. Cette clause s'applique également aux personnes qui s'occupent de l'inspection des sites.

Confidentialité

Toute donnée sur le produit d'une firme, qui est fournie à un consultant par l'autorité de contrôle des médicaments pour examen, est strictement confidentielle. Comme stipulé dans le contrat, toutes les données qui concernent le contrat ou y sont mentionnées doivent être reçues dans la plus stricte discrétion et toujours gardées en lieu sûr. Un dossier ne peut être examiné qu'avec les membres du personnel de l'autorité de contrôle des médicaments.

Les consultants doivent être conscients de la possibilité de divulgation indirecte d'informations confidentielles et l'éviter. Il est évident que l'on peut, consciemment ou inconsciemment, faire un usage abusif de l'information acquise lors d'une consultation dans des communications ou des exposés scientifiques divers sur le produit en question. En pareil cas, il y aurait aussi conflit d'intérêts. Le consultant ne doit pas se servir de l'information ainsi acquise dans ses articles ou exposés scientifiques futurs sans l'accord de la firme ou de la personne qui l'a présentée.

Impartialité

Pour protéger l'impartialité, l'autorité de contrôle des médicaments n'informe pas la firme concernée de l'identité du consultant à qui les données sur les candidatures ou les documents du comité sont envoyés. C'est pourquoi le consultant ne doit pas communiquer directement avec le laboratoire au sujet du produit. Il ne peut lui révéler son rôle même une fois prise la décision sur la candidature. Il est clair que cela n'est pas possible dans le cas d'un inspecteur de site de fabrication.

Sous-traitance de l'évaluation

Un consultant n'est pas autorisé à sous-traiter une partie ou l'intégralité d'une évaluation sans l'autorisation écrite de l'autorité de contrôle des médicaments. Si l'autorité donne son accord, le consultant doit veiller à ce que le sous-traitant soit pleinement informé des dispositions sur les conflits d'intérêts, la confidentialité et l'impartialité exposées dans les présentes notes.

Si une partie quelconque d'une évaluation est sous-traitée, la personne qui se charge en fait de ce travail doit aussi signer tous les rapports auxquels elle a contribué.

Exemple d'engagement de confidentialité et de déclaration de conflit d'intérêts



World Health Organization

Organisation Mondiale de la Santé

DISPOSITIONS DESTINÉES AUX ÉVALUATEURS DE L'INFORMATION SUR LES PRODUITS ET AUX INSPECTEURS (MEMBRES D'UNE ÉQUIPE PARTICIPANT AUX VISITES DE SITES) DANS LE CADRE DE LA PROCÉDURE D'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES

Dans l'accomplissement de vos fonctions d'expert conseiller auprès de l'OMS en application de l'accord ci-joint pour exécution de travaux, vous aurez accès à certaines informations qui sont propriété de l'OMS ou d'entités collaborant avec l'OMS, y compris les fabricants du ou des produits qui doivent être évalués par l'OMS dans le cadre de la procédure d'évaluation de la qualité. Vous vous engagez à traiter ces informations (appelées ci-après « l'Information ») comme confidentielles et propriété de l'OMS ou des parties collaborant avec l'OMS susmentionnées. À cet égard, vous vous engagez :

- (a) à ne pas utiliser l'Information dans un autre but que celui de vous acquitter des obligations que vous avez contractées ;*
- (b) à ne pas révéler ou donner l'Information à quiconque n'est pas lié par des obligations de confidentialité et de non-utilisation similaires aux obligations ci-incluses.*

Cependant, vous ne serez tenu à aucune obligation de confidentialité et de non-utilisation dans la mesure où vous pourrez démontrer sans conteste qu'une partie de cette Information :

- (i) était connue de vous avant toute communication par l'OMS ou en son nom (y compris par le ou les fabricant(s)) ; ou*
- (ii) était dans le domaine public au moment de la communication par l'OMS ou en son nom (y compris par le ou les fabricants) ; ou*
- (iii) est tombée dans le domaine public sans qu'il y ait faute de votre part ; ou*
- (iv) est portée à votre connaissance par une tierce partie sans manquement aux obligations légales de confidentialité.*

Vous vous engagez aussi à ne communiquer à aucune tierce partie vos propres réflexions et conclusions ni aucune de celles de l'équipe ou des équipes d'experts avec lesquels vous travaillerez, ni aucune recommandation adressée à l'OMS ou décision de l'Organisation qui en résulterait, sans accord explicite de l'OMS.

Vous vous acquitterez des responsabilités qui vous incomberont au titre de l'accord susmentionné en qualité d'expert conseiller de l'OMS exclusivement. À cet égard, vous confirmez que l'information que vous donnez dans la déclaration d'intérêt est correcte et qu'à votre connaissance, il n'existe aucun conflit d'intérêts réel, potentiel ou apparent à déclarer, et aussi que vous n'avez aucun intérêt financier ou autre, ni aucune relation avec une partie qui :

- (i) peut chercher à avoir accès à une partie de l'Information susmentionnée parce qu'il y a un intérêt commercial particulier ; et/ou*
- (ii) peut avoir un intérêt particulier à connaître le résultat de l'évaluation du ou des produits à laquelle vous participerez (comme, par exemple, les fabricants de ces produits ou de produits concurrents).*

Vous vous engagez à prévenir promptement l'OMS si la situation ci-dessus décrite se modifie, notamment si un problème se pose pendant votre travail pour l'OMS.

Je soussigné(e) accepte les conditions et les dispositions contenues dans le présent document, et y donne mon accord.

Signé _____

Nom (dactylographié) _____

Organisation _____

Lieu _____ *Date* _____

Appendice 4

Exemple d'une procédure opérationnelle normalisée (PON) pour la rédaction d'une PON

1. Titre

Procédure opérationnelle normalisée pour la rédaction d'une PON

	Signature	Date
Établie par		9 mai 2005
Validée par		

2. Principes et objectifs

- 2.1 L'AA aura une PON pour chacune de ses activités. Un format adéquat sera utilisé pour toutes les PON et celles-ci seront distribuées avec attention à une liste préétablie de membres du personnel. Les PON seront approuvées, appliquées et mises à jour.
- 2.2 Toutes les PON seront rédigées en anglais si elles sont destinées à un usage international ou dans la langue locale si seul le personnel local en a besoin.
- 2.3 La documentation est une nécessité primordiale pour assurer la qualité. Elle a pour objectif de définir le système de contrôle et de réduire le risque d'erreur inhérent à la communication orale. De cette manière, le personnel disposera d'instructions détaillées et suivra les procédures qui conviennent de manière logique et reproductible.
- 2.4 Il y aura une PON écrite pour chaque activité critique ou importante de l'AA. Les PON seront rédigées selon le modèle standardisé ci-joint.
- 2.5 L'AA tiendra une liste de toutes les PON requises.
- 2.6 Les PON ne seront distribuées et appliquées qu'après avoir été approuvées par la direction.

3. Responsabilités

Tous les membres du personnel suivront le présent modèle lorsqu'ils établiront une PON. L'administrateur du projet supervisera sa mise en application.

4. Marche à suivre

- 4.1 Toute personne peut rédiger une première version d'une PON. Les titres des différentes parties (voir la liste ci-après) doivent suivre la présentation jointe et être utilisés pour la rédaction des sections correspondantes de la PON.
- 4.2 Une PON doit comporter au moins les parties suivantes :
 - A. Titre
 - B. Principes et objectifs
 - C. Responsabilités
 - D. Marche à suivre
 - E. Addenda
 - F. Distribution
 - G. Date de révision
 - H. Historique des révisions antérieures

Chacune des parties doit contenir les informations suivantes.

A. Titre

Écrivez dans un langage clair le titre de la procédure décrite dans la PON pour en assurer la bonne compréhension. Les personnes responsables de son élaboration, de sa révision et de sa validation doivent également être clairement indiquées.

B. Principes et objectifs

Décrivez la politique de l'OMS ou de l'AA relative à la question traitée dans la PON, de même que l'objectif à atteindre en suivant cette PON.

C. Responsabilités

Dressez une liste des personnes responsables de l'exécution des activités énumérées dans la PON. Autant que possible, il est préférable de décrire l'emploi ou de mentionner le poste des personnes plutôt que leur nom. Si le nom des membres du personnel est mentionné, il faut modifier la PON chaque fois qu'il y aura un mouvement de personnel.

D. Marche à suivre

- 4.1 Décrivez la suite des opérations nécessaires à l'exécution de la tâche.
- 4.2 Énumérez les opérations dans l'ordre où elles doivent être exécutées et numérotez-les de 1 jusqu'à la dernière ;
- 4.3 Expliquez toutes les opérations en détail, dans un langage clair et sans ambiguïté ;
- 4.4 Indiquez les initiales du responsable de l'opération entre crochets à côté de l'opération décrite si une personne en particulier est responsable de l'opération en question.
- 4.5 Une fois la rédaction de la PON terminée, lisez-la pour vérifier qu'elle décrit bien toutes les opérations du début du processus jusqu'à la fin.
- 4.6 Si une opération conduit à une autre PON, faites-y référence à cette étape.
- 4.7 Si cette PON requiert l'enregistrement de certaines données, rédigez un modèle du document sur lequel elles doivent être consignées et joignez-le à la PON, sous forme d'addendum.
- 4.8 Faites parvenir la PON au supérieur hiérarchique ou à la personne responsable de la documentation et de l'assurance de la qualité.
- 4.9 Relisez la PON pour évaluer sa pertinence et son applicabilité.
- 4.10 Si des modifications doivent y être apportées, inscrivez-les à l'encre et renvoyez la PON à la personne qui l'a rédigée pour observations.
- 4.11 Renvoyez la PON au supérieur hiérarchique.
- 4.12 Si son contenu est satisfaisant, signez et datez la PON.
- 4.13 Communiquez la PON à la deuxième personne responsable de l'approbation des documents.
- 4.14 La PON doit être signée et datée par la deuxième personne responsable de l'approbation des documents si elle en approuve le contenu.
- 4.15 Renvoyez la PON à la personne responsable de la tenue à jour de la documentation.
- 4.16 S'il y a lieu, prenez les dispositions nécessaires pour distribuer la nouvelle version de la PON et récupérer la précédente.
- 4.17 Classez l'original de la PON dans le dossier PON.

E. Addenda

- 4.18 Rédigez chaque addendum de façon que la personne chargée de le remplir donne bien toute l'information requise.
- 4.19 Chaque addendum fera partie de la PON validée et sera examiné en même temps que la PON ou lorsque nécessaire.

F. Distribution

- 4.20 Un enregistrement des PON distribuées et des PON retirées sera conservé pour que les PON périmées ne restent nulle part en usage.
- 4.21 Complétez le tableau (voir l'Addendum A, point 6) pour indiquer le nom de la personne à qui la PON sera envoyée.
- 4.22 Faites une copie de la PON originale et estampillez-la en tant que « copie officielle » à l'encre rouge.
- 4.23 Seules les copies officielles des PON seront contrôlées. Les PON qui ne porteront pas l'estampille rouge seront considérées comme des PON non officielles et non contrôlées.
- 4.24 La personne responsable apposera sa signature et la date (dans l'espace approprié du tableau (voir l'Addendum A, point 6) sur la PON originale), comme preuve de réception de la PON.
- 4.25 Si la PON est révisée et amendée, les exemplaires périmés seront récupérés auprès de tous ceux qui en détiennent des copies lorsque la nouvelle version sera distribuée.
- 4.26 Lorsqu'elles remplaceront la PON annulée, les personnes à qui elle a été retirée signeront (et dateront) l'espace approprié sur le tableau de distribution de la PON originale.
- 4.27 La mention « annulée » sera apposée sur chaque page de la PON originale et celle-ci sera classée dans le dossier « PON annulées ».
- 4.28 Après leur retrait, détruisez tous les exemplaires des PON annulées.

G. Date de révision

Une date sera fixée pour réviser la PON et déterminer s'il y a lieu d'y apporter des modifications pour l'actualiser.

H. Historique des révisions antérieures

- 4.29 Pour tenir à jour l'information contenue dans la PON, remplissez le tableau concernant ses dates de modification (voir l'Addendum A, point 7).
- 4.30 Chaque PON aura une date limite de validité et sera révisée avant expiration de la période de validité. Lors de cette révision, on vérifiera si elle répond encore à tous ses objectifs et convient aux tâches à accomplir et aux méthodes de travail. Ce processus de rédaction et de révision s'appliquera également lorsque la PON sera mise à jour.

5. Addenda

On trouvera un modèle succinct de présentation d'une PON dans l'addendum A.

6. Distribution et retrait

Nom	Distribution		Retrait	
	Signature	Date	Signature	Date

7. Modifications successives

Date	Raison de la modification
	Nouvelle PON

Addendum A : Présentation d'une procédure opérationnelle normalisée

Logo de l'OMS	Document no.
Date de la révision : 2006	
Procédure opérationnelle normalisée	

1. Titre

(Indiquez le titre)

	Signature	Date
Établie par		9 mai 2006
Validée par		

2. Principes et objectifs**3. Responsabilités****4. Marche à suivre**

4.1

4.2

4.3

5. Addenda**6. Distribution et retrait**

Nom	Distribution		Retrait	
	Signature	Date	Signature	Date

7. Modifications successives

Date	Raison de la modification

Appendice 5

Exemple d'appel à expression d'intérêt

SIXIÈME APPEL A EXPRESSION D'INTÉRÊT

Dans le cadre des efforts destinés à améliorer considérablement l'accès aux soins et aux traitements liés au VIH/sida et à les rendre abordables, l'OMS, en collaboration avec l'UNICEF, l'ONUSIDA et le FNUAP invite les fabricants de médicaments à présenter des **expressions d'intérêt** en vue de fournir des médicaments permettant la prise en charge des maladies liées au VIH. La Banque mondiale soutient cet effort.

