

**Retrait de produits antirétroviraux de la liste OMS des médicaments
présélectionnés**
**Informations et recommandations à l'adresse des autorités de réglementation, des
programmes nationaux de lutte contre le SIDA, des médecins et des patients**

1^{er} septembre 2004

Département Médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques;
Département VIH/SIDA

L'OMS continue de recevoir de nombreuses questions au sujet du récent retrait de cinq médicaments de sa liste de produits présélectionnés. Vu l'importance de ces médicaments pour les patients et pour les initiatives internationales visant à étendre le traitement, l'OMS expose ici les raisons de sa décision avec plus de clarté et donne des conseils aux autorités de réglementation, aux programmes nationaux de lutte contre le SIDA, aux prescripteurs et aux patients sur la conduite à tenir au niveau des pays.

EXPOSE DES FAITS

Dans le cadre du contrôle continu des médicaments présélectionnés, l'OMS a effectué en mai et en juillet 2004 plusieurs inspections des organisations de recherche (ci-après dénommées "CRO") ou des laboratoires avec lesquels les fabricants avaient passé contrat pour qu'ils fassent, conformément aux exigences de l'OMS, des essais de bioéquivalence des médicaments présentés aux fins de présélection. Les essais de bioéquivalence sont des essais cliniques effectués sur des volontaires en bonne santé pour déterminer si la concentration sanguine d'un médicament générique est équivalente à celle du produit original. Au départ, les données (résultats) présentées à l'OMS par les fabricants attestaient la bioéquivalence des produits.

Les inspections ont permis d'établir qu'une CRO procédait à ces études en respectant les recommandations internationales relatives aux bonnes pratiques cliniques et aux bonnes pratiques de laboratoire, mais que deux autres ne s'y conformaient pas, vu le manque de cohérence entre les premiers résultats présentés par les CRO et ceux soumis à l'OMS par les fabricants.

1. Confirmation de la bioéquivalence de deux médicaments contre le SIDA

Il a été constaté que la CRO qui avait procédé à des études de bioéquivalence d'un comprimé à dose fixe associant trois substances (deux concentrations différentes) respectait les pratiques. Il est donc prouvé que ces deux produits (l'un présélectionné en décembre 2003 et l'autre au moment de l'inspection) sont bioéquivalents et ils peuvent être utilisés en remplacement de deux des médicaments récemment retirés de la liste. Il s'agit des produits suivants :

- lamivudine, 150 mg, plus stavudine, 40 mg, plus névirapine, 200 mg, comprimés (Cipla), *déjà sur la liste* ;
- lamivudine, 150 mg, plus stavudine, 30 mg, plus névirapine, 200 mg, comprimés (Cipla), *ajout récent*.

2. Cinq médicaments contre le VIH/SIDA ont été retirés de la liste faute de preuve de leur bioéquivalence

L'OMS a estimé que, pour cinq médicaments, les comptes rendus d'études de bioéquivalence présentés par les fabricants n'étaient plus recevables. La preuve de la bioéquivalence étant une condition de présélection et vu l'importance des entorses faites aux pratiques par les CRO en cause, deux des produits concernés ont été retirés de la liste le 27 mai et trois autres le 4 août, à savoir :

- Lamivudine, 150 mg, plus stavudine, 30 mg, plus névirapine, 200 mg, comprimés (Ranbaxy Laboratories Ltd, Dewas (Inde), plaquette de 10 ou boîte de 60)
- Lamivudine, 150 mg, plus stavudine, 40 mg, plus névirapine, 200 mg, comprimés (Ranbaxy Laboratories Ltd, Dewas (Inde), plaquette de 10 ou boîte de 60)
- Lamivudine, 150 mg, plus zidovudine, 300 mg, comprimés (Ranbaxy Laboratories Ltd, Dewas (Inde), plaquette thermoformée de 60 ou de 100)
- Lamivudine, 150 mg, comprimés (CIPLA Ltd, Kurkumbh (Inde), plaquette thermoformée de 10)
- Lamivudine, 150 mg, plus zidovudine, 300 mg, comprimés (CIPLA Ltd, Vikhroli (Inde), plaquette thermoformée de 10)

QUE SIGNIFIE LE RETRAIT DE CES CINQ MEDICAMENTS ?

