

PROGRAMME OMS DE PRÉQUALIFICATION

UN PROGRAMME ESSENTIEL POUR ATTEINDRE LES OBJECTIFS DE SANTÉ

Imaginez que vous emmeniez votre enfant faible et févreux au dispensaire le plus proche. Imaginez le médecin faisant son diagnostic et prescrivant un traitement antipaludéen coûteux. Rassuré au sujet de l'efficacité de ce traitement, vous utilisez la quasi-totalité de votre budget familial mensuel pour payer les médicaments. Imaginez maintenant que les antipaludéens prescrits à votre enfant soient tout simplement une imitation de mauvaise qualité, contenant si peu de principes actifs qu'ils aboutiront finalement à un échec thérapeutique. Contrefaçon ou simplement mauvaise qualité ? Quels que soient les détails, le résultat est le même pour cette famille, aussi tragique soit-il.

Le programme OMS de préqualification épargne chaque jour une telle expérience à des milliers de personnes, et ce grâce aux activités suivantes : évaluation rigoureuse des dossiers de produits, inspection des sites de fabrication des organismes de recherche sous contrat (ORC), préqualification des laboratoires nationaux de contrôle de la qualité des médicaments et promotion de médicaments de qualité garantie. Le programme démontre que des procédures d'achat systématiques de produits de bonne qualité permettent d'accélérer la distribution des médicaments, et contribuent à améliorer les résultats du traitement et à utiliser des ressources en garantissant la qualité des produits.

OBJECTIF PRINCIPAL

En 2005, l'OMS a continué à élargir ses listes de produits préqualifiés, conformément à l'objectif de son programme de préqualification. Des évaluations et des inspections ont été régulièrement menées, ce qui a permis de préqualifier des médicaments supplémentaires pour traiter le VIH/SIDA et le paludisme.

Pendant cette année, l'OMS a préqualifié plus de médicaments génériques que de produits de marque, ce qui montre que le programme est parvenu avec succès à renforcer les capacités dans le secteur des génériques. Pour la première fois, la balance a penché en leur faveur.

ÉVALUATION DES DOSSIERS

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. En raison de la charge de travail, neuf sessions ont dû être organisées, et non six, comme cela était initialement prévu. Des dossiers liés à des produits pour traiter le VIH/SIDA, le paludisme et la tuberculose ont été examinés à chaque session.

INSPECTIONS

Au total, 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.

Le site Web sur la préqualification donne désormais 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.

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 antipaludéens 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.
- **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.

COMMENT LE PROGRAMME FONCTIONNE-T-IL ?

PRÉQUALIFICATION D'ANTIRÉTROVIRAUX

Au total, 22 nouveaux antirétroviraux (ARV) ont été préqualifiés, ce qui porte à 107 le nombre de produits liés au VIH inscrits sur la liste des produits préqualifiés (qui peut être consultée à l'adresse : <http://mednet3.who.int/prequal/>). Si l'on comptabilise les produits homologués par la Food & Drug Administration (FDA) des Etats-Unis (voir la section « Nouveau projet de collaboration » ci-dessous), on atteint 116 produits. Cette liste comprend 72 préparations d'antirétroviraux différentes, dont 16 sont des associations doubles ou triples.

Sur les 72 antirétroviraux préqualifiés, 34 sont des produits de marque et 38 sont des génériques. Fin 2005, 105 autres médicaments contre le VIH/SIDA étaient en cours d'évaluation.

Au cours des neuf sessions, 222 rapports d'évaluation concernant des produits liés au VIH/SIDA ont été rédigés, sans compter tous ceux rédigés, entre deux sessions, par des experts désignés par l'OMS. Au total, 12 inspections des bonnes pratiques de fabrication ont été effectuées pour des médicaments contre le VIH/SIDA, dont une réinspection triennale et cinq inspections de fabricants de principes actifs d'antirétroviraux. Neuf ORC ont été inspectés, ce qui correspond à plus de 20 études de bioéquivalence pour des médicaments contre le VIH/SIDA.

Contrôle de la qualité des antirétroviraux (ARV)

Dans le cadre du programme de préqualification, l'OMS a continué à procéder à des contrôles « post homologation » de la qualité des produits préqualifiés, dont elle a publié certains résultats (voir référence à l'article du *Journal of Generic Medicines* dans la section « Publications et information », page X). En 2005, elle a participé à deux grands programmes d'échantillonnage/d'essai d'antirétroviraux. Axées sur le contrôle de qualité après homologation des produits, les études ci-après ont été menées avec des organismes spécialisés compétents :

ETUDE 1 : L'UNICEF, l'Agence française de Sécurité sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et l'OMS ont collaboré à l'échantillonnage des antirétroviraux préqualifiés. Cinquante-six échantillons ont été recueillis auprès de la Division des Approvisionnements de l'UNICEF à Copenhague, dont certains ont été demandés directement aux fabricants pour pouvoir procéder à des analyses.