Ce sixième appel est publié afin d'accroître la gamme de produits et sources possibles en donnant suite à l'intérêt qui avait été exprimé après les premier, deuxième, troisième, quatrième et cinquième appels publiés en 2000, 2001, 2002, 2003 et 2004.

Les fabricants devraient mettre tout en œuvre pour proposer ces produits à **des prix préférentiels aux pays en développement**. Les intéressés sont encouragés à présenter une documentation et des échantillons, comme précisé ci-après, pour les produits appartenant aux catégories suivantes, dans des formes galéniques différentes et des dosages variés :

l) **Antirétroviraux utilisés pour adultes et adolescents en tant que formulations à principe actif unique :**

- **Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse, notamment :**

Abacavir

Didanosine

Lamivudine

Stavudine

Ténofovir

Zidovudine

- **Inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidiques, notamment :**

Efavirenz

Névirapine

▪ **Inhibiteurs de la protéase, notamment :**

Indinavir

Nelfinavir

Ritonavir

Saquinavir

Les fabricants sont aussi encouragés à exprimer leur intérêt pour la fourniture de préparations à principe actif unique, afin de soutenir les directives internationales et/ou nationales concernant la thérapie antirétrovirale **en pédiatrie**.

Comme il est préférable de prescrire des formes solides pour traiter les enfants, sauf les très jeunes nourrissons, les fabricants devraient aussi proposer des formes solides à dose réduite et/ou sécables :

Zidovudine

Abacavir

Lamivudine

Névirapine

Efavirenz

Sont également recherchés, les sirops, solutions ou formes galéniques nucléosidiques/nucléotidiques et non nucléosidiques solubles des produits suivants :

Zidovudine

Abacavir

Lamivudine

Névirapine

Pour en savoir plus sur les formulations pédiatriques, veuillez consulter : <http://www.who.int/3by5/paediatic/en/>

II) Antirétroviraux sous forme d'associations de produits à doses fixes :

On encourage aussi les déclarations d'intérêt pour les produits associés en doses fixes de tout traitement thérapeutique antirétroviral de première intention décrit dans l'ouvrage intitulé *WHO Guidelines for Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource Limited Settings – 2003 Revision*. Pour en savoir plus, consultez :

http://webitpreview.who.int/entity/3by5/publicatons/documents/arv_guidelines/en/

Liste des produits associés en doses fixes :

Pour adultes et adolescents :

- **Inhibiteurs de la transcriptase inverse**

Lamivudine + Stavudine

Lamivudine + Zidovudine

Lamivudine + Stavudine + Efavirenz

Lamivudine + Stavudine + Névirapine

Lamivudine + Zidovudine + Efavirenz

Lamivudine + Zidovudine + Névirapine

Lamivudine + Zidovudine + Abacavir

Ténofovir + Emtricitabine

- **Inhibiteurs de la protéase**

Lopinavir + Ritonavir

En pédiatrie, formes galéniques solides, à dose réduite et/ou sécables :

- **Inhibiteurs de la transcriptase inverse**

Lamivudine + Stavudine

Lamivudine + Zidovudine

Lamivudine + Stavudine + Névirapine

Lamivudine + Zidovudine + Névirapine

Lamivudine + Zidovudine + Abacavir

- **Inhibiteurs de la protéase**

Lopinavir + Ritonavir

Les préparations présentées dans un même conditionnement des associations antirétrovirales standard pour adultes, adolescents et enfants sont également recherchées. Pour en savoir plus sur les médicaments associés en doses fixes et/ou les traitements en un même conditionnement utilisés en pédiatrie, consultez : <http://www.who.int/3by5/paediatric/en/>

- **Médicaments anti-infectieux dont les noms suivent :**
 - Antibactériens et antimycobactériens (autres que MTB) :**
 - Azithromycine
 - Ceftriaxone
 - xime
 - ofloxacin
 - Clarithromycine
 - Clindamycine
 - Rifabutine
 - Spectinomycine
 - Antiprotozoaires et antifongiques**
 - Amphotéricine B
 - Dapsone
 - Acide folinique
 - Fluconazole
 - Itraconazole
 - Pentamidine
 - Pyriméthamine
 - Sulfadiazine
 - Triméthoprime/Sulfaméthoxazole
 - Antiviraux**
 - Acyclovir
 - Ganciclovir
 - **Anticancéreux**
 - Bléomycine
 - Étoposide
 - Vinblastine
 - Vincristine

- **Médicaments pour soins palliatifs**

- Amitriptyline

- Codéine

- Chlorphéniramine

- Ibuprofène

- Lopéramide

- Morphine (formulation orale)

Les médicaments énumérés dans le présent Appel à expression d'intérêt sont ceux pour lesquels le département VIH/sida de l'OMS a constaté le besoin. Les produits proposés doivent être de qualité pharmaceutique garantie et les données prouvant leur efficacité doivent être communiquées.

Procédure de soumission d'une expression d'intérêt

1. Joignez une lettre exprimant l'intérêt que représente pour vous la participation au projet et confirmant que les informations présentées dans les dossiers de produit sont correctes.
2. Présentez un dossier de produit établi conformément à la présentation recommandée,* comme spécifié dans les directives sur la soumission d'un dossier de produit – à demander par courrier électronique à l'adresse oakesl@who.int, et disponible également sur la page web <http://apps.who.int/prequal/>. Ce dossier est accompagné d'un échantillon du produit, qui peut ainsi être analysé (par exemple 1 x 100 comprimés).

La documentation reçue par la Division de l'approvisionnement de l'UNICEF sera évaluée au cours des mois de mars, mai, juillet, septembre et novembre 2005. Elle doit être rédigée en anglais.

Les fabricants intéressés devront présenter ces informations à l'adresse suivante :

Division de l'approvisionnement de l'UNICEF

Référence : Accès accéléré aux soins contre le VIH/sida

* Si le dossier est présenté de façon différente (par exemple UE), il peut être accompagné d'une lettre donnant la référence des pages où se trouvent les données demandées conformément aux directives précitées.

SIXIÈME DÉCLARATION D'INTÉRÊT

UNICEF Plads - Freeport DK-2100 Copenhague, Danemark

Courriel : supply@unicef.org

Tél : (45) 35 27 35 27 Télécopie : (45) 35 26 50 48

3. Présentez un dossier d'établissement (Site Master File) pour chaque site de fabrication figurant dans le dossier de produit, dans la forme recommandée, également disponible par courriel et sur la page web [_http://mednet3.who.int/prequal/](http://mednet3.who.int/prequal/) à l'adresse suivante :

Le Secrétariat

WHO/Royaume-Uni/PSM/QSM

20 Avenue Appia

1211 Genève 27, Suisse

Les produits et sites de fabrication évalués et déclarés acceptables et conformes aux normes spécifiées seront ajoutés à la liste publiée sur la page web du projet (<http://mednet3.who.int/prequal/>). Les fabricants figurant sur cette liste peuvent être invités à soumissionner la fourniture de produits, individuellement ou collectivement, directement par les gouvernements des États-membres, par les organismes des Nations Unies cités et/ou par des ONG associées.

Il sera tenu compte des critères suivants dans l'évaluation de la qualité.

- Autorisation de production valide du fabricant.
- Produit homologué ou autorisé conformément à la réglementation nationale.
- Produits fabriqués conformément aux BPF, avec le certificat délivré par l'autorité de contrôle nationale et/ou par des inspecteurs des BPF agréés.
- Produits agréés conformément au système de certification de l'OMS sur la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international.
- Soumission de dossiers de produit de qualité acceptable et résultat de l'évaluation exécutée dans le cadre de la procédure de préqualification.
- Résultat de l'inspection exécutée par les organismes susmentionnés ou pour leur compte.
- Situation financière manifestement saine du fabricant.

Seuls les fabricants QUI PEUVENT FOURNIR LES PRODUITS APPROPRIÉS DE QUALITÉ ACCEPTABLE, CONFORMES AUX CONDITIONS DE LA RÉGLEMENTATION APPLICABLE, AUX DIRECTIVES ET RÈGLEMENTS DE L'OMS seront pris en considération.

Les AA des Nations Unies se réservent le droit d'imposer des conditions spécifiques, comme par exemple l'exclusion d'entreprises employant une main d'œuvre infantile ou fabriquant des mines terrestres ou leurs pièces constitutives.

Pour en savoir plus

Pour une information générale sur les médicaments entrant dans le traitement des infections opportunistes dues au VIH/sida, consulter www.aidsinfo.nih.gov/guidelines

Pour une information générale sur les médicaments pour soins palliatifs, consulter : http://www.who.int/3by5/publications/documents/en/genericpalliative_care082004.pdf

Appendice 6

Questionnaire-produit inter-agences basé sur le système modèle d'assurance de la qualité pour agences d'approvisionnement

Veuillez remplir un formulaire séparé pour chaque produit pharmaceutique

Section 1 : Section administrative

1.1 Identification du produit

1.1.1 Principe(s) actif(s) (utiliser la DCI le cas échéant) :

1.1.2 Nom générique du produit :

1.1.3 Dénomination commerciale (marque déposée) (le cas échéant) :

1.1.4 Forme galénique :

Comprimés Gélules Préparations pour injection

Sirops/suspensions orales Autre : (veuillez préciser)

1.1.5 Posologie par unité de prise :

1.1.6 Mode d'administration :

Orale IM IV SC

Autre (veuillez préciser)

1.1.7 Veuillez communiquer la formulation du produit (composition qualitative et quantitative complète, incluant le(s) principe(s) actif(s), surdosage, le cas échéant, et excipients). Veuillez également indiquer la pharmacopée de référence pour chaque constituant (par exemple, pharmacopée britannique, pharmacopée des États-Unis, « interne (In House) »). Mentionnez spécifiquement s'il s'agit d'associations de produits en doses fixes ou de préparations présentées dans un même conditionnement : Annexe A

1.1.8 Veuillez indiquer les constituants inactifs (excipients) présentant un intérêt médical/pharmaceutique, leur quantité par forme galénique ou par unité de prise (par exemple, teneur en alcool 10 %, parabène.....)

1.2 Conditionnement

1.2.1 Description du conditionnement primaire¹, sa taille (quantité d'unités de prise par conditionnement) et les matériaux utilisés : Annexe B

1.2.2 Description du conditionnement secondaire, sa taille et les matériaux utilisés : Annexe C

Coordonnées de la personne à contacter

1.3 Fabricant du produit

Fabricant (nom, adresse et activités) et site(s) de fabrication (ou fabricant(s) contractuel(s)) :

Nom du fabricant, du fabricant contractuel, le cas échéant	Référence à l'autorisation de fabrication, date d'octroi et date d'expiration, le cas échéant	Adresse physique. Veuillez préciser les unités et le bloc, le cas échéant	Numéro de téléphone, de télécopie et courriel	Activité (par exemple conditionnement)

1.4 Fournisseur

(à remplir si les données sont différentes de 1.3)

Nom de la société : _____

Adresse physique (coordonnées complètes requises) : _____

Numéro de téléphone : _____

Télécopie : _____

Site Web : _____

Courriel : _____

¹ Par exemple, flacon en PEHD, plaquette aluminium-aluminium, flacon en verre neutre.

Lien avec le produit

- Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché Fabricant
- Distributeur/grossiste Autre

1.5 Note destinée au soumissionnaire

Veuillez noter que les informations contenues dans ce questionnaire peuvent être partagées de manière confidentielle entre le CICR, MSF, le centre d'approvisionnement de l'OMS, FNUAP et l'UNICEF en vue d'achats. En cas d'objection, veuillez le signaler à l'AA avec laquelle vous êtes en contact.

Ce dossier a-t-il été soumis à l'une des institutions suivantes : Comité expert d'examen (ERP), CICR, MSF, centre d'approvisionnement de l'OMS, FNUAP, UNICEF ?

Veuillez indiquer la date de la demande : _____

1.6 Situation réglementaire (enregistrement)**1.6.1 Dans le pays de production**

- Produit enregistré actuellement commercialisé
- N° d'enregistrement (AMM) :

Joindre une copie dans l'Annexe D

- Produit enregistré autorisé à la vente dans le pays de production mais actuellement non commercialisé

N° d'enregistrement : _____

- Produit enregistré pour l'exportation uniquement

N° d'enregistrement : _____

- Produit non enregistré (*veuillez préciser*) :

☞ Veuillez joindre le certificat de produit pharmaceutique (CPP) conforme au Système OMS de certification de la qualité des substances pharmaceutiques (Série de rapports techniques de l'OMS, N°863) dans l'Annexe E. Une version antérieure ne sera pas acceptée).

☞ S'il n'est pas possible d'obtenir un CPP auprès des autorités nationales de réglementation des médicaments, veuillez en indiquer la raison et envoyer un document équivalent, le cas échéant.

☞ Joignez dans l'Annexe F des lettres émises récemment ou antérieurement par le programme de préqualification de l'OMS / autorité stricte de réglementation des médicaments relevant des déficiences dans le dossier de produit spécifique.