L'OMS n'est pas une autorité supranationale de réglementation. Les médicaments qui figurent sur sa liste de produits présélectionnés ont été évalués et approuvés en vue de leur achat par les organisations du système des Nations Unies. Cette liste est sans valeur juridique au niveau national. Dans les pays, c'est à l'autorité nationale de réglementation pharmaceutique qu'il revient d'autoriser la commercialisation et l'utilisation des médicaments dans le cadre des programmes de santé publique. Les critères de présélection appliqués par l'OMS sont plus stricts que ceux sur lesquels se basent de nombreux pays. Tous les pays n'exigent pas, par exemple, des études de bioéquivalence *in vivo* (essais cliniques d'ampleur restreinte effectués sur des volontaires en bonne santé) pour les médicaments génériques, pas plus qu'ils n'ont d'exigences strictes concernant la qualité des principes actifs.

Pour décider de la conduite à tenir, les autorités nationales, les programmes, les prescripteurs et les patients doivent prendre en compte des considérations suivantes :

- **Ces produits ne sont pas nécessairement bioéquivalents ;**
- **L'interruption du traitement antirétroviral présente un risque grave pour les patients et peut avoir des conséquences néfastes pour la santé publique.**

INCIDENCES CONCRETES POUR LES AUTORITES NATIONALES DE REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE

Explication supplémentaire

Les cinq produits ont été retirés de la liste parce qu'en raison du non-respect des bonnes pratiques cliniques et des bonnes pratiques de laboratoire, la preuve de leur bioéquivalence n'a pu être faite. Ils présentent toutefois d'autres caractéristiques de qualité requises comme la pureté du principe actif, leur stabilité et leur fabrication conformément aux bonnes pratiques de fabrication dans une usine moderne.

Mesures recommandées

Les autorités nationales de réglementation pharmaceutique sont nombreuses à ne pas requérir de données de bioéquivalence pour autoriser la commercialisation de médicaments génériques. Si tel est le cas, rien ne justifie légalement le retrait de l'autorisation de mise sur le marché pour les cinq médicaments concernés. Les autorités nationales qui exigent des données de bioéquivalence pourront prendre une ou plusieurs des mesures suivantes :

- 1) Demander à l'OMS une copie confidentielle du ou des rapports d'inspection.
- 2) A titre de mesure d'urgence, lever temporairement l'obligation de preuve de la bioéquivalence pour ces produits et demander aux fabricants de présenter les données de nouvelles études de bioéquivalence dans un délai de quatre mois (passé ce délai, l'autorisation de mise sur le marché pourra être révoquée).
- 3) Ne pas distribuer les produits en stock tant que d'autres études de bioéquivalence n'auront pas fourni des données probantes.
- 4) Révoquer l'autorisation de mise sur le marché des produits visés.
- 5) Donner des informations et des conseils précis aux administrateurs de programme, aux prescripteurs et aux patients sur les moyens de faire face à la situation sans nuire aux objectifs des programmes thérapeutiques.

INCIDENCES CONCRETES POUR LES ADMINISTRATEURS DE PROGRAMME

Explication supplémentaire

Lorsque les autorités nationales de réglementation pharmaceutique n'exigent pas de données de bioéquivalence, rien n'oblige légalement à rappeler les produits ; même dans les pays où ces données sont exigées, les autorités peuvent décider (temporairement) de ne pas rappeler les produits (voir plus haut). Dans tous les cas, il faut trouver un juste équilibre entre les risques que présente l'utilisation de produits dont la bioéquivalence n'est pas prouvée et les risques pour les patients et pour la santé publique si l'on interrompt le traitement sans fournir de médicaments de remplacement.

D'une manière générale, la meilleure solution consiste à utiliser des antirétroviraux (ARV) analogues dont les fournisseurs ont été présélectionnés, à condition toutefois que cela soit possible (voir l'annexe 1). Il est déconseillé d'utiliser des ARV non présélectionnés car, outre que leur bioéquivalence n'est pas confirmée, l'OMS n'a pas vérifié certains aspects de leur qualité.

