

Programme OMS de Pré-qualification

VIH/SIDA Tuberculose Malaria

Rencontres d'été de ReMed

Paris, 20 Juillet 2006

Olivier Gross
Organisation Mondiale de la Santé / World Health Organization



Les objectifs de la pré-qualification

Permettre aux pays en voies de développement l'accès à des médicaments essentiels efficaces et de qualité.

En proposer 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.

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



Les objectifs de la pré-qualification

- Assurer 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.
- Développer 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.



Organisation de la préqualification

Rôle de l'OMS : Gestion et organisation du projet pour le compte des Nations Unies. Support technique et scientifique. Garant des normes et standards internationaux utilisés pour l'évaluation, l'inspection et le contrôle ainsi que pour la conduite du programme. (Publication de guide , formation)

Partenaires : UNICEF, FNUAP, ONUSIDA, avec le support de la Banque Mondiale.

Acteurs : majoritairement, les évaluateurs et inspecteurs et laboratoires de contrôle des autorités compétentes des pays membres de l'ICH.



Les étapes de la procédure de pré-qualification

1. Invitation à l'expression d'intérêt du fournisseur éventuel pour une participation volontaire au programme.
2. Notes explicatives et site Internet sur la façon de préparer et de présenter un dossier soumis au programme de pré-qualification.
3. Réception du dossier à Copenhague et du SMF à Genève.
4. Contrôle de l'acceptabilité du dossier, partie "Qualité" et partie "Efficacité " , et des échantillons soumis.
5. Évaluation du dossier, rédaction du rapport.
6. Évaluation des informations complémentaires si nécessaire.



Les étapes de la procédure de pré-qualification

1. Inspection du ou des sites de fabrication et re-inspections si nécessaire.
2. Inspection des sites d'étude clinique de bioéquivalence.
3. Programmes de contrôle de la qualité.
4. Conclusion et inclusion dans la liste ou annulation.
5. Prise en compte des variations et surveillance du marché.
6. Nouvelle pré-qualification après 3 ans.



Constitution du dossier de prequalification

Produits princeps :

Rapport d'évaluation, Certificat type OMS, Certificat de lot.

Produits 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.



Les pays participants à l'évaluation et l'inspection

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.



Evaluation des dossiers

Des évaluateurs des autorités nationales chargées de la santé des pays membres de l'OMS.

8 à 12 évaluateurs se réunissent une semaine tous les deux mois au centre de distribution de l'UNICEF à Copenhague et les dossiers sont évalués de façon collégiales 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

Evaluations

9 sessions d'une semaine

- 58 nouveaux dossiers produits VIH/SIDA (343)

22 produits pre-qualifiés en 2005, 69 dossiers actifs à ce jour

- 4 nouveaux dossiers produits Malaria (49)

3 produits pre-qualifiés en 2005, 20 dossiers actifs

- 12 nouveaux dossiers produits Tuberculose (164)

0 produits pre-qualifiés, 36 dossiers actifs



Principaux défauts des dossiers

Principe actif : le fabricant n'est pas connu, la synthèse n'est pas décrite, les spécifications ne sont pas appropriées , les méthodes de contrôle ne sont pas validées, les études de stabilité non effectuées.

Produit fini : la formulation et le procédé de fabrication sont insuffisamment décrit ou contradictoires, la validation du procédé manque, les études de stabilité ne sont pas utilisables.

Les études de bio-équivalence sont inacceptables à cause des défauts de méthodologie et du mauvais choix du produit de comparaison.



Organisation des inspections

1) Inspection de la fabrication d'un produit fini ou d'un principe actif.

Conformité au BPF, selon les guides OMS, ICH, EU

Conformité au dossier soumis et évalué, revue de dossiers de lots, des études de stabilité, de spécifications, de méthodes analytiques.

Équipe d'inspecteurs, membre d'un pays adhérent au PICS et un représentant de l'OMS, accompagné par l'inspecteur des autorités nationales, locales.