1.6.2 Dans d'autres pays

Présentez une liste des autres pays dans lesquels le produit est homologué et actuellement sur le marché (*Veillez fournir le numéro d'enregistrement*)

1.6.3 Statut de préqualification de l'OMS, s'il y a lieu

Ce produit est préqualifié par le programme de préqualification de l'OMS.²

Oui Non

Dans l'affirmative, veuillez joindre une copie de la lettre d'acceptation correspondante du programme de préqualification de l'OMS signée par votre société (Annexe G).

1.6.4 Soumis pour préqualification : indiquez la date de soumission, la lettre d'acceptation de l'OMS après examen du dossier de produit mentionnant le numéro de référence de l'OMS attribué par l'Organisation à ce produit spécifique (Annexe H).

1.7 Échantillons pour évaluation technique

1.7.1 Échantillons de produit fini et notice

Vous êtes prié(e) de fournir un échantillon du (des) produit(s) fini(s) proposé(s) et les notices correspondantes. (Si vous ne pouvez soumettre un des éléments ci-dessus avec le questionnaire, veuillez indiquer pourquoi et quand vous le ferez.) (Annexe I)

1.7.2 Langue de l'étiquette (joindre une copie) : conditionnement primaire

Bilingue Anglais/Français Anglais Français

Autre (préciser)

1.7.3 Langue de l'étiquette (joindre une copie) : conditionnement secondaire

Bilingue Anglais/Français Anglais Français

Autre (préciser)

Dans le cas de poudre pour préparation de suspensions orales et pour préparations injectables, les périodes de validité et les conditions de stockage après reconstitution doivent être indiquées sur l'étiquette du produit.

1.7.4 Notice d'information à destination du patient (Annexe J)

Oui (joindre une copie) Non

² ???

Section 2 : Matières actives

(S'il y a plus d'une matière active ou si plus d'une source sont utilisées, veuillez dupliquer cette section.)

2.1 Indentification de la matière active utilisée (DCI, le cas échéant) :

2.1.1 Fabricant

Fabricant (nom, adresse physique et pays)/site de fabrication (veuillez faire la liste de toutes les autres sources possibles) :

Certificat de BPF du pays d'origine : joignez-en une copie, le cas échéant, dans l'Annexe K.

Dernière inspection des sites de fabrication de la matière active effectuée, le cas échéant, (veuillez joindre un certificat de BPF ou une lettre qui s'y rapporte) par :

- Fabricant de produit fini
- Programme de préqualification de l'OMS, Genève
- Direction européenne de la qualité du médicament (EDQM)
- Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis
- Membres du schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique (PIC/S)
- Autres (préciser)
- Aucun de ceux-ci

Résultats et date :

Le(s) matière(s) active(s) utilisée(s) pour la fabrication de ce produit a (ont)-il(s) été préqualifié(s) par l'OMS ?

- Oui Non

2.1.2 Spécifications de la matière active

☞ Spécifications de la matière active :

- Pharmacopée britannique (BP) (édition/année) :
- Pharmacopée des États-Unis (USP) (édition/année) :

- Pharmacopée internationale* (Ph.Int.) (édition/année)
- Autres (préciser) :
- Spécifications supplémentaires à celles de la pharmacopée référencée ci-dessus, le cas échéant
- Oui Non
- ☞ Joindre dans l'Annexe L une copie des spécifications internes du (des) matière(s) active(s) indiquées par le fabricant du produit pharmaceutique fini.
- ☞ S'il s'agit de méthodes analytiques internes, différentes de celles de la BP, USP et Ph.Int., joignez une copie de la méthode et des données de validation analytiques dans l'Annexe M.

Dans le cas d'une matière active stérile :

Veillez fournir les données sur la validation des processus de fabrication aseptique du produit y compris les données récentes de validation aseptique par le test de remplissage (Media fill), le cas échéant, dans l'Annexe N.

Décrivez la méthode de stérilisation utilisée, si approprié :

2.1.3 Certificat d'analyse

Veillez fournir une copie du certificat d'analyse de la matière active fournie par le fabricant de celui-ci ainsi qu'une copie du certificat fourni par le fabricant du produit pharmaceutique fini (Annexe O).

2.1.4 Pertinence de la monographie relative à la matière active

Êtes-vous en possession des informations suivantes concernant les matières actives ?

Certificat de conformité à la monographie de la pharmacopée européenne (CEP) : veuillez joindre une copie du CEP et de ses annexes (Annexe P).

N° du certificat : _____

2.1.5 Partie ouverte du dossier maître (Drug Master File) enregistré en (pays) :

Dossier technique (veuillez le joindre) :

- Oui Non

Section 3 : Produit pharmaceutique fini

3.1 Conformité du site de fabrication aux BPF

Inspections effectuées par une autorité nationale de réglementation des médicaments

	Autorité de réglementation du pays d'origine	Autre inspection par un membre PIC/S	
N° du certificat BPF			
Valide jusqu'à			
Pays			

Veillez joindre les certificats/lettre de BPF récents/valides (Annexe Q)

Autres inspections réalisées par (joindre les informations pertinentes) :

Organisation	Date de l'audit	Résultat
Programme de préqualification de l'OMS		
Division approvisionnement de l'UNICEF		
MSF International		
CICR		
Autre (préciser)		

3.2 Spécification du produit pharmaceutique fini

Référence	Édition	Année de publication
BP		
USP		
Ph.Int.		
Interne (In House)	Année	
Spécifications complémentaires à celles de la pharmacopée de référence indiquée ci-dessus (par exemple, dissolution, seringabilité) expliquer :		
Autre (préciser)		

Veillez joindre des copies des spécifications de libération de lot et en fin de durée de vie (pour études de stabilité) pour le produit pharmaceutique fini dans l'Annexe R. S'il s'agit de méthodes analytiques internes (In House), différentes de celles de la BP, USP et Ph.Int., joignez une copie de la méthode analytique et des données de validation correspondantes dans la même Annexe R.

- ☞ Veuillez joindre une copie du certificat d'analyse des trois derniers lots libérés dans l'Annexe S.

3.3 Méthode de fabrication et validation du processus :

- ☞ Les méthodes de fabrication ont-elles été validées pour chaque taille de lot standard ?

Oui Non

Dans la négative, veuillez expliquer :

Dans l'affirmative, veuillez préciser le statut de validation dans le tableau ci-dessous :

La taille de lot des lots validés	
Les numéros de lot des lots validés	
Les dates de fabrication des lots validés	
Numéro de référence du rapport de validation du processus	
Si des processus doivent encore être validés, indiquez le numéro de référence du protocole de validation du processus	

Fournissez les formules pour toutes les tailles de lot proposées :

- ☞ Veuillez fournir dans l'Annexe T un ordinogramme et une brève description des processus de fabrication et de contrôle de ce produit avec les paramètres correspondants.

3.3.1 Informations supplémentaires pour les produits stériles

- ☞ Fournissez les données relatives à la validation des processus de fabrication aseptique du produit y compris les données récentes de validation aseptique par le test de remplissage (Media fill), le cas échéant, dans l'Annexe U.
- ☞ Décrivez la méthode de stérilisation utilisée, le cas échéant :

3.4 Stabilité du produit fini

3.4.1 Des données relatives aux études de stabilité sont-elles disponibles ?

Oui Non

Veillez fournir le protocole et le rapport relatif aux études de stabilité accélérée et à long terme, notamment : type et matériau du conteneur ; conditions (température/ humidité relative /durée de l'étude de stabilité) ; nombre de lots testés dans l'étude (minimum trois) ; tailles de lot pour chaque lot testé ; date du début de l'étude ; et conclusions de l'étude. (Ces informations peuvent être fournies dans l'Annexe V.)

3.4.2 Les études de stabilité ont-ils été réalisées sur un produit de formule et source de matière active identiques, fabriqué dans le même site et conditionné dans le même matériel que le produit qui sera fourni ?

Oui Non

Dans la négative, décrivez les différences :

3.4.3 Veuillez préciser si les études de stabilité ont été faites ou sont en cours avec toutes les sources de principe actif déclarées :

Oui Non

Soumettez dans l'Annexe W une déclaration stipulant que les études de stabilité ont été faites ou sont en cours avec toutes les sources de matière active déclarées.

Si ce n'est pas le cas, expliquez pourquoi :

3.4.4 Avez-vous des données sur les études de stabilité en cours sur ce produit ?

Oui Non

Joignez le rapport d'état des études de stabilité en cours dans l'Annexe X.

3.4.5 Durée de conservation indiquée sur le conditionnement :

2 ans 3 ans 4 ans 5 ans

Autre (veuillez préciser) : _____

3.4.6 Conditions de stockage spécifiques pour ce produit telles qu'indiquées sur le conditionnement et sur base des études de stabilité (par exemple, « Ne pas entreposer à plus de 30°C – Conserver à l'abri de la lumière ») :

Température	
Lumière	
Humidité	
Autre (préciser)	

3.4.7 Produit utilisable en :

Zone I

Zone II

Zone III

Zone IVa

Zone IVb

Autre (veuillez préciser) : _____

3.4.8 Dans le cas d'une poudre pour préparation d'une suspension orale et d'une poudre pour préparation injectable, ou d'une solution injectable (éventuellement après dilution), ou de contenants multidoses, veuillez fournir, dans l'Annexe Y, des données sur la stabilité en cours d'utilisation et les conditions de stockage après reconstitution et/ou dilution.

Indiquez la durée (heures/jours) maximale pendant laquelle le produit est stable après reconstitution et/ou dilution en se fondant sur les données de stabilité en cours d'utilisation disponibles :

Section 4 : Innocuité /efficacité et/ou équivalence thérapeutique

(Série de rapports techniques de l'OMS (TRS), No. 902, Annexe 11/ TRS N° 937, Annexe 7 ou rapport postérieur)

4.1 Produits innovants

Veuillez joindre un résumé relatif à la pharmacologie, la toxicologie et l'efficacité du produit dans l'Annexe Z.

4.2 **Génériques : équivalence thérapeutique**

- Démontrée
- Non démontrée
- Sans objet, veuillez en expliquer la raison :

Si l'équivalence est démontrée,

4.2.1 Par des études de bioéquivalence in vivo

Période d'étude (jj/mm/aaaa) : de à

Produit de référence

Nom générique :	
Forme galénique :	
Dosage :	
Dénomination commerciale :	
Fabricant :	
Site de fabrication :	
Numéro du lot :	
Date de péremption :	

Protocole d'étude

Nom de l'organisation de recherche contractuelle (CRO) :	
Pays d'étude :	
Nombre de volontaires :	
Conception de l'étude (description détaillée) :	

Taille des lots utilisés pour les études de bioéquivalence :	
Nombre des lots utilisés pour les études de bioéquivalence :	
Source(s) du (des) matière(s) active(s) des lots utilisés pour les études de bioéquivalence :	
Conclusion de l'étude :	

Résultats de l'étude :**Conclusions de l'étude :**

4.2.2 Par des tests comparatifs de dissolution in vitro selon les conditions décrites dans le document OMS relatif au Système de classification biopharmaceutique (BCS) (OMS, Série de rapports techniques n° 937, ou rapport postérieur)

Oui

Non (expliquer) : _____

Produit de référence

Nom générique	
Forme galénique	
Dosage	
Dénomination commerciale	
Fabricant	
Site de fabrication	
Numéro du lot	
Date de péremption	

Nom et adresse du laboratoire ayant effectué les tests :

Résultats de l'étude

Valeur de F2 (facteur de similarité) (doit se situer entre 50–100 %) :

Valeur de F1 (facteur de différence) :

Conclusions de l'étude : _____

4.2.3 Par une autre méthode (veuillez décrire brièvement les conclusions de l'étude) :

Joindre une représentation graphique de la synthèse des résultats de l'étude dans l'Annexe AA.

4.3 **Le produit utilisé dans l'étude d'équivalence thérapeutique est fondamentalement le même que celui qui sera fourni (mêmes matériaux des mêmes fournisseurs, même formule et même méthode de fabrication) :**

Oui

Non (expliquez quelles sont les différences et justifiez le fait que les différences n'ont pas d'impact sur la biodisponibilité) : _____

☞ Fournissez une copie du rapport de la preuve d'équivalence thérapeutique (étude de bioéquivalence) par comparaison du profil de dissolution, des tests de dissolution, et autres tests éventuels, dans l'Annexe AB.

☞ Pour les études de bioéquivalence, indiquez le statut d'inspection par l'autorité stricte de réglementation des médicaments / OMS/ schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique (PIC/S) concernant l'organisation de recherche contractuelle (CRO) (si celle-ci a été soumise à des inspections en lien avec l'étude actuelle ou d'autres études).