Résultats : aucun problème de qualité n'a été détecté ; un emballage non conforme a été signalé.

A l'aide des lignes directrices de l'OMS sur la préqualification, qui sont conformes aux normes harmonisées au niveau international, le programme de préqualification 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 généralement consultés. Lorsque le dossier est prêt à être approuvé, les sites de fabrication (du principe actif et du produit fini) sont inspectés.

L'OMS doit aussi parfois inspecter les installations de l'organisme de recherche sous contrat (ORC). Les produits faisant l'objet d'une préqualification sont souvent des génériques multisources. On vérifie dans ce cas leur équivalence thérapeutique par rapport à un produit innovant (produit de marque) en réalisant une étude de bioéquivalence. En général, ces études sont effectuées par un ORC indépendant, qui doit donc également faire l'objet d'une inspection et d'une homologation.

ETUDE 2 : Le Département de la Coopération technique pour les médicaments essentiels et la médecine traditionnelle de l'OMS (au Siège de l'Organisation) et le Programme pour les médicaments essentiels (du Bureau régional OMS de l'Afrique – AFRO) ont analysé conjointement la qualité de 440 échantillons d'antirétroviraux en circulation sur le marché africain, dont des ARV préqualifiés et des ARV non préqualifiés. Les produits ont été recueillis par le Bureau AFRO, en collaboration avec des fonctionnaires de différents pays, et ont été analysés par Swissmedic, laboratoire officiel de contrôle des médicaments (OMCL).

Résultats : sur les 440 échantillons testés, seuls 13 ont été jugés non conformes, aucun d'entre eux ne présentant de graves défauts. Six produits concernaient le même fabricant et certains problèmes étaient liés à de nouveaux conditionnements. D'autres échantillons d'antirétroviraux ont été collectés en Afrique et sont actuellement testés.

PRÉQUALIFICATION D'ANTITUBERCULEUX

Au total, 52 rapports d'évaluation – concernant plus de 50 antituberculeux – ont été rédigés pendant les neuf sessions. Environ 65 antituberculeux ont été évalués pour la préqualification. Près de 50 dossiers ont également été examinés par des experts, à l'appui du Dispositif mondial pour l'approvisionnement en médicaments antituberculeux (Global Drug Facility : GDF),¹ qui étudie la qualité d'antituberculeux disponibles sur le marché mais n'ayant pas encore été préqualifiés.

Inspections : cinq inspections des BPF de sites de fabrication de produits finis ; trois inspections de sites de fabrication de principes actifs, deux inspections d'ORC.

Fin 2004, l'OMS avait préqualifié au total huit antituberculeux. Toutefois, elle n'en a préqualifié aucun en 2005, étant donné que les fabricants ne remplissaient pas les conditions de préqualification. A l'heure actuelle, elle met en place des stratégies pour les aider, qui consistent notamment à mieux les informer, y compris des avantages de la préqualification, et à leur communiquer rapidement des informations sur la qualité.

Organisées par la Direction européenne de la qualité des médicaments du Conseil de l'Europe (EDQM), trois inspections de fabricants de principes actifs ont été menées, en coopération avec le programme d'inspection des procédures de certification.

Qu'ils soient positifs ou négatifs, les résultats de l'évaluation et des inspections sont rigoureusement transmis aux fabricants et aux ORC. En les aidant à améliorer la qualité de leurs produits et de leurs activités cliniques, l'OMS leur fournit un feedback technique sur les éventuels problèmes de non-conformité, qui s'est avéré très utile dans la pratique.

La procédure est la même pour les laboratoires nationaux de contrôle de la qualité des médicaments. Ceux-ci doivent répondre par une lettre d'intention exprimant leur intérêt et soumettre un dossier d'information pour l'évaluation. Si leur dossier est approuvé, on vérifie alors au cours d'une inspection que leurs méthodes de contrôle de la qualité sont rigoureusement adaptées pour contrôler la qualité des médicaments. Non seulement l'OMS inspecte les laboratoires, mais elle leur fournit également des conseils et une aide technique personnalisés pour la préqualification – sous la forme d'une vérification de l'inventaire – pour leur permettre d'améliorer leur gestion et leurs pratiques. Ces laboratoires jouent aujourd'hui un rôle indispensable dans le contrôle de la qualité des produits préqualifiés puisqu'ils contrôlent la qualité des médicaments en circulation sur le marché. Pour ce qui est des médicaments déjà préqualifiés, ils s'assurent que ceux-ci sont toujours conformes aux normes internationales d'innocuité, d'efficacité et de qualité.

