

PROGRAMME OMS DE PRÉ-QUALIFICATION DES ANTIRÉTROVIRAUX, ANTIPALUDIQUES ET ANTITUBERCULEUX

O. GROSS

Med Trop 2006; **66** : 549-551

RÉSUMÉ • En partenariat avec l'UNICEF, l'UNAIDS et les Fonds des Nations Unies pour la population et avec le soutien de la Banque mondiale, le programme OMS de préqualification assure un contrôle rigoureux de la qualité des médicaments génériques et des médicaments brevetés. Ce contrôle est basé sur des standards internationaux normalisés pour l'évaluation des informations fournies concernant la qualité de produits, l'étude de la bioéquivalence, l'inspection des sites de fabrication, et l'assurance de la qualité des produits pharmaceutiques. Ainsi les agences et les organismes qui gèrent l'approvisionnement en médicaments savent que les produits préqualifiés par l'OMS sont de qualité garantie sans être obligés de les tester eux-mêmes. La liste OMS des produits préqualifiés permet également aux agences responsables de l'achat des médicaments de choisir entre les fabricants qui proposent des produits équivalents et donc de négocier des prix plus avantageux. Grâce à ce programme, on assiste non seulement à une augmentation de la capacité de fabrication des produits génériques de bonne qualité, mais aussi au suivi de l'évolution de cette qualité. Initialement prévu pour l'évaluation des médicaments utilisés contre le VIH/SIDA, la tuberculose et le paludisme, ce programme a été étendu aux médicaments utilisés dans la domaine de la santé reproductive.

MOTS-CLÉS • Programme OMS de préqualification - VIH/sida - Tuberculose - Paludisme - Qualité

WHO PROGRAM FOR PREQUALIFICATION OF ANTIRETROVIRAL, ANTIMALARIAL AND ANTITUBERCULOSIS DRUGS

ABSTRACT • Partnered with UNICEF, UNAIDS and the UN Population Fund, and receiving support from the World Bank, the WHO Prequalification Programme provides a solid, scientific assessment of the quality of both generic and patented medicines, based on internationally harmonized standards for evaluating information on product quality and bioequivalence, inspecting manufacturing sites, and undertaking quality control of pharmaceutical production. Agencies and organizations who procure medicines can be assured that products prequalified by WHO are of proven quality and that they do not themselves have to test these products. The WHO list of prequalified products also means that agencies procuring medicines can choose between several manufacturers offering the same quality product, which offers scope for negotiating lower prices. As a result of this Programme, capacity to manufacture generic products of assured quality is increasing, as is capacity to monitor that quality. Initially focusing on medicines for HIV/AIDS, TB and malaria, the Programme is now being expanded to also cover medicines for reproductive health.

KEY WORDS • WHO Prequalification Programme - HIV/AIDS - TB - Malaria - Quality.

Lancé en 2001 en partenariat avec l'UNICEF, l'ONUSIDA et le FNUAP, avec le soutien de la Banque mondiale, ce programme s'attaque aux problèmes de qualité habituellement liés aux médicaments contre les trois types de maladie suivants à forte charge de morbidité.

VIH/sida

Pour les personnes vivant avec le VIH/sida, des produits antirétroviraux (ARV) donnent l'espoir de survivre plus longtemps. Pourtant, leur qualité est médiocre et ils ne sont pas disponibles en quantité suffisante là où on en a le plus besoin.

Paludisme

D'après une étude récente menée par l'OMS dans six pays africains, 10 à 65 % des comprimés antipaludiques de chloroquine échantillonnés contenaient une quantité insuffisante de principes actifs. La mauvaise qualité des traitements de première intention contribue à la résistance aux médicaments et à un échec thérapeutique.

En septembre 2005, des experts de l'OMS se sont réunis pour examiner les lignes directrices relatives à la préqualification d'antipaludiques à base d'artémisinine, le but étant d'encourager les fabricants à soumettre leurs produits pour la préqualification et de les aider à remplir les conditions en la matière.

Tuberculose

De nombreux antituberculeux génériques présentent de graves défauts de qualité dus à leur mauvaise qualité de fabrication. Par ailleurs, dans la plupart des cas, aucune étude de bioéquivalence n'a été réalisée.

Les objectifs de la pré-qualification de ces produits sont de permettre aux pays en voie de développement l'accès à des médicaments essentiels efficaces et de qualité :

• Travail du Programme de pré-qualification des antirétroviraux, antipaludique et antituberculeux (O. G., Docteur) Organisation mondiale de la santé, Genève, Suisse.