Organisation des inspections

2) Inspection des bonnes pratiques cliniques et de laboratoire

Conformité au bonnes pratiques cliniques et de laboratoire des centres de recherches cliniques effectuant des études de bio-équivalence.

Inspection spécifique à l'étude et au site, vérification des aspects éthiques, des données analytiques comprenant la vérification des documents sources et des données brutes, les méthodes, les contrôles, la validation des méthodes, les calculs.



Bilan 2005

Inspections

52 inspections ont été menées.

- 20 inspections de fabricants de produits finis
- 10 inspections de fabricants de principes actifs
- 14 inspections of centre de recherches clinique (études de bioequivalence)
- 8 inspections laboratoires de contrôles en Afrique.(programme spécifique)



Principaux écarts relevés pendant les inspections

De nombreux sites de fabrication ne produisent pas conformément au principes de bonnes pratiques de fabrication.

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

Etude de bioequivalence non documentées ou falsifiées



Vigilance des produits pré-qualifiés

Programme de contrôle qualité des produits pré-qualifiés

Inspections de routine et inspections pour le contrôle des variations introduites (produits et sites de fabrication)

Surveillance sur le terrain et re-qualification tous les 3 ans

La résolution de l'Assemblée Mondiale de la Santé WHA 57.14 de Mai 2004 demande que le programme soit plus de transparent, grâce, notamment à la publication de rapports publics d'évaluation (WHOPAR) et d'inspection (WHOPIR). Auto-vigilance.



Constat après 5 ans de fonctionnement

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

Le 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.



Constat après 5 ans de fonctionnement

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 soi 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 anti-rétroviraux et à multiplier à l'avenir les inspections de routine de ces essais cliniques. (stabilités)

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



Les perspectives du programme

- Publication régulière des listes mises à jour, élargissement des listes à des résultats partiels (GMP, GCP) ainsi que 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),
- Développer la coopérations avec les Agences d'enregistrement comme l'EMA (article 58, opinion scientifique), la FDA (PEPFAR) et Santé Canada pour économiser les moyens.



Les perspectives du programme

Elargir le programme aux médicaments de la reproduction et aux DM de diagnostic in vitro (VIH/SIDA).

Assurer le suivi de la qualité des médicament "pre-qualifiés" par des programmes de prélèvements et de contrôle 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.



Les perspectives du programme

Grâce à de nouveaux moyens, ajouter à la pré-qualification l'aide technique nécessaire pour permettre aux fabricants de répondre aux nouvelles exigences en organisant une assistance personnalisées :

- Aide à la constitution du dossier
- Aide à la rédaction du protocole de l'étude de bioéquivalence
- Inspection d'état des lieux
- Aide technique spécifique suite à une inspection
- Formation aux "règles du jeu"

Groupe d'experts et de consultants distincts des évaluateurs et inspecteurs "pre-qualifiant".



Essential Medicines and Policy Department (EDM)

Prequalification Project

[Home](#) | [Medicines web](#) | [QSM](#) | [Site index](#) | [Topics A-Z](#)


[Search](#)

- [Press releases and media](#)
- [Information in the Prequalification Project](#)
- [Listing products from the lists](#)
- [HIV/AIDS medicines](#)
- [Tuberculosis medicines](#)
- [Malaria medicines](#)
- [Product dossiers](#)
- [Drug combinations \(FDCs\)](#)
- [Guidance for CROs \(Clinical Equivalence studies\)](#)
- [Inspections](#)
- [Public Assessment Reports \(PAR\)](#)

Welcome to the web site of the Prequalification project managed by the World Health Organization (WHO)

- [General information](#)
- [Key facts on Prequalification](#)
- [Steps on how to be prequalified](#)

Follow the quick links below for general information on the prequalification of products and manufacturers, focusing on HIV/AIDS, Tuberculosis and Malaria.



PREQUALIFYING PRIORITY MEDICINES
Ensuring the quality, safety and efficacy of HIV/AIDS, Tuberculosis and malaria medicines and diagnostics.
A United Nations project managed by the World Health Organization