PRÉQUALIFICATION D'ANTIPALUDÉENS

Au cours des neuf sessions, 73 rapports d'évaluation ont été rédigés concernant plus de 40 antipaludéens. Une équipe spéciale d'experts, opérationnelle depuis mi-2005, a évalué les dossiers d'antipaludéens pendant et en dehors des sessions ordinaires. Toutefois, seuls quatre nouveaux dossiers ont été soumis en 2005, ce qui montre bien les difficultés rencontrées par ce secteur pour communiquer des données (difficultés liées au fait que l'ICH² n'a pas approuvé de produits de référence pertinents. Les fabricants de génériques doivent donc fournir des informations comme s'il s'agissait de produits innovants, ce qui n'est pas une tâche facile). Lors d'une des sessions tenues à Copenhague, il a été question en particulier de l'aspect de l'innocuité et de l'efficacité dans les dossiers de produits antipaludéens soumis. Les BPF de six sites de fabrication ainsi que deux sites de fabrication de principes actifs ont été inspectés.

Progrès accomplis concernant les antipaludéens à base d'artémisinine

En septembre 2005, des experts de l'OMS se sont réunis pour examiner les lignes directrices relatives à la préqualification d'antipaludéens 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.

Les participants à la réunion ont recommandé :

- d'élaborer un résumé des données pharmacologiques-toxicologiques précliniques à fournir concernant les dérivés de l'artémisinine, pour aider les demandeurs à préparer leur dossier. Un projet a été rédigé et a été achevé depuis lors ;
- d'élaborer un résumé type des caractéristiques du produit (RCP)³ concernant l'artésunate, également pour aider les demandeurs à préparer leur dossier. Un projet de modèle est en cours d'examen.

Tous ces documents seront postés sur le site Web sur la préqualification, pour aider les fabricants à améliorer la qualité de leur dossier.

L'évaluation des dossiers et les inspections sont effectuées par un groupe d'experts externes habilités représentant des organismes nationaux de réglementation pharmaceutique, pour la plupart des pays participant au système/convention d'inspection pharmaceutique (PIC/S). Ceux-ci fournissent un appui à l'équipe principale basée au Siège de l'OMS.

Au titre de ce programme, le personnel d'organismes de réglementation disposant de moyens limités, basés en Afrique, en Asie, en Amérique latine et dans les pays d'Europe centrale et orientale, est vivement encouragé à participer aux sessions d'évaluation des dossiers et aux inspections. Il peut ainsi bénéficier d'une précieuse formation « sur le tas ». Par ailleurs, des ateliers destinés au personnel d'organismes de réglementation (et de laboratoires nationaux de contrôle de la qualité des médicaments), ainsi qu'aux fabricants, offrent l'occasion de signaler les problèmes fréquemment rencontrés au cours de la fabrication et de la conception des médicaments génériques contre le VIH/SIDA, la tuberculose et le paludisme. Ces ateliers permettent ainsi de transmettre des connaissances utiles sur la qualité, l'efficacité et l'innocuité des médicaments et, par conséquent, d'augmenter la capacité de production de médicaments génériques de qualité garantie, et de renforcer les moyens de contrôler cette qualité.

Pour plus de détails sur les procédures de préqualification et les produits préqualifiés, consulter le site à l'adresse suivante : <http://mednet3.who.int/prequal/>.

PRÉQUALIFICATION DES LABORATOIRES NATIONAUX DE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DES MÉDICAMENTS

L'OMS a commencé à préqualifier des laboratoires nationaux de contrôle de la qualité des médicaments en 2005. Elle en a préqualifié trois (deux laboratoires universitaires en Afrique du Sud et un laboratoire en Algérie). Tous sont répertoriés sur le site Web sur la préqualification.

Fin 2005, plus de 15 laboratoires avaient formulé une lettre d'intention exprimant un intérêt en vue d'obtenir une homologation ; 13 d'entre eux avaient soumis un dossier d'information, première étape de la procédure. L'OMS a évalué leur dossier et a procédé à cinq vérifications de l'inventaire (pour les aider à déterminer les améliorations à apporter du point de vue de leurs pratiques et de la gestion).