• Correspondance : O. GROSS, Organisation mondiale de la santé, 20 Avenue Appia, CH - 1211 Geneva 27 • Fax: +41.22.791.4730 •

• Courriel : grosso@who.int

• Article sollicité.

- en proposant une liste de produits et de fabricants, pré-qualifiés dont la qualité et l'efficacité ont été évaluées, inspectées et contrôlées selon des standards internationaux ;

- en apportant l'assurance que des normes de qualité internationales ont été appliquées à toutes les étapes de la pré-qualification ;

- en assurant le suivi permanent des produits et des fabricants pré-qualifiés ainsi que leur re-qualification périodique et la mise à jour des informations et la prise en compte des variations ;

- en développant les possibilités locales de production ainsi que les capacités des autorités nationales de réglementation à assurer l'évaluation, l'inspection et le contrôle selon des normes de qualité reconnues internationalement.

Les étapes de la procédure de pré-qualification sont les suivantes :

- publication par l'OMS de « l'invitation à l'expression » d'intérêt du fournisseur éventuel pour une participation volontaire au programme ;

- publication par l'OMS des notes explicatives et guidelines sur le site Internet sur la façon de préparer et de présenter un dossier soumis au programme de pré-qualification ;

- réception du dossier à l'UNICEF à Copenhague et du Master File à l'OMS à Genève ;

- contrôle de l'acceptabilité du dossier, partie « Qualité » et partie « Efficacité », et des échantillons soumis ;

- évaluation du dossier du médicament, partie « Qualité » et partie « Efficacité », rédaction des rapports d'évaluation ;

- évaluation des informations complémentaires si nécessaire ;

- inspection du ou des sites de fabrication et re-inspections si nécessaire ;

- inspection des sites d'étude clinique de bioéquivalence ;

- programmes de contrôle de la qualité ;

- conclusion et inclusion dans la liste ou annulation ;

- prise en compte des variations et surveillance du marché ;

- nouvelle pré-qualification après 3 ans.

A l'aide des lignes directrices de l'OMS sur la pré-qualification, qui sont conformes aux normes harmonisées au niveau international, le programme de pré-qualification permet d'évaluer, sur des bases scientifiques, la qualité à la fois des médicaments génériques et des médicaments brevetés. Un fabricant de produits pharmaceutiques soumet tout d'abord une manifestation d'intérêt à l'OMS, accompagnée du dossier du produit. Deux experts désignés par l'Organisation évaluent ensuite les informations sur l'innocuité, la qualité et l'efficacité du produit figurant dans le dossier. Tous deux doivent en approuver le contenu. Si ils sont en désaccord ou si un produit est particulièrement complexe, d'autres experts sont consultés. Lorsque le dossier est prêt à être approuvé, les sites de fabrication (du principe actif et du produit fini) sont inspectés.

Les entreprises doivent constituer un dossier de pré-qualification comprenant :

- pour les produits princeps : rapport d'évaluation, certificat type OMS, certificat de lot ;

- pour les génériques (Multisources) : dossier complet d'informations sur la qualité du produit comprenant la description du processus de fabrication des matières actives, les spécifications, les études de stabilité, la formulation, le développement pharmaceutique, la méthode de fabrication, les validations, les méthodes de contrôle, le conditionnement, l'étiquetage, ainsi que les études de bio-équivalence. Un échantillon commercial doit être soumis.

EVALUATION DES DOSSIERS

Des évaluateurs des autorités nationales chargées de la santé des pays membres de l'OMS (Afrique du Sud, Allemagne, Argentine, Belgique, Brésil, Canada, Chine, Cuba, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Hongrie, Inde, Indonésie, Irlande, Italie, Lettonie, Malaisie, Mexique, Ouganda, Pakistan, Pays-Bas, Philippines, Suède, Suisse, Tanzanie, République Tchèque, Thaïlande, Zimbabwe) se réunissent une semaine tous les deux mois au centre de distribution de l'UNICEF à Copenhague et les dossiers sont évalués de façon collégiale par deux évaluateurs au moins. Un rapport d'évaluation est écrit et co-signé et une lettre résumant les éventuelles demandes d'informations complémentaires est adressée au requérant.

BILAN 2005

L'OMS s'est félicitée de la meilleure qualité des dossiers de produits soumis en vue de l'évaluation par rapport aux années précédentes. Les efforts de communication avec les fabricants et les conseils donnés après évaluation des dossiers ont ainsi porté leurs fruits.