Mesures recommandées

- 1) Consulter l'autorité nationale de réglementation pharmaceutique afin de déterminer la conduite à tenir.
- 2) Elaborer et appliquer une stratégie de communication avec les prescripteurs et les patients.
- 3) Prendre les dispositions nécessaires pour utiliser d'autres produits présélectionnés (voir la liste à l'annexe 1). Selon la situation, il est recommandé d'agir de la manière suivante :
 - a) **Il était prévu d'acheter les médicaments retirés de la liste OMS des produits présélectionnés, mais ils n'ont pas encore été commandés.** A moins qu'ils ne soient réinscrits sur la liste, il faut commander à la place d'autres produits présélectionnés.
 - b) **Les médicaments retirés de la liste ont été commandés afin de poursuivre ou d'étendre les programmes de traitement.** S'ils n'ont pas encore été reçus, il convient de les refuser et de commander à la place d'autres produits présélectionnés. Si toutefois les fournisseurs des autres produits ne peuvent prendre commande immédiatement et si, en refusant les produits déjà commandés, on met les patients dans l'impossibilité de poursuivre ou de commencer leur traitement, l'absence de traitement présente pour eux plus de risques que la prise de médicaments dont la bioéquivalence n'est pas attestée mais qui avaient été présélectionnés. Il est alors justifié d'accepter et d'utiliser les produits retirés de la liste. Par la suite, on ne commandera que des produits présélectionnés.

INCIDENCES CONCRETES POUR LES PRESCRIPTEURS ET LES PATIENTS

En principe, les patients doivent arrêter de prendre les médicaments retirés de la liste et prendre à la place d'autres produits présélectionnés (voir l'annexe 1). Mais comme il sera souvent difficile d'obtenir immédiatement d'autres produits présélectionnés, il leur est recommandé de continuer à utiliser les médicaments retirés de la liste, car ils courent plus de risques s'ils interrompent le traitement que s'ils prennent des médicaments dont la bioéquivalence n'est pas attestée mais qui avaient été présélectionnés. Il est déconseillé de recourir à des médicaments non présélectionnés car l'OMS ne peut garantir leur qualité.

Il faut informer les patients qu'il n'y a aucune raison de penser qu'il est dangereux de continuer à utiliser les médicaments retirés de la liste, et que l'interruption du traitement ou la prise d'ARV dont la qualité n'est pas garantie présentent pour eux beaucoup plus de risques.

PROCHAINES MESURES

Prochaines mesures des fabricants

Les fabricants ont indiqué qu'ils soumettront les produits en question à un autre laboratoire pour de nouvelles études de bioéquivalence. Si le laboratoire et les produits répondent aux exigences fixées, l'OMS réinscrira les médicaments sur la liste des produits présélectionnés dès que les études auront été effectuées.

Prochaines mesures de l'OMS

- L'OMS fournira aux autorités nationales de réglementation pharmaceutique, sur demande et sous pli confidentiel, les rapports d'inspection concernant les produits retirés de la liste.
- Aussitôt que les nouvelles données de bioéquivalence sur les produits retirés de la liste auront été reçues, l'OMS fera immédiatement procéder à une évaluation des données et à des inspections du site afin de réduire au maximum les délais administratifs de réintroduction éventuelle des produits.
- L'OMS fera parvenir à tous les fabricants de produits présélectionnés une lettre les priant de prendre toutes les mesures voulues pour que les données soumises à l'OMS soient exactes et complètes et de vérifier que les CRO ont respecté les normes appropriées.
- L'OMS procédera d'urgence à l'inspection de toutes les autres CRO qui ont effectué des études de bioéquivalence des produits présélectionnés, en commençant par les médicaments prioritaires.
- Pour les nouvelles demandes, l'OMS exigera comme condition de présélection l'inspection des CRO et des laboratoires pour vérifier qu'ils respectent les bonnes pratiques cliniques et les bonnes pratiques de laboratoire.
- L'OMS lancera également un programme d'inspection des fabricants de principes actifs (matières premières) en mettant l'accent d'abord sur les antirétroviraux.

QUESTIONS SOUVENT POSEES

Comment se peut-il que des produits par la suite retirés de la liste aient été présélectionnés ?