ACTIVITÉS CONCERNANT TOUS LES GROUPES DE PRODUITS

Lignes directrices relatives aux produits de référence

Un document spécial destiné à aider les fabricants à choisir des produits de référence⁴ pertinents pour effectuer des études de bioéquivalence, rédigé par des experts, est publié sur le site Web sur la préqualification – *Note to applicants on the choice of comparator products for the Prequalification Programme*. Y figurent des listes de produits de référence pertinents pour les antirétroviraux, les antipaludéens et les antituberculeux. Cette *Note* est publiée à titre provisoire en attendant que l'annexe II du document intitulé *Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multi source (generic) products* (Série de Rapports techniques, N° 902, 2002) soit révisée et publiée en 2006.

FORMATION ET ACTIVITÉS PRATIQUES

Consciente de la nécessité de renforcer les capacités par le biais de la formation et d'activités pratiques, l'équipe chargée de la préqualification a organisé six ateliers sur la préqualification. Parmi les participants figuraient des fabricants régionaux et internationaux de substances pharmaceutiques et de médicaments, des représentants d'organismes locaux et internationaux de réglementation pharmaceutique, ainsi que des experts qui participent à l'évaluation des dossiers, aux études cliniques et de bioéquivalence, et à l'assurance de la qualité. Dans la plupart des ateliers, les participants ont travaillé en groupe sur un sujet précis. Sur un mode de communication ouverte et collégiale, les fabricants et les experts ont pu ainsi mieux comprendre les problèmes de qualité qui se posent. Perçus comme un élément indispensable pour mieux garantir la qualité des médicaments, ces ateliers ont eu un écho très positif. Des précisions sur ces ateliers sont données ci-après.

QUI TIRE PARTI DE LA PRÉQUALIFICATION ?

Personnes à risque et/ou personnes atteintes du VIH/SIDA, de la tuberculose et/ou du paludisme : Pour les personnes atteintes du VIH/SIDA, en particulier, élargir l'accès à des médicaments de qualité garantie améliore considérablement la qualité de vie. Cela permet également d'éviter de gaspiller de l'argent dans des médicaments de qualité inférieure, tant au niveau des ménages, pour les particuliers et leur famille, qu'au niveau national pour les pharmacies centrales, ou encore au niveau des initiatives thérapeutiques mondiales. En d'autres termes, un plus grand nombre de patients peut ainsi être traité, et ce de façon optimale.

Autorités nationales de réglementation pharmaceutique : Le programme de préqualification contribue à renforcer les moyens techniques dont dispose le personnel des autorités nationales pour contrôler et garantir la qualité des médicaments spécifiquement contre le VIH/SIDA, la tuberculose et le paludisme, en particulier lorsque leurs ressources sont limitées. Il vise notamment à le sensibiliser davantage aux activités suivantes : évaluation des dossiers pour les nouveaux médicaments génériques ; respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et inspections de ces pratiques ; et solutions aux problèmes posés par de mauvaises pratiques. Pour les participants au programme venant d'autorités nationales de réglementation de pays développés, il s'agit essentiellement de mieux comprendre les problèmes de réglementation qui existent là où les ressources sont limitées ainsi que les difficultés rencontrées par les fabricants pharmaceutiques en dehors de leur pays.

Atelier 1: Malaisie

Février (5 jours)

Thème : Conditions de présentation des dossiers pour les antituberculeux (qualité des substances pharmaceutiques, bioéquivalence et BPF).

Atelier 2: Chine

Février/mars (5 jours)

Thème : Conditions de présentation des dossiers pour les antirétroviraux (qualité des substances pharmaceutiques, bioéquivalence et BPF).

Atelier 3: Afrique du Sud

Avril et juin/juillet (2 x 5 jours)

Thème : BPF destinées aux experts de l'organisme sud-africain de réglementation pharmaceutique.

Atelier 4: Chine

Mai (9 jours)

Thème : BPF destinées aux experts de l'autorité nationale de réglementation pharmaceutique et sanitaire pour les provinces de Jiangsu et Zhejiang.

Atelier 5: Ukraine

Octobre (5 jours)

Thème : Conditions de présentation des dossiers pour les antirétroviraux et les antituberculeux (qualité des substances pharmaceutiques, bioéquivalence et BPF).

Atelier 6: Tanzanie

Octobre (5 jours)

Thème : BPF destinées aux inspecteurs de l'autorité tanzanienne de réglementation pharmaceutique et sanitaire.