☞ Joindre une représentation schématique de la structure de l'étude (Annexe AC)

☞ Joindre un résumé du protocole d'étude (Annexe AD)

Section 5 : Engagement et autorisation

5.1 Engagement

Je soussigné(e), _____

(fonction dans l'entreprise, par exemple administrateur, personne autorisée, pharmacien responsable), faisant fonction de responsable dans l'entreprise _____

_____ (nom de l'entreprise), certifie que l'information donnée (ci-dessus) est correcte et conforme à la vérité,

(Si le produit est commercialisé dans le pays d'origine, cochez la case appropriée ci-dessous)

et que le produit offert est identique en tout ce qui concerne la fabrication et la qualité à celui qui est commercialisé en _____
(*pays d'origine*), y compris la formulation, le mode et le site de fabrication, les sources des matières premières actives et des excipients, le contrôle de la qualité du produit et des matières premières, le conditionnement, la durée de conservation et les informations sur le produit.

et que le produit offert est identique à celui qui est commercialisé en _____
_____ (*nom du pays*), sauf en ce qui concerne :

(par exemple la formulation, le mode et le site de fabrication, les sources des matières premières actives et des excipients, le contrôle de la qualité du produit fini et des matières premières, le conditionnement, la durée de conservation, les indications, les informations sur le produit)

Si des changements quelconques interviennent dans les informations sur le produit après le dépôt de ce questionnaire, le fabricant/fournisseur s'engage à fournir la mise à jour correspondante dès que possible.

Date : _____ Signature : _____

5.2 Procuration

Le fabricant autorise un distributeur à soumettre le questionnaire

Date : _____ Signature : _____

Distributeur (signé par le distributeur du fabricant en vertu de la procuration)

Veillez fournir une copie de la procuration (Annexe AE).

5.3 Autorisation de partage des informations avec une autre organisation

Je soussigné(e), confirme que l'entreprise n'a pas d'objection à ce que les informations contenues ici soient partagées avec les organisations énumérées à la page 2 (1.5) à l'exception de :

Je soussigné(e), certifie que les informations fournies ci-dessus sont précises, correctes, complètes, actuelles et conformes à la vérité au moment du dépôt du questionnaire.

Nom complet :

Titre complet/fonction dans la société :

Nom de la société :

Signature

Date

Cachet/tampon de l'entreprise :



Section 6 : Pièces jointes/annexes

Les pièces jointes ou annexes au questionnaire doivent être présentées au format PDF et correctement indexées pour en faciliter l'examen

Veuillez vérifier que tous les documents nécessaires pour permettre une évaluation objective de votre produit sont joints. Cette liste de contrôle peut ne pas être exhaustive.

- A. Formulation du produit (composition qualitative et quantitative complète du (des) principe(s) actif(s) et des excipients (1.1.7)
- B. Description et composition des matériaux de conditionnement primaire (1.2.1)

- C. Description et composition des matériaux de conditionnement secondaire (1.2.2)
- D. Copie du numéro d'enregistrement du produit actuellement commercialisé (1.6.1)
- E. Certificat de produit pharmaceutique (CPP) conforme au Système OMS de certification de la qualité des substances pharmaceutiques (Série de rapports techniques de l'OMS, N°863). Une version antérieure ne sera pas acceptée (1.6.1)
- F. Lettres d'acceptation ou relevant des déficiences dans le dossier de produit spécifique, émises récemment ou antérieurement par le programme de préqualification de l'OMS / autorité de réglementation des médicaments rigoureuse (1.6.1)
- G. Copie de la lettre d'acceptation correspondante de l'OMS signée par votre société (1.6.3)
- H. Lettre d'acceptation de l'OMS après examen du dossier de produit mentionnant le numéro de référence de l'OMS attribué par l'Organisation pour ce produit spécifique (1.6.4)
- I. Notice incluse dans le conditionnement (1.7.1)
- J. Notice d'information à destination du patient (1.7.4)
- K. Certificat de BPF du pays d'origine (2.1.1)
- L. Copie des spécifications internes (In House) du (des) matière(s) active(s) (2.1.2)
- M. Méthodes analytiques validées s'il s'agit de méthodes analytiques internes relatives aux produits finis, différentes de celles de la BP, USP et Ph.Int. (2.1.2)
- N. Données relatives à la validation des processus de fabrication aseptique du produit y compris les données récentes de validation aseptique par le test de remplissage (Media fill), le cas échéant (2.1.2)
- O. Copie du (des) certificat(s) d'analyse de la matière active délivré par le fabricant de celui-ci, ainsi que par le fabricant du produit pharmaceutique fini (2.1.3)
- P. Copie du certificat de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne (CEP) et de ses annexes (2.1.4)
- Q. Certificats/lettre de BPF récents/ valides (3.1)
- R. Copies des spécifications internes du produit fini ainsi que des méthodes analytiques validées, dans le cas de spécifications internes (In House) différentes de celles de la BP, USP et Ph.Int. (3.2)

- S. Copie du certificat d'analyse des trois derniers lots libérés (3.2)
- T. Ordinogramme et brève description des processus de fabrication et de contrôle de ce produit avec les paramètres correspondants (3.3)
- U. Données relatives à la validation des processus de fabrication aseptique du produit y compris les données récentes de validation aseptique par le test de remplissage (Media fill), le cas échéant (3.3.1)
- V. Protocole et rapport relatifs aux études de stabilité accélérée et à long terme (3.4.1)
- W. Déclaration stipulant que les études de stabilité ont été faites ou sont en cours pour toutes les sources de principe actif déclarées (3.4.3)
- X. Rapport d'état des études de stabilité en cours (3.4.4)
- Y. Données sur la stabilité en cours d'utilisation et conditions de stockage après reconstitution dans le cas d'une poudre pour préparation d'une suspension orale et d'une poudre pour préparation injectable (3.4.8)
- Z. Résumé relatif à la pharmacologie, la toxicologie et l'efficacité du produit (4.1)
- AA. Représentation graphique de la synthèse des résultats de l'étude (4.2.3)
- AB. Copie du rapport de la preuve d'équivalence thérapeutique (étude de bioéquivalence) par comparaison du profil de dissolution, des tests de dissolution, et autres tests éventuels (4.3)
- AC. Représentation schématique de la structure de l'étude (4.3)
- AD. Résumé du protocole d'étude (4.3)
- AE. Copie de la procuration (5.2)

Appendice 7

Exemple de procédure opérationnelle normalisée pour vérifier et évaluer les informations sur un produit

1. Titre

Évaluation des dossiers de produit

	Signature	Date
Établi par		9 mai 2005
Validé par		

2. Principes et objectifs

- 2.1 Chaque dossier de produit soumis par un fabricant intéressé sera évalué dans le cadre du processus de préqualification.
- 2.2 Chaque dossier de produit sera soumis à une procédure de vérification (screening).
- 2.3 Les « dossiers-produits » qui se révèlent conformes aux exigences de la vérification seront retenus pour évaluation.
- 2.4 La vérification a pour objectif de déterminer si les « dossiers-produits » sont conformes aux conditions requises. S'ils sont incomplets, la perte d'un temps précieux consacré à leur évaluation sera ainsi évitée.
- 2.5 L'évaluation a pour objectif de s'assurer que les informations requises concernant l'innocuité, l'efficacité et la qualité du produit sont confirmées par les documents voulus et soumises dans les formes exigées. Pendant les inspections, si possible, et dans le cadre du processus de vérification, on s'assurera que les données présentées à l'AA sont correctes, exactes et fiables.

3. Responsabilités

Administrateur du projet

Évaluateurs

4. Marche à suivre

A. Vérification

- 4.1 Procédez à l'ouverture de chaque « dossier-produit » sur la surface de travail en présence d'au moins deux autres personnes. Signez et datez une feuille indiquant le nom des personnes responsables de l'ouverture.
- 4.2 Inscrivez les données pertinentes dans le « registre des produits reçus ».
- 4.3 Enregistrez les données telles que la date, le numéro du produit, sa dénomination (DCI), le nom du fournisseur, le nom du ou des fabricant(s), le pays du ou des fabricant(s), le résultat de la vérification, la date à laquelle le fabricant a été informé (Addendum A).
- 4.4 Numérotez les produits par ordre numérique en commençant par 001.
- 4.5 Le premier numéro correspondra à l'année, par exemple 01 (pour 2001).
- 4.6 Identifiez le projet pour lequel le produit a été soumis, par exemple VS pour VIH/sida. Le premier produit envoyé pour le projet aura donc le numéro suivant : 01VS001.
- 4.7 Ouvrez un dossier OMS pour le produit. Écrivez le nom du produit, son numéro et le nom du fabricant sur la page de couverture.
- 4.8 Écrivez le numéro du produit sur le dossier et le formulaire de vérification du produit.
- 4.9 Vérifiez que le dossier du produit à évaluer est complet. Confirmez que les informations, les données et les formulaires requis ont tous été soumis par le fabricant/le fournisseur.
- 4.10 Utilisez le formulaire de vérification joint à cet effet (Addendum B).
- 4.11 Inscrivez les informations pertinentes dans la colonne appropriée du formulaire.
- 4.12 Une fois la vérification terminée, faites une copie du formulaire.
- 4.13 Placez la copie du formulaire dans le fichier des formulaires de vérification.
- 4.14 Placez l'original du formulaire de vérification rempli sur le dessus du « dossier-produit ».
- 4.15 Si le « dossier-produit » est complet, placez-le selon son numéro à l'endroit prévu marqué « à évaluer ».
- 4.16 Si le dossier est incomplet, placez-le à l'endroit marqué « dossiers incomplets ».

- 4.17 Inscrivez le résultat dans le « registre des produits reçus ».
- 4.18 Pour chaque « dossier-produit » reçu, envoyez une lettre au fabricant pour en accuser réception. Lorsqu'un dossier est incomplet, informez-en le fabricant par écrit et précisez qu'il ne peut être retenu pour évaluation (voir lettre modèle dans l'Addendum C).

B. Évaluation des « dossiers-produits »

Note : Chaque dossier de produit doit être évalué par au moins trois évaluateurs. Trois évaluateurs doivent se charger de la Partie I (qualité) et au moins deux de la partie II (biodisponibilité, innocuité et efficacité).

Étape 1 (Évaluateur 1)

- 4.19 Prenez un « dossier-produit » dans la partie marquée « à évaluer ».
- 4.20 Évaluez les informations sur le produit à l'aide du rapport d'évaluation joint (Addendum D).
- 4.21 Évaluez pour chaque section la conformité aux normes requises pour la soumission des informations pertinentes.
- 4.22 Enregistrez vos constatations sur le formulaire de rapport.
- 4.23 Une fois l'évaluation terminée, inscrivez votre nom et la date sur le formulaire de rapport et signez-le.
- 4.24 Mentionnez tout problème spécifique soulevé par l'évaluation du produit sur un formulaire de rapport séparé intitulé « Rapport sur les problèmes spécifiques posés par le produit » (Addendum E).

Si l'évaluation porte sur la Partie II « Bioéquivalence (innocuité et efficacité) » et que la partie du dossier qui traite de l'efficacité n'est pas jointe pour toutes les préparations orales, à l'exception des solutions aqueuses, informez le fabricant par écrit que le dossier de produit soumis ne traite pas de la biodisponibilité et ne peut pas être évalué en l'état.

- 4.25 Placez les formulaires de rapport sur le dessus du « dossier-produit ».
- 4.26 Remettez le dossier à l'endroit marqué « À évaluer ».

Étape 2 (Évaluateur 2)

Tâches allant de 4.19 à 4.26 ci-dessus.

Étape 3 (Évaluateur 3)

Tâches allant de 4.19 à 4.26 ci-dessus.

Étape 4

- 4.27 Si un dossier contient les rapports d'évaluation signés par trois évaluateurs (qualité) et deux évaluateurs (biodisponibilité), placez le dossier à l'endroit marqué « Évaluation terminée ».
- 4.28 Assurez-vous que le nombre d'évaluateurs voulu (trois pour la qualité et deux pour la biodisponibilité) a évalué correctement chaque produit.
- 4.29 Rassemblez les informations contenues dans les rapports. Si le fabricant ou fournisseur doit donner des informations supplémentaires, rédigez une lettre en fonction des informations contenues dans les rapports.
- 4.30 Demandez les informations supplémentaires, à soumettre dans des délais spécifiés. Rappelez au fabricant que s'il ne donne pas les informations voulues dans les délais requis, son produit risque de ne pas être pris en compte.
- 4.31 Consignez la recommandation des évaluateurs sur la liste relative à l'inspection du site fabrication.

5. Addenda

Addendum A : Identification du produit

Addendum B : Formulaire de vérification (check-list) pour l'évaluation de la qualité de la soumission d'une déclaration d'intérêt

Addendum C : Accusé de réception des informations sur le produit

Addendum D : Rapport sur l'évaluation du produit

Addendum E : Rapport sur les problèmes spécifiques posés par le produit

6. Distribution et retrait

Les dates de distribution et de retrait de la PON seront consignées dans un tableau ; voir le modèle ci-dessous.

	Distribution		Retrait	
Nom	Signature	Date	Signature	Date

7. Modifications successives

Les modifications successives de la PON seront consignées dans un tableau ; voir le modèle ci-dessous.