Jusqu'ici l'évaluation des données de bioéquivalence (fournies par le fabricant) faisait partie de la procédure type de présélection, ce qui n'était pas le cas de l'inspection périodique des CRO ayant procédé aux études de bioéquivalence, et cela conformément à la pratique courante de nombreuses autorités nationales de réglementation pharmaceutique. Le 1^{er} mai 2004 est entrée en vigueur la directive 2001/10/EC de la Commission européenne prévoyant que les pays doivent procéder à de telles inspections. L'OMS s'étant engagée à appliquer les normes les plus strictes, la directive de la Commission européenne est à l'origine des inspections des CRO qui procèdent à des études de bioéquivalence (concernant d'abord les produits contre les maladies prioritaires), ce qui a finalement conduit au retrait des cinq produits visés.

Quelles sont les conséquences pour les autres produits figurant sur la liste ?

Tous les produits figurant sur la liste ont été évalués au moyen : d'une appréciation des données issues des dossiers des produits concernant l'efficacité, l'innocuité, la qualité et la bioéquivalence ; d'une inspection des sites de fabrication pour vérifier le respect des

bonnes pratiques de fabrication ; et de tests effectués sur des échantillons de produits dans des laboratoires indépendants pour vérifier le respect des spécifications. Conformément à la directive européenne du 1^{er} mai 2004, on a désormais ajouté aux exigences les inspections visant à vérifier les bonnes pratiques cliniques et de laboratoire. Ainsi, une récente inspection à la CRO qui a effectué les études de bioéquivalence concernant l'association triple fabriquée par CIPLA à deux concentrations différentes a révélé que les bonnes pratiques cliniques et de laboratoire ont été suivies et que ces produits (l'un présélectionné en décembre 2003 et l'autre en août 2004) sont donc équivalents aux produits princeps.

De nombreuses autorités nationales de réglementation pharmaceutique rappellent périodiquement un produit homologué. Cela ne signifie pas que l'homologation initiale n'était pas justifiée mais simplement que le système de vérification est strict et que l'efficacité, l'innocuité et la qualité des produits homologués continuent à être contrôlées après l'homologation initiale.

Renseignements supplémentaires

On trouvera des avis de retrait de produits aux adresses suivantes :

<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr53/en/>

<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr53/en/>

http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2004/statement_aidsprequal/en/

http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2004/statement_aidsprequal/en/

On trouvera des renseignements supplémentaires sur le projet de présélection, ainsi qu'une liste complète des produits présélectionnés par l'OMS à l'adresse :

<http://mednet3.who.int/prequal/>

On trouvera des informations sur les prix auprès de l'OMS à l'adresse :

<http://www.who.int/medicines/organization/par/ipc/s&pScreen/S&Pscreen.pdf>

ainsi qu'auprès de MSF à l'adresse : <http://www.accessmed-msf.org/documents/untanglingtheweb6.pdf>

Pour plus de renseignements, s'adresser à :

Pour des questions techniques et de réglementation : André van Zyl, spécialiste scientifique, Tél. : +41 22 791 3598, portable : +41 79 4755527, mél. : vanzyla@who.int

Pour les questions cliniques et thérapeutiques : Jos Perriens, Directeur, Service SIDA : médicaments et moyens diagnostiques, Département VIH/SIDA, Tél. : +41 22 791 34456, portable : +41 79 2173422, mél. : perriensj@who.int

Pour les renseignements intéressant les médias : Daniela Bagozzi, Chargé de communication, Tél. : +41 22 791 14544, portable : +41 79 4755490, mél. : bagozzid@who.int

ANNEXE 1 :

MEDICAMENTS ET FOURNISSEURS PRESELECTIONNES

- Lamivudine, 150 mg, plus zidovudine, 300 mg, comprimés (GSK), plaquettes thermoformées de 60, flacons de 60

- Lamivudine, 150 mg, plus zidovudine, 300 mg, comprimés (Hetero), plaquettes thermoformées de 10, flacons de 60
- Lamivudine, 150 mg, plus stavudine, 40 mg, plus névirapine, 200 mg, comprimés (CIPLA), flacons de 60
- Lamivudine, 150 mg, plus stavudine, 30 mg, plus névirapine, 200 mg, comprimés (CIPLA), flacons de 60
- Lamivudine, 150 mg, comprimés, flacons de 60 (GSK); solution buvable, 10 mg/ml, (GSK), flacons de 240 ml
- Lamivudine, 150 mg, comprimés (Hetero), plaquettes thermoformées de 10, flacons de 60
- Lamivudine, 150 mg, comprimés (Strides), plaquettes thermoformées de 10, flacons de 60