Initiatives concernant le matériel pédagogique

L'Office technique d'Etudes et de Coopération internationales⁵ (OTECI) a accepté de traduire en français le matériel pédagogique sur les BPF (pour 2006). Le matériel traduit contribuera pour beaucoup au succès des ateliers de formation qui se dérouleront dans les pays d'Afrique francophone.

SENSIBILISATION ET PROMOTION

Les membres de l'équipe chargée de la préqualification ont participé à plus de dix rencontres en 2005. En présentant et en expliquant les activités menées dans le cadre du programme, ils ont contribué à promouvoir la préqualification des médicaments et à montrer son importance, et son incidence. Ils ont notamment participé aux rencontres suivantes :

- Réunion annuelle des administrateurs de l'OMS pour les médicaments recrutés sur le plan national (APN), en février, à Nairobi, à laquelle ont assisté des APN basés en Afrique ainsi que certains de leurs homologues de ministères de la santé.

Laboratoires nationaux de contrôle de la qualité des produits pharmaceutique : Les laboratoires établis dans des pays en développement doivent notamment améliorer leur capacité d'évaluer la qualité d'échantillons de médicaments, s'agissant non seulement de médicaments contre le VIH/SIDA, la tuberculose et le paludisme, mais aussi de l'ensemble des médicaments en général.

Fabricants de produits pharmaceutiques dans les pays en développement : La préqualification renforce la capacité des fabricants – groupe très diversifié – de produire des médicaments dont la qualité, l'efficacité et l'innocuité soient garanties, ce qui réduit à son tour la dépendance à l'égard des importations et augmente les possibilités d'exportation. Les fabricants ont déjà bénéficié d'une assistance pour améliorer la qualité de leur dossier. De plus en plus de fabricants de médicaments génériques soumettent désormais systématiquement des dossiers avec suffisamment de détails attestant de l'innocuité, de la sécurité et de la qualité de leurs produits. En résumé, ce programme offre aux fabricants une occasion unique d'obtenir des conseils techniques gratuits et de très haut niveau.

Programmes nationaux de lutte contre la maladie et initiatives mondiales pour la santé : La préqualification réduit non seulement le risque de gaspiller de l'argent dans des médicaments de mauvaise qualité, inefficaces et contrefaits, mais elle étend également la gamme de fournisseurs de médicaments de bonne qualité, ce qui est essentiel compte tenu du développement sans précédent des traitements. Les possibilités d'accès aux

- Séminaire/réunion technique sur les politiques relatives aux médicaments essentiels, en septembre, à Genève, à l'intention d'un groupe de 35 représentants nationaux de ministères de la santé, d'organismes de réglementation, d'associations pharmaceutiques professionnelles et d'ONG, et du personnel de l'OMS sur le terrain.
- Conférence des autorités africaines de réglementation pharmaceutique, octobre/novembre, Addis Abeba (Ethiopie).
- Réunion annuelle organisée par l'AFSSAPS, en novembre, à Paris, sur les problèmes de santé publique (en particulier ceux liés au VIH/SIDA) rencontrés par les pays francophones d'Afrique subsaharienne.
- Table ronde « Mieux s'engager dans la lutte contre le SIDA, le paludisme et la tuberculose », organisée par ReMeD (Réseau Médicaments et Développement), une ONG française, en novembre, à Paris.
- Forum du Center for Drug Evaluation and Research (CDER) destiné aux organismes internationaux de réglementation pharmaceutique organisé en septembre, dans les bureaux de la FDA, à Rockville (Etats-Unis d'Amérique). Il a été question de la collaboration entre le programme de préqualification et la FDA, et de la procédure d'homologation provisoire des ARV génériques par la FDA.

Par ailleurs, le personnel chargé du programme a présenté des questions portant sur la qualité des médicaments aux médias nationaux et internationaux, contribuant ainsi à sensibiliser l'opinion publique sur la nécessité d'améliorer aussi bien l'accès aux médicaments essentiels que la qualité des médicaments au niveau mondial.

TRANSPARENCE EN MATIÈRE DE QUALITÉ

Ce programme met l'accent sur la transparence, en ce qui concerne notamment la qualité des médicaments génériques. Les informations collectées et les résultats obtenus pendant les évaluations et les inspections (qui font l'objet d'accords de confidentialité) sont rendus publics par l'intermédiaire du site Web de l'OMS sur la préqualification et des rapports.