Date	Raison du changement

Addendum A : Identification du produit

Numéro du produit	Date	Identification du produit (DCI)	Nom du fournisseur	Nom du (des) fabricant(s)	Pays de fabrication	Résultat de la vérification	Date de l'information du fabricant	Inspection prévue (O/N)

Addendum B : Formulaire de vérification (check-list) pour l'évaluation de la qualité de la soumission d'une expression d'intérêt

Accès à des médicaments et des produits de diagnostic de qualité

Projet pilote : qualité et origine des achats

Complétez le tableau suivant :

Nom du produit	
Principe actif	
Dosage	
Forme galénique	
Taille du conteneur	
Nom du fournisseur	
Adresse du fournisseur	
Nom et adresse du fabricant (si elle diffère de celle du fournisseur ci-dessus)	
Nom et adresse du fabricant (et du fournisseur, le cas échéant) du principe actif	
Date de la soumission	Fournisseur : Fabricant :

Suite du tableau

Pays d'origine de la soumission			
Le produit est-il enregistré dans les pays suivants	Japon	OUI	NON
	États-Unis	OUI	NON
	UE*	OUI	NON
Dans l'affirmative, passez au questionnaire 1 ci-après			
Dans la négative, passez au questionnaire 2 ci-après			

* (Pays de l'UE : Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Irlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Portugal, Royaume-Uni, Suède)

Questionnaire 1

Les informations suivantes doivent figurer dans la soumission :

Certificat de produit pharmaceutique (CPP) de type OMS, délivré par l'une des autorités de contrôle des régions de la Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme (CIH)	OUI	NON
Résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
Rapport(s) d'évaluation délivré(s) par l'autorité de contrôle compétente		
Certificat de lot de type OMS fourni par le fabricant		
Le conditionnement du produit est le même que celui qui a été approuvé par les autorités de contrôle des médicaments des régions de la CIH		1
Les informations sur le produit sont les mêmes que celles du CPP de type OMS au moins en ce qui concerne :		
La formulation		2
Le dosage		2
Les spécifications		2

1 Les données des études de stabilité sont soumises

--	--

2 Les arguments et/ou les données justifiant l'applicabilité du ou des certificats malgré les différences sont présentés.

--	--

Si les réponses aux questions 1 et 2 sont négatives, l'expression d'intérêt sera rejetée.

Questionnaire 2

	OUI	NON
<p>Description détaillée du produit</p> <p>(Nom du produit ; nom(s) générique(s) approuvé(s) (DCI si elle existe) ; description de l'apparence du produit ; description de l'apparence du conditionnement ; dosage par unité de prise et forme galénique)</p>		
<p>Statut réglementaire dans d'autres pays</p> <p>(autorisation de mise sur le marché, retrait du marché, soumission rejetée, retardée ou retirée)</p>		
<p>MATIERE ACTIVE</p>		
<p>Propriétés</p> <p>Structure chimique ; solubilité dans l'eau, dans d'autres solvants comme l'éther, l'éthanol, l'acétone et des tampons de pH différents ; nature de l'isomérisation y compris configuration stéréochimique ; coefficient de partition et existence de polymorphes ; copies de spectres infrarouge, de résonance magnétique nucléaire (proton et C-13), ultraviolet et de spectrométrie de masse ; informations sur la stabilité chimique et physico-chimique, si pertinentes (par exemple formation d'un hydrate, modification d'une forme polymorphique)</p>		
<p>Sites de fabrication</p> <p>Nom et adresse postale de chaque site de fabrication (synthèse, production), y compris d'autres fabricants éventuels</p> <p>Certificat de BPF joint (y compris pour tous les autres sites de fabrication inclus dans la soumission)</p>		
<p>Mode(s) de synthèse</p> <p>1. Y compris réactifs et conditions de réaction ; spécifications des matières premières, réactifs, solvants, catalyseurs et intermédiaires de synthèse ; sous-produits de synthèse et produits de dégradation</p> <p>2. Si un certificat européen de qualité avec des appendices éventuels est présenté, il suffit de donner un aperçu du mode de synthèse</p> <p>3. Le fabricant du produit fini doit connaître tous les détails de la synthèse de la substance pour pouvoir procéder à un ensemble de tests sur chaque lot. Les résultats de ces tests doivent être présentés pour deux lots au moins et ce, à condition que la matière active soit décrite dans une pharmacopée.</p>		

Suite du tableau

	OUI	NON
Spécifications		
Règles imposées par la pharmacopée : copie de la monographie et des tests, spécifications supplémentaires, certificats d'analyse, deux lots, résultats concernant les impuretés		
Hors pharmacopée : tests et limites, méthodes, résultats de la validation		
Tests de stabilité Résultats des tests physiques et chimiques de stabilité, méthodologie utilisée (directives de l'OMS ou de la CIH), validation		
Produit fini		
Formulation Unité de formulation et d'administration, excipients absents de la formulation finale, composition qualitative et quantitative, surdosage, fonction(s) de chaque excipient, justification et explication des divers teneurs en excipients		
Sites de fabrication Nom et adresse postale de chaque établissement. Indiquez l'activité, les autres fabricants, les principales étapes de la production – les certificats délivrés, les informations approuvées sur le produit, le résumé des motifs de l'approbation		
Procédure de fabrication Principales étapes de la fabrication et du conditionnement Copie de la formule-maître (Master Formula) et copie d'un compte rendu de fabrication Description détaillée de la stérilisation Étapes de l'échantillonnage et tests de contrôle en cours de procédure		
Spécifications des excipients Pharmacopée : exemplaire de la monographie, méthodes de test indiquées Spécifications supplémentaires Hors pharmacopée : liste de tests et, pour chaque excipient, y compris les solvants, les liquides utilisés pour ajuster le pH, les enrobages, les coques de gélules et les estampilles (sur la forme galénique), description des méthodes de test, limites microbiologiques, couleurs EU/FDA/Japon		

Suite du tableau

	OUI	NON
<p>Spécifications du produit fini</p> <p>Deux spécifications : lors de la libération du lot et à la fin de la durée de conservation</p> <p>Liste des caractéristiques générales, normes spécifiques : les tests du produit fini et les limites quant aux résultats doivent être fournis</p> <p>Description des procédures de test analytiques (propriétés physicochimiques, identité du principe actif).</p> <p>Détermination quantitative du (des) principe(s) actif(s), déviations, tests de pureté, tests pharmaceutiques, agents conservateurs antimicrobiens ou chimiques colorants, résultats des études de validation, observations sur le choix des tests de routine et des normes</p> <p>Copie de la monographie de la pharmacopée et données de la vérification</p> <p>Résultats de l'analyse des lots (avec date de fabrication, lieu de fabrication, taille des lots et utilisation des lots testés)</p>		
<p>Conteneur/dispositif(s) de fermeture et autres éléments du conditionnement</p> <p>Description détaillée (y compris revêtement intérieur ou rembourrage, description détaillée de la composition) ; autres éléments du conditionnement (par exemple enveloppe extérieure) : matériaux et spécifications de la partie qui est en contact avec le produit ou qui le protège.</p> <p>Voie parentérale : BP, EP, JP ou USP</p>		
<p>Eudes de de stabilité</p> <p>Résultats pour chaque conteneur, méthodologie, validé (exactitude et précision enregistrées).</p> <p>Substances apparentées (impuretés) et produits de dégradation : sensibilité, données en accéléré et en temps réel (en accéléré, 40°C et humidité relative de 75 % pendant 6 mois ; en temps réel, 30°C et humidité relative de 70 %)</p>		
<p>Étiquetage des conteneurs</p> <p>Nom, principes actifs, quantités de chacun, numéro de lot, date de péremption, conditions de stockage, instructions, mises en garde ou précautions, nom et adresse du fabricant, excipients dont l'innocuité pose problème.</p>		
<p>Informations sur le produit</p> <p>Exemplaire approuvé par l'autorité compétente</p>		

Suite du tableau

	OUI	NON
Informations à destination du patient et notices Exemplaires de notices et informations pour la distribution		
Justification des différences Arguments et/ou données à l'appui ; données sur la validation. Seules des différences mineures peuvent être acceptables		
Interchangeabilité Multisource (génériques) : étude de bioéquivalence. Bioéquivalence de toutes les préparations orales, à l'exception des solutions aqueuses. Solutions aqueuses administrées par voie orale ou parentérale : caractéristiques chimiques et pharmaceutiques. Un essai clinique comparatif s'appuyant sur des critères d'efficacité cliniques ou pharmacodynamiques peut être présenté. Des critères d'efficacité justifiés et validés pour le composé et l'essai doivent être prévus pour montrer l'équivalence. Un essai montrant l'absence de différence significative ne peut être accepté. Rapport sur l'étude de bioéquivalence inclus		
Rapport Conception de l'étude, enquêteurs, lieu de l'étude, dates de l'étude, préparations utilisées, caractérisation des sujets d'étude, procédures d'étude, méthodes de détermination des produits pharmaceutiques, concentrations mesurées des produits pharmaceutiques, méthode de calcul des paramètres pharmacocinétiques, méthode statistique et résultats des calculs statistiques		
Résumé de la pharmacologie, la toxicologie et l'efficacité du produit Nouveaux principes actifs et nouvelles associations de principes actifs : innocuité et efficacité totale (UE, FDA, Japon)		

- Accepté
 Rejeté
 Retenu

Raisons pour lesquelles une soumission est rejetée ou retenue :

Addendum C : Accusé de réception des informations sur le produit

Madame, Monsieur ...

Préqualification des fabricants et fournisseurs de médicaments

Nous vous remercions du « dossier-produit » que vous nous avez soumis après avoir exprimé l'intérêt de votre entreprise pour la fourniture de médicaments dans le cadre du processus de préqualification de produits destinés aux organisations des Nations Unies et aux AA intéressées.

Nous accusons réception du « dossier-produit » que vous avez envoyé à notre bureau pour la préqualification.

Ces informations ont été scrupuleusement examinées pour vérifier si elles étaient complètes, conformément aux directives qui vous ont été envoyées après réception de votre Déclaration d'intérêt concernant la participation au programme de préqualification.

L'évaluation complète de votre soumission est actuellement en cours. Il est possible que le ou les site(s) de fabrication soient inspectés en temps voulu. Vous en serez avisé, avec le programme détaillé, lorsque toutes les démarches nécessaires auront été menées à bien.

OU

Nous vous prions de noter que votre soumission s'est révélée incomplète. Nous sommes donc au regret de vous informer que votre « dossier-produit » ne sera pas évalué plus avant et que le fabricant ne sera pas inclus dans le processus de préqualification. Veuillez prendre contact avec nous dans les trente jours qui viennent afin de nous permettre de faire les démarches nécessaires pour retourner le dossier que vous nous avez soumis.

OU

Nous vous prions de noter que votre soumission s'est révélée incomplète. Il y manque les informations suivantes.

Si vous nous fournissez les données manquantes dans les X jours et si elles sont de qualité satisfaisante, votre soumission fera l'objet d'une évaluation complète.

Nous vous remercions de votre collaboration.

Addendum D : Rapport sur l'évaluation du produit

Accès à des médicaments et des produits de diagnostic de qualité

Projet pilote : qualité et origine des achats

Numéro du produit :		
Nom du produit (principe actif) :		
Fabricant :		
Produit fabriqué et homologué/enregistré dans l'UE, au Japon ou aux États-Unis	OUI ¹	NON ²

Ce rapport d'évaluation du produit comprend deux parties qui doivent être l'une et l'autre complétées dans le cadre de l'évaluation. Ses faiblesses et les données manquantes doivent être exposées dans un langage clair et sans ambiguïté, car cette évaluation peut aboutir à un échange avec le fabricant.

La partie I sera complétée par trois évaluateurs au moins, originaires de pays différents, responsables de l'évaluation de la qualité du produit, notamment du point de vue pharmaceutique et analytique. (Cette partie ne doit pas dépasser six pages.)

La partie II doit être complétée par un évaluateur chargé de l'évaluation de la biodisponibilité. (Cette partie ne doit pas dépasser deux pages.)

Le rapport sera signé par la personne responsable de la vérification et de l'évaluation des « dossiers-produits ».

Partie I : Aspects qualitatifs

¹ Produit homologué/enregistré dans l'UE, au Japon ou aux États-Unis. Examinez les données soumises et notez vos observations (voir également les directives) :

Certificat de produit pharmaceutique (CPP) de type OMS, délivré par l'une des autorités de contrôle des régions de la Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme (CIH) (UE, Japon, États-Unis)
Le résumé des caractéristiques du produit (RCP)
Rapport(s) d'évaluation délivré(s) par l'autorité de contrôle compétente
Certificat de lot de type OMS délivré par le fabricant

Le conditionnement du produit est le même que ceux qui ont été approuvés par les autorités de contrôle des médicaments des régions de la CIH

Les informations sur le produit sont les mêmes que celles du CPP de type OMS, au moins en ce qui concerne :

La formulation

Le dosage

Les spécifications

² Produit non homologué/non enregistré dans l'UE, le Japon, ou les États-Unis. Examinez les données soumises et notez vos observations :

Identification du produit

Statut réglementaire dans d'autres pays

Matière(s) active (s)

Propriétés du ou des matière(s) active(s)

Sites de fabrication

Mode (s) de synthèse

Spécifications

Matière active décrite dans une pharmacopée (précisez la pharmacopée, son édition et toute autre indication pertinente). Il faut toujours se référer à l'édition la plus récente de la pharmacopée pertinente.

