

Programme OMS de Pré-qualification

VIH/SIDA Tuberculose Malaria

Table ronde ReMed
Mieux s'engager dans la lutte contre le sida, le paludisme et la tuberculose
Paris, 15 novembre 2005

Division Gross
Organisation Mondiale de la Santé / World Health Organization



Le programme de pré-qualification des Nations Unies est un plan d'action visant à élargir l'accès aux médicaments des personnes atteintes par le VIH/SIDA, la tuberculose ou le paludisme et d'assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité de ces médicaments dans toute la chaîne de fabrication et de distribution.



Les objectifs de la pré-qualification

- 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.
- Apporter l'assurance que des normes de qualité internationales ont été appliquées à toutes les étapes de la pré-qualification.
- Accélérer l'accès à des médicaments de qualité.



Les objectifs de la pré-qualification

- Assurer le suivi permanent des produits et des fabricants et leur re-qualification périodique ainsi que 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.

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.



7

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.



8

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.



9

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.



10

Organisation des inspections

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.



11

Organisation des inspections

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.



12

Principaux écarts relevés pendant les inspections

De nombreux sites de fabrication ne produisent pas conformément aux 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



13

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.



14

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)

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).



15

Constat après 5 ans de fonctionnement

A ce jour, seulement 96 anti-rétroviraux, 8 anti-tuberculeux et 2 anti-paludéens ont été pré-qualifiés (dont certains princeps) sur un total d'environ 500 dossiers soumis depuis le début du programme en 2001.

Le programme a besoin de se développer pour tenir compte du nombre croissant de dossiers, des variations, des re-qualifications et pour développer l'assistance aux fabricants et la formation des autorités nationales d'enregistrement dans les pays en voie de développement.



16

Constat après 5 ans de fonctionnement

La majorité des produits fabriqués, distribués et administrés ne répondent pas aux standards internationaux de qualité, efficacité et sécurité. Il existe des différences notables selon les 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.

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



17

Les perspectives du programme

Publication régulière des listes mises à jour, élargissement des listes à des résultats partiels (GMP, GCP).

Accroître la transparence du programme et augmenter la publication des informations techniques des produits pré-qualifiés (WHOPAR, WHOPIR) r

Développer la coopération avec les Agences d'enregistrement comme l'EMA (article 58) et la FDA (PEPFAR) pour économiser les moyens.



18

Les perspectives du programme

Elargir le programme aux médicaments de la reproduction.

Assurer le suivi de la qualité 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 inspection des dossiers et accroître les capacités des autorités nationales de réglementation en matière d'évaluation et d'inspection.