Les rapports d'évaluation et d'inspection rendus publics sont l'un des principaux outils de communication (en 2004, l'Assemblée mondiale de la Santé a recommandé une plus grande transparence dans les activités de préqualification de l'OMS, préconisant notamment de rendre les rapports accessibles au public). L'équipe de préqualification a élaboré un format type pour les rapports d'évaluation.

Fake malaria pills haunt Asian

Fatalities grow as people use cheap but worthless 'drugs'

By Thomas Crampton

PHNOM PENH, Cambodia: When the chills and fever struck, Ngeit Ngor knew his 14-year-old daughter needed drugs urgently.

Like most farmers in this remote northern province of Cambodia, he and his wife both have malaria at least once a year, and the symptoms were clear.

"I went to the pharmacy to buy medicine," he said. "I did not know the package looked different, but didn't think it mattered."

The pharmacist, a neighbor and friend, had purchased the pills from a traveling vendor offering a cut-rate price.

"They said it was a more affordable version, maybe because the expiration date came soon," said Sombath Mao, the pharmacist. "They called it Category 2 and said it would have the same effect as Category 1."

Those pills were almost certainly counterfeit, made to appear like the real thing but worthless, and they are being sold in the last year.

The rising traffic, prompted by the increasing popularity of a costly new drug to combat an emergent and



Thomas Crampton/International Herald Tribune

ciparum strangles the flow of blood to the brain and other vital organs by clinging to walls of blood vessels.

Kim Syon, the health care director in the north Cambodian town of Anglong Vong, said a spike in the number of people seeking treatment for malaria — from a peak of 40 a month last year to more than 200 last month — may be due to the proliferation of counterfeit drugs that were not effective in combating the disease.

"Patients never want to admit that they took drugs because they were coming for treatment," Kim Syon said. "But I suspect many have taken counterfeit drugs that had no effect."

Fortunately, the fever struck Ngeit Ngor's daughter was treated in time and survived, but World Health Organization officials and the world's largest producer of artesunate say the counterfeit pills that began appearing four years ago are now also turning up in Vietnam, Myanmar and Thailand.

"More severe punishments must be used against those selling these fake pills," said Dr. Jong Wook Park, director general of the World Health Organization. "The counterfeiters of some drugs have nothing to lose, all, while others may have enough to

PROGRAMME OMS DE PRÉQUALIFICATION

malaria medicine, artesunate. Those who are the focus of the counterfeiters live in regions most

Organization. "The counterfeiters of some drugs have nothing to lose, all, while others may have enough to

traitements antirétroviraux (ART) devraient être multipliés par dix à l'horizon 2010, comme s'y est engagé le G8 (Groupe des huit pays les plus industrialisés) en 2005, et les possibilités d'accès aux antipaludéens devraient être multipliés par cent grâce aux engagements de financement actuels des traitements au moyen d'une association médicamenteuse comportant de l'artémisinine. En l'absence d'un approvisionnement suffisant en médicaments de bonne qualité, on ne parviendra pas à obtenir de tels résultats

RENTABILITÉ DU PROGRAMME

Le programme de préqualification aide à faire en sorte que les fonds disponibles soient dépensés dans des médicaments de bonne qualité, avec une efficacité maximale. En effet, le Fonds mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme prévoit désormais de ne financer que des produits pharmaceutiques de source unique ou limitée ayant été préqualifiés par l'OMS. La préqualification des médicaments incite à son tour les fabricants à baisser leurs prix, ce qui permet également d'optimiser l'utilisation des ressources des donateurs.

Ceux-ci sont postés sur le site Web sur la préqualification. Des lignes directrices destinées aux fabricants concernant ces rapports ainsi que des informations sur la façon dont ils sont compilés par l'équipe chargée de la préqualification sont disponibles sur le site (lorsqu'ils soumettent un dossier pour l'évaluation, les fabricants doivent joindre des documents spécifiques qui sont intégrés dans le rapport compilé concernant leur produit).

Un format type a également été élaboré pour les rapports d'inspection, qui résume les problèmes techniques rencontrés lors de chaque inspection, comme référence pour chacune des parties. Ceux-ci sont également publiés sur le site Web sur la préqualification.