Etudes de stabilité

Produit fini
Formulation
Sites de fabrication
Procédure de fabrication
Spécifications des excipients
Spécifications du produit fini
Conteneur/dispositif(s) de fermeture et autres éléments du conditionnement
Etudes de stabilité
Étiquetage du conditionnement
Informations sur le produit
Informations à destination du patient et notices
Justification de toute différence du produit dans le ou les pays délivrant le(s) certificat(s) de type OMS

Évaluateur (nom) :	Signature :	Date :
1		
2		
3		

Partie II : Biodisponibilité (innocuité et efficacité)

(Voir aussi les directives)

Rapport d'étude de la bioéquivalence
Résumé de la pharmacologie, la toxicologie et l'efficacité

Évaluateur (nom) :	Signature :	Date :
1		
2		
3		

Addendum E : Rapport sur les problèmes spécifiques posés par le produit

Accès à des médicaments et des produits de diagnostic de qualité

Projet pilote : qualité et origine des achats

Principe actif :	
------------------	--

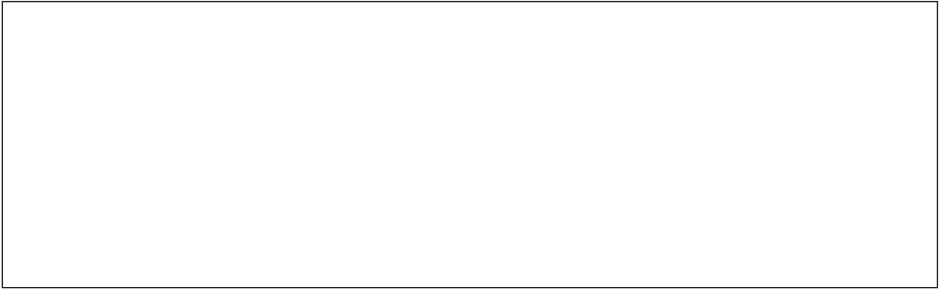
Ce rapport sur les problèmes spécifiques posés par le produit doit signaler tout problème particulier rencontré pendant l'évaluation du produit. Il ne sera pas fait mention du produit spécifique du fabricant. L'objectif est d'identifier tout problème lié à un produit spécifique contenant un principe actif spécifique, ou spécifique de n'importe quelle forme galénique.

Forme galénique :	
-------------------	--

Problèmes

--

Recommandations générales



Appendice 8

Recommandations relatives aux systèmes de qualité à l'intention des services d'inspection de produits pharmaceutiques

On trouvera un guide des systèmes de qualité à l'intention des services d'inspection nationaux des bonnes pratiques de fabrication dans : *Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, Trente-sixième rapport* : Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002 (OMS, Série de rapports techniques n° 902), annexe 8.

Voir :

http://who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/inspections/en/

Appendice 9

Questionnaire technique destiné aux fabricants de produits pharmaceutiques

1. Informations sur le fabricant

Nom, adresse, téléphone, télécopie, courriel de l'entreprise :

Nom	
Adresse postale	
Adresse physique	
Téléphone	
Télécopie	
URL du site Web	
Courriel	

2. Affiliation

Si l'entreprise est propriété d'une autre entreprise, ou fait partie d'un groupe d'entreprises, veuillez décrire votre position dans cette structure :

3. Questions concernant la réglementation

3.1 Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Indiquez les normes BPF (OMS, PIC/UE, FDA ou autre) suivies par l'entreprise :

Fournissez une copie du dernier rapport d'inspection ou certificat selon le cas.

3.2 Autorisation de fabrication de produits pharmaceutiques

Établissez la liste des formes galéniques que l'autorité nationale de contrôle vous autorise à fabriquer et joignez une copie de la ou des autorisation(s) de fabrication : _____

3.3 Inspection

Date de la dernière inspection par une autorité nationale de contrôle des médicaments ou autre autorité compétente :

Autorité de contrôle des médicaments	Date

Veillez joindre un exemplaire du (des) dernier(s) rapport(s) d'inspection ou certificats qui seront examinés en toute confidentialité.

4. Fabrication

4.1 Site de fabrication

Veillez indiquer les noms et adresses de tous les sites où les produits pharmaceutiques à préqualifier sont fabriqués, ainsi que l'année de leur construction. Indiquez également les dates de leur modernisation et adaptation et décrivez leur activité :

Nom	Adresse physique	Année de construction et modernisations récentes	Activité (par exemple, toutes les activités, compression, conditionnement, etc.)

4.2 Personnel

Veillez indiquer le nom, les compétences et le nombre d'années d'expérience des cadres suivants :

Poste	Nom	Compétences	Expérience
Directeur général			
Directeur technique			
Responsable de la production			
Responsable du contrôle de la qualité			
Responsable de l'assurance de la qualité			

Effectif total : _____

Nombre de personnes chargées de la production : _____

Nombre de personnes chargées de l'assurance / du contrôle de la qualité : _____

4.3 **Système de ventilation**

Veillez indiquer si les ateliers de fabrication sont équipés de systèmes de ventilation contrôlés Oui Non

Dans l'affirmative, donnez une brève description du système de ventilation. (*Un diagramme peut être joint pour compléter la description.*)

Dans la négative, veuillez donner les raisons : _____

4.4 **Contrôle de la qualité**

Appareil de contrôle ?

Laboratoire chimique en interne externalisé

Laboratoire biologique en interne externalisé

Laboratoire microbiologique en interne externalisé

4.5 **Fabrication en sous-traitance**

Fabriquez-vous des produits pour d'autres entreprises ? Oui Non

Dans l'affirmative, indiquez le type de produit (par exemple, pesticides, antibiotiques, hormones, cytotoxiques, etc.) _____

Sous-traitez-vous certaines tâches à d'autres entreprises ? Oui Non

Dans l'affirmative, donnez la liste des produits et/ou services qui sont externalisés : _____

4.6 Produits stériles

Fabriquez-vous des produits stériles ? Oui Non

Donnez une brève description de la méthode de stérilisation utilisée : _____

4.7 Bêta-lactamines, composants hautement sensibilisants, hormones, produits cytotoxiques

Fabriquez-vous des pénicillines ou autres bêta-lactamines, des composés hautement sensibilisants, des hormones ou des produits cytotoxiques ?

Oui Non

Dans l'affirmative, cette production a-t-elle lieu dans un bâtiment séparé équipé de son propre système de traitement d'air ? Oui Non

4.8 Réclamations et rappels

Avez-vous une procédure vous permettant de rappeler efficacement et rapidement tout produit dans les 24 heures à partir des points de distribution ou du marché ? Oui Non

Avez-vous une procédure de traitement des réclamations ? Oui Non

Vous permet-elle d'analyser les tendances ? Oui Non

Établissez la liste des réclamations importantes concernant un produit et de tous les rappels au cours des trois années écoulées :

Produit	Liste des réclamations		
	Année 1	Année 2	Année 3

4.9 Activités de recherche - développement

Veuillez indiquer le type d'activité et l'investissement annuel :

4.10 Capacité de production

Produit	Nombre d'unités par an	Unités produites l'an passé
Comprimés		
Gélules		
Ampoules		
Flacons, liquides		
Flacons, poudre sèche		
Flacons, lyophilisés		
Pommades		
Liquides		
Poudre pour préparation de suspensions orales		
Suppositoires		
Pénicilline, comprimés/gélules		
Pénicilline, poudre pour préparation de suspensions orales		
Pénicilline, poudre pour préparations injectables		
Autres, précisez		

Les valeurs de la capacité de production sont-elles basées sur celles d'une ou de plusieurs opérations ? (Cochez la case voulue)

Une Deux Trois

4.11 Stock

Avez-vous un stock permanent ?

Oui Non

4.12 **Systèmes qualité (y compris gestion et assurance de la qualité)**

Décrivez brièvement le système de gestion de la qualité, s'agissant notamment de l'AA, de l'organisation de la documentation, de la validation, de la formation, de l'analyse statistique et d'autres activités connexes : _____

5. Produits

5.1 **Enregistrements de produits**

Veillez joindre une liste de tous les produits fabriqués par votre entreprise dont vous avez demandé la préqualification et qui sont autorisés à la vente. Pour chaque produit homologué, complétez le tableau ci-dessous et classez les produits comme indiqué.

Si possible, veuillez joindre une liste indicative des prix.

Produit	En vente sur le marché intérieur (oui ou non)	Pour l'exportation uniquement (oui ou non)	Enregistrements détenus dans les pays suivants	Nom et pays des fabricants sous-traitants

5.2 **Documentation**

La documentation suivante doit être disponible pour chacun des produits proposés. Veuillez indiquer si cette documentation n'est disponible pour AUCUN des produits figurant sur la liste fournie au point 5.1 :

Composition du produit – Formule maître (Master formula) _____

Spécifications des matières premières _____

Spécifications de la fabrication et du conditionnement _____

Spécifications et méthodes des tests effectués en cours de fabrication _____

Spécifications du produit fini _____

Spécifications du conditionnement et de l'étiquetage _____

Procédures analytiques _____

Sur demande le « questionnaire commun sur le produit » (the common product questionnaire) devra être rempli et retourné.

5.3 Échantillons

Êtes-vous disposé à fournir sur demande des échantillons de produit et une documentation sur les lots (en toute confidentialité) ?

Oui Non

5.4 Matières premières

Établissez la liste des matières premières fabriquées par l'entreprise ou par des entreprises apparentées et indiquez dans le tableau ci-dessous si des dossiers maîtres (Drug Master File) ou des certificats de conformité avec la monographie de la pharmacopée européenne (CEP) sont disponibles.

Matières premières	Dossier maître (Drug Master File)(Cochez ✓, et indiquez le numéro)	CEP (Cochez ✓)

5.5 Études de stabilité et durée de conservation

Soumettez-vous vos produits à des études de stabilité réalisées initialement et régulièrement par la suite ?

Oui Non

Donnez une brève description de la procédure et du programme relatifs à la stabilité. Si vous n'effectuez pas d'étude de stabilité, expliquez pourquoi : _____

Quel(s) type(s) d'étude(s) réalisez-vous ? _____

Type (Cochez ✓)		Conditions des tests	
		Humidité relative(indiquez)	
	Température (indiquez)		
	Études accélérées		
	Études en temps réel		

Expliquez si nécessaire : _____

Comment déterminez-vous la durée de conservation de vos produits ? _____

5.6 Bioéquivalence

Avez-vous soumis certains de vos produits à des études de bioéquivalence *in vivo* ? Oui Non

Dans l'affirmative, indiquez quels produits ont été étudiés et les produits de référence :

Produit	Produit de référence	Pays d'étude

5.7 Échantillons de réserve

Gardez-vous des échantillons de réserve ? Oui Non

Échantillons :	Oui	Non	Période de réserve	Conditions d'entreposage
Chaque produit fini				
Principes actifs				
Excipients				

6. Audit

	Oui	Non
Pouvons-nous procéder nous-mêmes à un audit de conformité aux BPF du site de fabrication ou en charger un représentant ?		
Un (des) représentant(s) de l'autorité nationale de contrôle peut (peuvent) –il(s) participer à l'audit en tant qu'observateur(s) ?		
Pouvons-nous communiquer le rapport d'inspection à d'autres AA « signataires » du présent questionnaire ?		
Un dossier d'établissement (présentation selon PIC ou OMS) peut-il être obtenu sur demande ?		
Fournirez-vous toute information supplémentaire demandée si nous souhaitons soumettre l'entreprise à un audit ?		

7. Informations diverses

Personne à contacter (questions commerciales) :

Nom :	
Numéro de téléphone :	
Télécopie :	
Courriel :	

Personne à contacter (questions relatives à la qualité) :

Nom :	
Numéro de téléphone :	
Télécopie :	
Courriel :	

Informations supplémentaires : _____

Je soussigné(e) certifie que les informations fournies en réponse au présent questionnaire et dans les pièces jointes sont correctes.

Date

Signature

Nom

Poste dans l'entreprise

Appendice 10

Exemple de procédure opérationnelle normalisée pour planifier les inspections

1. Titre

Inspection, planification d'inspections de sites

	Signature	Date
Établie par		1 juillet 2006
Approuvée par		

2. Principes et objectifs

- 2.1 Les sites de fabrication doivent être inspectés dans le cadre du processus de préqualification. Pour que l'AA puisse procéder à l'inspection de façon satisfaisante, celle-ci doit être correctement planifiée.
- 2.2 L'objectif est de planifier correctement les inspections pour que les produits soient achetés uniquement chez des fabricants respectueux des standards internationaux.
- 2.3 Une inspection bien planifiée évitera à l'AA des pertes de temps et de ressources (par exemple, financières et humaines).

3. Responsabilités

Chef de la section ou du département

Administrateur du projet

Évaluateur

4. Marche à suivre

- 4.1 Lors de l'évaluation des « dossiers-produits », dressez la liste de tous les produits reçus (voir Addendum A). Remplissez le tableau.
- 4.2 Sur la base des résultats de l'évaluation des « dossiers-produits », sélectionnez les fabricants à inspecter en vue d'une préqualification.
- 4.3 Un site de fabrication qui fournit un dossier incomplet ou de qualité insuffisante risque de ne pas être retenu aux fins d'inspection.
- 4.4 Regroupez tous les fabricants d'un même pays afin de pouvoir effectuer plusieurs inspections lors d'une même tournée, le cas échéant.