Les experts ont participé à neuf sessions d'évaluation, de cinq jours chacune, tenues au sein de la Division des Approvisionnements de l'UNICEF à Copenhague qui reçoit et conserve les dossiers de produits.

Au total, ont été étudiés :

- 58 nouveaux dossiers produits VIH/sida (sur 343 dossiers soumis depuis le début du programme) dont 22 produits pré-qualifiés en 2005, 69 dossiers actifs à ce jour ;

- 4 nouveaux dossiers produits paludisme (sur 49 dossiers soumis depuis le début du programme) dont 3 produits pré-qualifiés en 2005, 20 dossiers actifs ;

- 12 nouveaux dossiers produits Tuberculose (sur 164 dossiers soumis depuis le début du programme) dont 0 produit pré-qualifié, 36 dossiers actifs.

De plus, 52 inspections ont été effectuées :

- 20 inspections de sites de fabrication de produits finis ;

- 10 inspections de sites de fabrication de principes actifs ;

- 14 inspections d'organismes de recherche sous contrat (ORC) ;

- 8 inspections de laboratoires nationaux de contrôle de la qualité des médicaments en Afrique.

De nombreux sites de fabrication ne produisent pas conformément aux principes de bonnes pratiques de fabrication et les principaux problèmes rencontrés sont : locaux et équipements vétustes et inadaptés, documentation insuffisante, validations absentes ou incomplètes, contamination et contamination croisée non maîtrisées, pas de maîtrise de la qualité des matières premières, fabrication concomitante de produits de standards différents pour le marché local et pour l'export, études de bioéquivalence non documentées ou falsifiées.

Le site Web sur la pré-qualification : (<http://mednet3.who.int/prequal/>) donne un aperçu des inspections réalisées et répertorie les différents sites de fabrication, organismes de recherche sous contrat et laboratoires nationaux de contrôle de la qualité des médicaments qui respectent les normes de bonnes pratiques de fabrication (BPF), de bonnes pratiques cliniques (BPC) et de bonnes pratiques de laboratoire (BPL), respectivement.

CONSTAT APRÈS 5 ANS DE FONCTIONNEMENT

A ce jour, environ 120 antirétroviraux et médicaments associés, 8 anti-tuberculeux et 5 antipaludiques ont été pré-qualifiés (dont certains princeps) sur plus de 550 dossiers soumis depuis le début du programme en 2001.

Les ressources sont insuffisantes pour faire face à un nombre croissant de dossiers toujours plus complexes, des variations, des re-qualifications et pour développer l'assistance indispensable aux fabricants ainsi que la formation des autorités nationales d'enregistrement dans les pays en voie de développement.

Il y a encore beaucoup de produits fabriqués, distribués et administrés qui ne répondent pas aux standards internationaux de qualité, efficacité et sécurité, même des produits soit disant pré-qualifiés dans certains pays.

Des problèmes graves relatifs aux études de bioéquivalence sont apparus récemment et ont nécessité de retirer de la liste certains antirétroviraux et à multiplier à l'avenir les inspections de routine de ces essais cliniques.

L'inspection BPF des fabricants de matières premières actives doit devenir une des composantes du programme de pré-qualification.

Les perspectives du programme sont :

- publication régulière des listes mises à jour, élargissement des listes à des résultats partiels (BPF, BPC) ainsi que la liste des produits en cours d'évaluation ;
- accroître la transparence du programme et augmenter la publication des informations techniques des produits pré-qualifiés (WHOPAR, WHOPIR) ;
- mutualiser les moyens et développer la coopération avec les Agences d'enregistrement comme l'EMA, la FDA et Santé Canada qui conduisent des programmes similaires ;
- élargir le programme aux médicaments de la reproduction et aux produits de diagnostic *in vitro* (VIH/sida) ;
- assurer le suivi de la qualité des médicaments «pré-qualifiés» par des programmes de prélèvements et de contrôles et par la re-qualification périodique des produits et des fabricants ;
- développer et harmoniser les évaluations et les inspections des dossiers et accroître les capacités des autorités nationales de réglementation en matière d'évaluation et d'inspection ■

RÉFÉRENCES

- 1 - OMS - Prequalification of medicines. Informations pharmaceutiques OMS 2005 ; 19 : 1.
- 2 - WHO and its Prequalification Programme: an overview. WHO Pharmaceuticals Newsletter, 2005, No. 2.
- 3 - DEKKER TG, VAN ZYL AJ, GROSS O *et Coll* - Ongoing monitoring of antiretroviral products as part of WHO's Prequalification Programme. *J Generic Med* 2006 ; 3 : 96-105.