NOUVEAU PROJET DE COLLABORATION

Programme VIH de Copenhague

En 2005, l'équipe chargée de la préqualification a lancé un nouveau projet de collaboration avec l'Hôpital universitaire d'Hvidovre (Danemark) dans le cadre du programme VIH de Copenhague (Copenhaguen HIV Programme – CHIP). Ce projet permettra de promouvoir l'homogénéité des informations cliniques sur les antirétroviraux et contribuera à réduire les délais pour soumettre des résumés des caractéristiques du produit (RCP) acceptables et utiles. Il s'agira principalement d'examiner les informations sur l'innocuité et l'efficacité d'antirétroviraux figurant dans les rapports d'évaluation. Dans ce contexte, un texte type sur l'innocuité et l'efficacité des principes actifs et des associations de principes actifs a déjà été rédigé et servira de modèle pour élaborer ces résumés.

Le but est de publier des informations médicales à jour sur les antirétroviraux préqualifiés, celle-ci étant distribuées avec le produit afin d'assurer une utilisation appropriée.

La FDA et autres autorités de réglementation

L'OMS a inscrit récemment un certain nombre de médicaments contre le VIH ayant reçu une homologation provisoire ou définitive par la FDA sur sa liste de produits préqualifiés, en se fondant sur une évaluation et des inspections scientifiques effectuées par la FDA. Des informations pertinentes ont été échangées, conformément à un accord de confidentialité signé par les deux organisations en 2005.

Dans le cadre du programme de préqualification, l'OMS a également collaboré avec la Commission européenne et l'Agence européenne pour l'évaluation des Médicaments (EMA). En décembre 2005, les responsables du programme ont été invités à participer à la réunion du groupe des services d'inspection des BPC.⁶ Le but était d'examiner des solutions plus efficaces pour partager et échanger des informations relatives à l'inspection afin de s'enrichir mutuellement de l'expérience de chacun et d'éviter les chevauchements.

L'extension des traitements antirétroviraux en Afrique est un bon exemple de l'incidence sur la santé de ce programme, grâce aux économies qu'il permet de réaliser. Entre juin 2004 et juin 2005, 350 000 personnes supplémentaires vivant avec le VIH ont eu accès à ces traitements, ce qui porte le nombre total de personnes sous traitement à 500 000. La plupart suivaient un traitement de première intention recommandé par l'OMS. En moyenne, un patient devait déboursier US \$560 par an pour des médicaments commercialisés par des sociétés innovantes. Pour des produits génériques, largement distribués parce qu'ils avaient été préqualifiés par l'OMS (mis à disposition conformément à la législation nationale et à la politique du donateur), le coût annuel était inférieur à US \$190. En supposant que 80 % des personnes sous traitement en Afrique pendant cette période aient suivi un traitement de première intention de ce type, on peut estimer que l'utilisation de produits génériques préqualifiés permet d'économiser plus de US \$100 millions. (On calcule la différence entre le coût total de ces médicaments et celui de produits innovants comparables pour 280 000 patients-années.) Une fois réinvestie, cette somme permet à 560 000 patients *supplémentaires* de bénéficier d'un traitement pendant un an.

L'OMS élabore actuellement un accord de confidentialité similaire à celui conclu avec la FDA en vue de faciliter la coopération entre le programme de préqualification et la Direction générale des produits de santé et des aliments du Ministère canadien « Santé Canada ».

PUBLICATIONS ET INFORMATION

Le site sur la préqualification (<http://mednet3.who.int/prequal/>) a été régulièrement mis à jour en 2005. Les produits et laboratoires nationaux de contrôle de la qualité des médicaments récemment préqualifiés ont été postés sur le site, ainsi que les lignes directrices nouvelles ou révisées, les rapports d'inspection, les rapports d'évaluation et les matériels pédagogiques pour les ateliers.

En 2005, 11 rapports d'évaluation sur des produits spécifiques et 15 rapports d'inspection (tous types d'inspection) ont été postés sur le site. Plus de 10 autres rapports d'évaluation seront publiés début 2006 concernant d'autres produits préqualifiés en 2005.

Les trois articles ci-après ont également été publiés dans le cadre du programme. Les deux premiers décrivent les procédures et principes généraux de préqualification, tandis que le troisième donne un aperçu de la procédure actuelle de contrôle de la qualité des antirétroviraux.

1. 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, Tasevska I, Stahl M, Rabouhans ML, Rågo L. Ongoing monitoring of antiretroviral products as part of WHO's Prequalification Programme. *Journal of Generic Medicines*, 2006, 3(2): 96-105.