- 4.5 Localisez les sites sur une carte et organisez la tournée de façon à éviter de perdre du temps en déplacements.
- 4.6 Reportez les sites sur un tableau (calendrier) et prévoyez au moins trois jours pour l'inspection de chaque site de fabrication, en fonction des formes galéniques fabriquées et de la taille des installations.
- 4.7 Envoyez un courrier à l'entreprise l'informant de la date provisoirement prévue pour l'inspection. Demandez-lui si les dates lui conviennent et priez-la d'envoyer un dossier d'établissement (Site Master File).
- 4.8 Désignez les inspecteurs qui feront partie de l'équipe d'inspection. Celle-ci doit comprendre au moins deux inspecteurs, y compris le représentant de l'OMS.
- 4.9 Envoyez une lettre à l'autorité nationale de contrôle invitant un inspecteur du service concerné à participer à l'inspection.
- 4.10 Informez les inspecteurs des dates envisagées pour l'inspection.
- 4.11 Lorsque le fabricant donne son accord pour les dates d'inspection, confirmez la date avec l'entreprise et demandez les informations sur les points énumérés dans l'Addendum B.
- 4.12 Confirmez les dates aux inspecteurs.
- 4.13 Envoyez aux inspecteurs des exemplaires des PON nécessaires pour effectuer les inspections, ainsi que les mandats de leur mission, l'engagement touchant la confidentialité et le conflit d'intérêts et l'accord sur l'exécution des tâches.
- 4.14 Procédez aux réservations voulues (transport aérien, déplacements dans le pays où l'inspection aura lieu et chambre d'hôtel).

5. Addenda

Addendum A : Liste récapitulative des dossiers reçus

Addendum B : Informations sur le fabricant

6. Distribution et retrait

Les distributions et retraits de la PON doivent être consignés dans un tableau ; voir le modèle ci-après.

Nom	Distribution		Retrait	
	Signature	Date	Signature	Date

7. Modifications successives

Les modifications successives de la PON seront consignées dans un tableau ; voir le modèle ci-après.

Date	Raison de la modification

Addendum B : Information sur le fabricant**1. Informations générales**

Nom	
Adresse physique du siège	
Adresse postale	
Numéro de téléphone	
Télécopie	
Personne à contacter	
Courriel	

2. Licence de fabrication

Veillez joindre l'autorisation de fabrication.

3. Liste des produits

Veillez joindre une liste des produits fabriqués sur ce site particulier.

4. Inspections par l'autorité nationale de contrôle

Date de la dernière inspection de l'autorité nationale de contrôle		
Liste des autorités nationales de contrôle d'autres pays ayant inspecté le site, avec dates des inspections	Pays	Date

5. Fabrication et tests

Adresse physique des sites de fabrication des produits indiqués dans la soumission	
Numéro de téléphone	
Télécopie	
Adresse physique des laboratoires (de chimie et de microbiologie) de contrôle de la qualité où les produits faisant l'objet de la soumission ont été testés	
Numéro de téléphone	
Télécopie	
Courriel	

6. Rappels

Veillez établir la liste des produits rappelés au cours des cinq dernières années et les raisons de ces rappels

Produit et numéro de lot (DCI, dosage et forme galénique)	Raison	Date du rappel

7. Réclamations

Si l'entreprise a reçu des réclamations concernant un produit quelconque au cours de l'année écoulée, veuillez remplir le tableau ci-après.

Produit et numéro de lot (DCI, dosage et forme galénique)	Réclamation et source	Mesures correctives prises

8. Dossier d'établissement

Si le dossier du site de fabrication a été soumis précédemment :

Date de soumission	
Numéro du dossier	

Si le dossier n'a pas encore été soumis à l'OMS, veuillez le joindre au présent questionnaire.

Nous vous rappelons que le dossier doit être conforme aux conditions spécifiées précédemment.

9. Audit/inspection

Par la présente, nous autorisons l'OMS à inspecter le site de fabrication pour évaluer sa conformité aux bonnes pratiques de fabrication, aux fins de préqualification de ce site et de sa production.

Je soussigné(e) déclare que l'information ci-dessus est donnée de bonne foi et correcte.

Signature :

Date :

Nom : _____

Poste : _____

Appendice 11

Exemple de procédure opérationnelle normalisée pour préparer une inspection

1. Titre

Préparation d'une inspection

	Signature	Date
Établie par		11 mai 2006
Approuvée par		

2. Principes et objectifs

- 2.1 L'AA inspectera chaque fabricant pour évaluer la conformité de ses opérations aux bonnes pratiques de fabrication.
- 2.2 Tous les inspecteurs prépareront la ou les inspections selon la PON.
- 2.3 L'objectif est de veiller à ce que tous les inspecteurs préparent leurs inspections selon la procédure normalisée pour éviter que différents inspecteurs ne procèdent de différentes manières et pour assurer la cohérence de leurs actions.

3. Responsabilités

Administrateur du projet

Inspecteurs

4. Marche à suivre

Toutes les démarches décrites ci-après sont tirées de la publication de l'OMS *Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques*, volume 2, chapitre 4 : Inspection des fabricants de produits pharmaceutiques et inspection des circuits (ou chaînes) de distribution des médicaments. Ces directives, ou d'autres systèmes comparables utilisés par les autorités nationales de contrôle des médicaments, doivent être suivies scrupuleusement.

- 4.1 Lorsqu'un inspecteur a été chargé d'une inspection, il ou elle en planifie l'exécution selon les étapes indiquées ci-après.
- 4.2 Vérifiez l'objectif de l'inspection prévue.

- 4.3 Déterminez clairement le type d'inspection à exécuter, par exemple une inspection de routine pour vérifier la conformité du site aux BPF ou une inspection de suivi.
- 4.4 Décidez si l'inspection concernera l'intégralité ou seulement une partie de l'établissement.
- 4.5 Déterminez le champ et la profondeur de l'inspection pour la préparer correctement. (S'agissant d'une entreprise qui fabrique des produits stériles, préparez-vous en examinant les directives relatives à la fabrication de produits stériles, en plus des règles générales des BPF).
- 4.6 Étudiez scrupuleusement les informations sur les produits faisant l'objet de la procédure de préqualification fabriqués sur le site inspecté.
- 4.7 Fixez la durée de l'inspection et la date à laquelle elle aura lieu.
- 4.8 Informez le ou les fabricants(s) concerné(s) de la date proposée pour l'inspection.
- 4.9 Veillez à ce que la date proposée pour l'inspection convienne à tous les membres de l'équipe d'inspection.
- 4.10 Déterminez quel inspecteur dirigera et coordonnera l'inspection.
- 4.11 L'inspecteur en chef sera le principal porte-parole pendant la réunion de clôture à la fin d'une inspection et sera responsable de l'ensemble du rapport d'inspection.
- 4.12 Informez d'autres parties intéressées de l'inspection proposée ou prévue, par exemple un bureau régional de l'AA ou de l'organisation ou l'autorité nationale de contrôle.
- 4.13 Examinez la documentation sur le fabricant à inspecter, par exemple un questionnaire rempli.
- 4.14 En cas d'inspection de suivi et, quand l'AA ou l'organisation dispose d'un dossier sur l'entreprise qui contient la correspondance générale et les rapports d'inspection précédents, examinez la correspondance.
- 4.15 Si un dossier d'établissement existe et est disponible, étudiez-le et prenez note des points à inspecter (par exemple le matériel, les PON et les enregistrements disponibles).
- 4.16 Étudiez le plan et la conception de l'établissement et certains des systèmes mis en place par le fabricant pour assurer la qualité de la fabrication des produits.

- 4.17 Examinez les informations fournies sur l'autorisation de fabrication et l'enregistrement des produits. Notez les points à inspecter pour confirmer le respect des conditions de l'autorisation et pour vérifier les données pendant l'inspection.
- 4.18 Examinez les rapports des inspections précédentes, les rapports sur les effets indésirables des médicaments et les réclamations, le cas échéant, car les investigations et les mesures correctives apportées par le fabricant doivent être vérifiées pendant l'inspection.
- 4.19 Pour une inspection spéciale, examinez les dossiers de l'entreprise relatifs aux réclamations et aux rappels et les résultats des tests réglementaires (surveillance) si disponibles.
- 4.20 Si un rapport annuel est disponible, examinez-le attentivement et notez les informations en rapport avec les aspects financiers de l'entreprise, les questions de personnel et les produits fabriqués.
- 4.21 S'il y a eu des réclamations contre le fabricant ou des produits fournis antérieurement, étudiez-en le motif ainsi que l'enquête, son résultat et les mesures correctives prises.
- 4.22 Si des rapports d'inspection /d'audit interne ont été demandés au fabricant, examinez leur contenu. (Normalement, de tels rapports ne sont pas sollicités car certains fabricants estiment que les inspecteurs doivent évaluer le respect des BPF par eux-mêmes et non examiner les résultats des inspections de l'entreprise. La demande de tels rapports dépendra de la politique de l'AA.)
- 4.23 Étudiez le plan de l'établissement pour mieux comprendre le flux de matériel, de personnel et d'activités.
- 4.24 Si le fabricant a présenté des manuels et/ou des procédures, examinez-les et préparez des questions précises sur sa politique en ce qui concerne la qualité et la validation et sur la procédure qu'il a adoptée pour exécuter certaines activités.
- 4.25 Établissez une check-list ou un aide-mémoire des points à vérifier au cours de l'inspection.
- 4.26 Établissez un programme d'inspection : les grandes lignes du programme prévu chaque jour en précisant ce que chaque membre de l'équipe fera chaque jour ou chaque demi-journée. Indiquez aussi quelles sections ou quels départements seront inspectés et quand ils le seront (voir l'exemple de l'Addendum A).

4.27 Distribuez le programme à chaque membre de l'équipe. Si une inspection est annoncée, informez l'entreprise de ce programme.

5. Addenda

Addendum A : Exemple de plan d'inspection

6. Distribution et retrait

Les distributions et retraits de la PON seront consignés dans un tableau ; voir le modèle ci-après.

Nom	Distribution		Retrait	
	Signature	Date	Signature	Date

7. Modifications successives

Les modifications successives de la PON doivent être consignées dans un tableau ; voir le modèle ci-dessous.

Date	Raison de la modification

Addendum A : Exemple de plan d'inspection

Fabricant	
Adresse	
Date	
Inspecteurs	

Premier jour

Heure	Activité
08:30	Arrivée
08:45	Réunion d'ouverture et présentation de l'entreprise
09:15	Zone de réception et magasins
10:15	Échantillonnage
11:00	Thé
11:15	Pesées
12:00	Matériaux de conditionnement
13:00	Déjeuner
14:00	Fabrication (organisez votre temps en fonction de la ou des forme(s) galénique(s))
17:00	Résumé des observations de la journée

Deuxième jour

08:30	Fabrication, suite
10:00	Thé
10:15	Contrôle de la qualité
12:00	Chauffage, ventilation et traitement de l'air, services essentiels (eau, gaz, etc.)
13:00	Déjeuner
14:00	Documentation
17:00	Résumé
17:30	Réunion de clôture

Appendice 12

Exemple de procédure opérationnelle standard pour l'exécution d'une inspection

1. Titre

Exécution d'une inspection

	Signature	Date
Établie par		1 juillet 2006
Approuvée par		

2. Principes et objectifs

- 2.1 L'AA inspectera chaque fabricant pour évaluer la conformité de ses opérations aux bonnes pratiques de fabrication.
- 2.2 Tous les inspecteurs suivront la PON relative aux inspections.
- 2.3 L'objectif est de veiller à ce que tous les inspecteurs se conforment à une procédure normalisée pour éviter que différents inspecteurs ne procèdent de différentes manières et pour assurer la cohérence de leurs actions.
- 2.4 Il s'agit notamment de contrôler et de faire appliquer des normes générales de production en ce qui concerne les produits qui peuvent être achetés à l'issue de la procédure de préqualification.
- 2.5 Après l'examen séquentiel de ses activités de production et de contrôle, le fabricant peut être inscrit sur la liste de préqualification en tant que fabricant de médicaments susceptible de fournir des produits spécifiques aux AA et autres organisations.
- 2.6 Pendant les inspections, la fabrication des produits en cours d'exécution et les données soumises dans les dossiers d'information sur ces produits seront vérifiées.

3. Responsabilités

Administrateur du projet

Inspecteurs

4. Marche à suivre

Toutes les démarches décrites ci-après sont tirées de la publication de l'OMS *Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques*, volume 2, chapitre 4 : Inspection des fabricants de produits pharmaceutiques et inspection des circuits (ou chaînes) de distribution des médicaments. Ces directives, ou d'autres systèmes comparables utilisés par les autorités nationales de contrôle des médicaments, doivent être suivies scrupuleusement.

4.1 Précisions et définitions

4.1.1 Le texte de l'OMS cité plus haut présente différents types d'inspection, notamment :

- inspection de routine ;
- inspection succincte (ou concise) ;
- inspection de suivi ;
- inspection spéciale ;
- examen des systèmes de qualité.

4.2 La façon dont est conduite une inspection dépend du type d'inspection mais, en principe, elle peut être réalisée en suivant les éléments fondamentaux de cette procédure.

4.3 Une inspection de routine est l'examen complet de tous les aspects et éléments des BPF au sein de l'établissement et elle est opportune dans les circonstances suivantes :

- lorsqu'un fabricant, connu ou nouvellement établi, fait une nouvelle déclaration d'intérêt ;
- au moment de renouveler la liste de préqualification ;
- s'il y a eu d'importants changements, tels que de nouveaux produits ou de nouvelles lignes de produits, des modifications des méthodes ou du processus de fabrication ou des changements dans les postes-clés, les locaux et/ou le matériel ;
- s'il n'y a pas eu d'inspection au cours des trois à cinq dernières années.

4.4 Une inspection succincte (ou concise) consiste à évaluer un nombre limité d'éléments en lien avec le respect des BPF dans un établissement. (Elle est également appelée « inspection abrégée » dans certains pays.) L'inspecteur vérifie l'application d'un nombre limité de règles qui lui servent d'indicateurs de la conformité globale du fabricant aux BPF. L'inspecteur doit aussi

- détecter et évaluer toutes les modifications importantes que le fabricant a pu introduire depuis l'inspection précédente.
- 4.4.1 L'ensemble des indicateurs sélectionnés et des modifications observées est indicatif du comportement du fabricant en ce qui concerne les BPF.
- 4.4.2 Une inspection succincte (ou concise) est opportune dans les circonstances suivantes :
- lorsque les inspections de routine effectuées antérieurement montrent que le fabricant respecte toujours les BPF ;
 - lorsqu'un certain nombre de constatations peuvent être considérées comme une bonne indication du niveau général de conformité aux BPF.
- 4.4.3 Cependant, si au cours de l'inspection succincte (ou concise), il devient évident que le respect des BPF est moins rigoureux, une inspection plus détaillée ou même complète des BPF sera organisée peu après l'inspection rapide.
- 4.5 Une inspection de suivi est aussi appelée réinspection ou réévaluation du fabricant.
- 4.5.1 Une inspection de suivi a pour but spécifique de vérifier le résultat des mesures correctives prises par le fabricant à la suite de l'inspection précédente.
- 4.5.2 Selon la nature des points faibles et les travaux nécessaires, l'inspection de suivi peut avoir lieu entre six semaines et six mois après l'inspection précédente.
- 4.5.3 Une inspection de suivi ne vise que des manquements spécifiques aux BPF ou des insuffisances dans leur application.
- 4.6 Dans un certain nombre de cas, il peut être nécessaire de procéder à des visites ou inspections spéciales. Elles peuvent viser un produit, un groupe de produits connexes ou des opérations spécifiques, par exemple la réalisation de mélanges ou l'étiquetage. S'il y a eu des réclamations concernant un produit spécifique, indiquant qu'il peut y avoir des défauts, on peut organiser une inspection spéciale pour enquêter sur les défauts de qualité du produit. Une inspection peut aussi être provoquée par le rappel d'un produit ou les effets indésirables d'un médicament. Dans ces cas, l'inspection ne vise que le produit en question ou ce qui est suspect dans la production. Une inspection spéciale peut aussi servir à recueillir des renseignements spécifiques ou à enquêter sur telle ou telle activité spécifique du fabricant.

- 4.7 L'examen du système qualité d'un fabricant vise à vérifier si son fonctionnement s'est révélé satisfaisant.
- 4.8 Planifiez les inspections de façon que tous les domaines à évaluer le soient dans les délais prévus. La durée nécessaire à une inspection est déterminée par plusieurs facteurs, dont le type d'inspection à effectuer, le nombre d'inspecteurs, la taille de l'entreprise et l'objectif de l'inspection ou de la visite.
- 4.9 Une inspection peut durer quelques jours à plusieurs semaines.
- 4.10 La durée de l'inspection dépendra aussi du nombre d'inspecteurs. L'équipe d'inspection peut être constituée d'un ou plusieurs inspecteurs.
- 4.11 Si nécessaire, nommez un spécialiste qui accompagnera l'équipe pendant l'inspection, s'agissant, par exemple, de formes galéniques particulières, de chimie ou d'autres questions comme la fabrication de produits biologiques.

5. Addenda

Addendum A : Programme d'inspection

Addendum B : Documentation nécessaire aux vérifications prévues pendant l'inspection

6. Distribution et retrait

Les distributions et retraits de la PON doivent être consignés dans un tableau ; voir le modèle ci-après.

Name	Distribution		Retrait	
	Signature	Date	Signature	Date

7. Modifications successives

Les modifications successives de la PON doivent être consignées dans un tableau ; voir le modèle ci-après.

Date	Raison de la modification

Addendum A : Programme d'inspection

Fabricant	
Adresse	
Date	
Inspecteurs	

Premier jour

08:30	Arrivée
08:35	Réunion d'ouverture
08:45	Présentation de l'entreprise
09:00	Zone de réception et magasins
10:30	Thé
10:45	Zones d'échantillonnage et pesées
11:15	Magasins et contrôle du matériel de conditionnement
12:30	Déjeuner
13:15	Zones de fabrication
15:30	Thé
15:45	Fabrication (suite)
16:30	Résumé des observations de la journée

Deuxième jour

08:30	Arrivée
08:35	Zones de fabrication (suite)
10:30	Thé
10:45	Laboratoires
12:30	Déjeuner
13:15	Laboratoires (suite)
15:30	Thé
15:45	Services essentiels (eau, électricité, etc.)
16:30	Résumé des observations de la journée

Troisième jour

08:30	Arrivée
08:35	Services essentiels (eau, électricité, etc.) (suite)
10:30	Thé
10:45	Documentation
12:30	Déjeuner
13:15:	Documentation (suite)
15:30	Thé
15:45	Préparation de la réunion de clôture
16:00	Réunion de clôture

Addendum B : Documentation nécessaire aux vérifications prévues pendant l'inspection

1. Organigramme
2. Descriptions de poste
3. Principes fondamentaux de la qualité (par exemple manuel sur la qualité)
4. Principes fondamentaux de la validation (par exemple plan-cadre ou programme-cadre de validation)
5. Spécifications des matières premières (pour des produits spécifiques)
6. Spécifications des matériaux de conditionnement
7. Formule maître et méthode de référence pour la fabrication
8. Instructions de référence pour le conditionnement
9. Dossiers de fabrication des lots (vérification en se référant aux documents maîtres)
10. Index des PON
11. PON : inspection en interne
12. PON : rappels
13. PON : réclamations plus enregistrements
14. PON : attribution d'un numéro de lot
15. PON : planification de la maintenance préventive
16. PON et registre : planification de la maintenance préventive du matériel spécifique
17. PON : formation (plus registre du personnel)
18. PON : surveillance de l'environnement plus enregistrements
19. PON : échantillonnage et tests de l'eau plus enregistrements
20. Protocole de validation et rapport concernant des produits spécifiques
- 21.
- 22.
- 23.
- 24.
- 25.
- 26.
- 27.
- 28.
- 29.
- 30.

Appendice 13

Exemple de liste de checklist pour vérifier la conformité aux bonnes pratiques de fabrication

Il est recommandé aux inspecteurs d'établir un aide-mémoire leur rappelant les points à vérifier au cours de l'inspection.

Les aide-mémoires peuvent couvrir un ou plusieurs points, par exemple :

- production
- contrôle de la qualité
- services essentiels (eau, électricité, etc.)
- lyophilisation.

L'aide-mémoire doit comporter une liste de mots-clés destinés à rappeler à l'inspecteur les points à inspecter.

Un exemple d'aide-mémoire est présenté ci-après.

Exemple : Aide-mémoire pour l'inspection du processus de lyophilisation :

Points à vérifier	Notes
Dissolution Filtration Remplissage et fermeture des flacons Transfert Chargement Congélation Vide Chauffage Fermeture des flacons Capsulage	
Validation : Qualification de la conception Qualification de l'installation Qualification opérationnelle Essai de mise en service Qualification du processus Validation aseptique par le test de remplissage (Media fill) Échantillons d'air Prélèvements par écouvillonnage de surfaces Prélèvements sur les opérateurs par écouvillonnage Tenue vestimentaire quotidienne	

Suite du tableau

<p>Simulation du processus avec des milieux (sans congélation)</p> <p>Test de fumée (zone des véhicules)</p> <p>Transport</p> <p>Volume de remplissage fréquent</p> <p>Pré-refroidissement des plateaux (sans glace)</p>	
<p>Congélation</p> <p>Cycle</p> <p>Vitesse – (lente = cristaux, polymorphisme)</p> <p>Mode</p> <p>Température de dessiccation < point eutectique</p> <p>Détermination du point d'eutexie, cohérence</p> <p>Variations du chargement des plateaux</p> <p><i>Validez :</i></p> <p>température des plateaux</p> <p>température des produits</p> <p>température du condensateur</p> <p>pression (chambre)</p> <p>pression (condensateur)</p> <p>temps, température, pression</p> <p>fuite dans</p> <p>contamination (fluide thermique, huile)</p> <p>nettoyage</p>	
<p>Cycle</p> <p>Détermination du point d'eutexie</p> <p>Augmentation de taille</p> <p>Taille des flacons</p> <p>Taille des lots</p>	
<p>Stérilisation du lyophilisateur</p> <p>Utilisation de chaleur humide</p> <p>Chaque cycle</p> <p>Résidus, le cas échéant</p> <p>Indicateurs biologiques</p> <p>Conception : porte simple (porte double, classe d'air !)</p>	

Appendice 14

Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication : modèle de rapport d'inspection

Modèle de rapport d'inspection

Section 1. Informations générales

Nom de l'organisation :	
Site Web (lien) :	
Adresse physique :	
Adresse postale :	
Téléphone :	
Télécopie :	
Personne à contacter :	
Courriel :	
Activités :	Préqualification <input type="checkbox"/> Achats <input type="checkbox"/> Réception et stockage <input type="checkbox"/> Distribution <input type="checkbox"/> Réévaluation <input type="checkbox"/>
Date de l'évaluation/inspection (jj/mm/aaaa) :	
Produits et/ou catégorie de produits (par exemple produits pharmaceutiques, de diagnostic, matériel médical)	
Nom de l'inspecteur :	

Section 2. Résumé

<i>Informations générales sur l'AA et le site</i>
<i>Historique des inspections</i>
<i>Principal objet de l'inspection et zones inspectées</i>
<i>Résumé des observations</i>
Activités générales
Préqualification
Achats :
Réception et stockage
Distribution (y compris la capacité de fournir les produits nécessaires dans les quantités requises) :
Réévaluation :

Section 3. Observations et déficiences/non-conformités

Note : Le Module I doit être utilisé dans tous les cas d'évaluation d'une AA. Les Modules 2 à 6 seront utilisés en fonction des activités de l'AA.

	Module I : Équipement de base	Classification (C, M, A)
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
	Module II : Préqualification	
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
	Module III : Achats	
11.		
12.		
13.		
14.		
	Module IV : Réception et stockage	
15.		
16.		
17.		
18.		
	Module V : Distribution	
19.		
20.		
21.		
22.		
	Module VI : Réévaluation	
23.		
24.		
25.		
26.		

- (C) Observation critique : observation portant sur toute activité, action ou omission, de l'AA, en rapport avec un (des) produit(s), pouvant entraîner un risque important pour l'utilisateur.
- (M) Observation majeure : observation non critique qui :
- peut avoir un impact négatif sur un produit en rapport avec la préqualification, l'achat, le stockage, la distribution ou la requalification ; et/ou
 - indique un écart important par rapport au Système modèle d'assurance de la qualité pour AA ; et/ou
 - comprend plusieurs autres défauts, aucun d'entre eux n'étant majeur en soi, mais dont l'ensemble peut constituer un défaut majeur et doit être décrit et consigné comme tel.
- (A) Autre observation : observation qui ne peut être classée comme critique ou comme majeur, mais qui indique un écart par rapport aux recommandations du Système modèle d'assurance de la qualité pour AA (y compris bonnes pratiques de stockage et bonnes pratiques de distribution).

Section 4. Résultats de l'inspection (sélectionner une des options suivantes)

Sur la base des zones inspectées, des rencontres avec le personnel et des documents analysés et compte tenu des constatations, y compris les observations énumérées ci-dessus – nous considérons que le fonctionnement de l'AA est conforme au Système modèle d'assurance de la qualité pour AA (choisir le(s) domaine(s) approprié(s) : préqualification, achat, stockage, distribution, requalification).

Ou

Sur la base des zones inspectées, des rencontres avec le personnel et des documents analysés et compte tenu des constatations, y compris les observations énumérées ci-dessus – nous considérons que le fonctionnement de l'AA n'est pas encore suffisamment conforme au Système modèle d'assurance de la qualité pour AA (choisir le(s) domaine(s) approprié(s) : préqualification, achat, stockage, distribution, requalification. Les actions correctives et préventives seront examinées et nous déciderons si le fonctionnement de l'AA est conforme ou non au Système modèle d'assurance de la qualité pour AA. (Une nouvelle inspection peut être envisagée avant de prendre une décision.)

Ou

Sur la base des zones inspectées, des rencontres avec le personnel et des documents analysés et compte tenu des constatations, y compris les observations

énumérées ci-dessus – nous considérons que le fonctionnement de l'AA n'est pas conforme au Système modèle d'assurance de la qualité pour AA (choisir le(s) domaine(s) approprié(s) : préqualification, achat, stockage, distribution, requalification.

Signature : _____ Date : _____

(Nom) : _____

(dactylographié)

Appendice 15

Bonnes pratiques de stockage

On trouvera un guide des bonnes pratiques de stockage des produits pharmaceutiques dans: *Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, Trente-septième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (OMS, Série de rapports techniques n° 908), annexe 9.

Voir : http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/distribution/en/

Appendice 16

Bonnes pratiques de commercialisation et de distribution

On trouvera un guide des bonnes pratiques de commercialisation et de distribution des matières premières pharmaceutiques dans : *Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, Trente-huitième rapport* : Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (OMS, Série de rapports techniques n° 917), annexe 2.

Voir : http://www.who.int/medicines/strategy/quality_safety/tr917ann2.pdf