Lignes directrices

Trois versions révisées de lignes directrices ont été postées sur le site Web sur la préqualification :

- *Guidance on submission of documentation for prequalification of innovator finished pharmaceutical products (FPPs) used in the treatment of HIV/AIDS, malaria and tuberculosis and approved by drug regulatory authorities (DRAs) in the International Conference of Harmonization (ICH) region and associated countries, including among others the EU, Japan and USA.*
- *Guideline on submission of documentation for prequalification of multi-source (generic) finished pharmaceutical products (FPPs) used in the treatment of HIV/AIDS, malaria and tuberculosis.*
- *Note to applicants expressing interest for supplying artemisinin-containing drug products: bioequivalence, or efficacy and safety issues.*

OBJECTIFS DU MILLÉNAIRE POUR LE DÉVELOPPEMENT

Toutes les incidences sur la santé qui ont été décrites contribuent à atteindre les cibles suivantes fixées dans le cadre des objectifs du Millénaire pour le développement :

- **Cible 7** : d'ici 2015, avoir stoppé la propagation du VIH/SIDA et commencé à inverser la tendance actuelle ;
- **Cible 8** : d'ici 2015, avoir maîtrisé le paludisme et d'autres maladies, et avoir commencé à inverser la tendance actuelle ;
- **Cible 17** : en coopération avec l'industrie pharmaceutique, rendre les médicaments essentiels disponibles et abordables dans les pays en développement.

Les activités de préqualification de l'OMS sont déterminantes pour étendre l'accès aux médicaments prioritaires. Comme indiqué dans The Lancet : « ... la préqualification signifie que les médicaments les plus importants sont disponibles en toute sécurité là où on en a le plus besoin. »^a

photo © IYW Com/Jeane Lengui

^a *The Lancet*, 20 novembre 2004, 364 : 9448.

¹ Créé par le partenariat Halte à la tuberculose, ce dispositif offre des services d'approvisionnement et de financement aux demandeurs habilités et permet aux gouvernements et aux organisations non gouvernementales (ONG) d'élargir la couverture des médicaments antituberculeux au niveau mondial et d'en améliorer la qualité, par l'achat de produits de qualité.

² International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Conférence internationale sur l'harmonisation des normes techniques pour l'homologation des produits pharmaceutiques destinés à l'homme).

³ Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est une partie importante de l'information qui doit être soumise à l'organisme de réglementation avant qu'il puisse homologuer un produit. Il sert également de base pour fournir des informations sur le produit aux prestataires de soins de santé et aux patients. (Sous forme, par exemple, de brochure devant accompagner chaque produit pharmaceutique.)

⁴ On utilise un produit de référence pour tester la qualité à la fois des produits innovants et des produits génériques équivalents, et pour s'assurer que les deux substances étudiées sont identiques du point de vue chimique.

⁵ L'OTECI est une organisation non gouvernementale française. Elle permet à des spécialistes à la retraite de mettre leurs compétences au service de programmes de développement dans différents secteurs, notamment sanitaire, agricole et textile.

⁶ Bonnes pratiques cliniques.

De nouvelles lignes directrices ont également été postées sur le site :

- *Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products*. Ces lignes directrices ont été adoptées par le Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques, à sa trente-neuvième réunion, et ont été publiées en tant qu'annexe 5 du rapport N° 929 de la Série de Rapports techniques de l'OMS (2005).
- *Additional guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies*. Ces lignes directrices ont été adoptées par le Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques, à sa quarantième réunion, et ont été publiées en tant qu'annexe 9 du rapport N° 937 de la Série de Rapports techniques de l'OMS (2006).
- *Guidance on variations to a prequalified dossier*.
- *Note to applicants on the choice of comparator products for the Prequalification Programme*.

Plusieurs lignes directrices ont été traduites en français :

- *Règles de bonne pratique applicables par les laboratoires nationaux de contrôle pharmaceutique*.
- *Directives relatives à l'établissement d'un dossier d'information sur les laboratoires*.
- *Procédure d'évaluation de l'acceptabilité de principe des laboratoires de contrôle de la qualité à l'usage des agences des Nations Unies*.

Plusieurs appels à manifestation d'intérêt ont été postés sur le site Web du programme de préqualification :

- 6^e appel à manifestation d'intérêt : VIH et maladies associées – octobre 2005.
- 6^e appel à manifestation d'intérêt : Antituberculeux – mai 2005.
- 4^e appel à manifestation d'intérêt : Antipaludéens à base d'artémisinine – mai 2005.

GESTION DES DONNÉES

Une base de données a été créée en 2005 pour répertorier les dossiers et suivre la procédure d'évaluation ainsi que les inspections, etc. Elle regroupe également l'ensemble de la correspondance avec les fabricants, ainsi que les rapports d'évaluation et d'inspection.