Organisation mondiale de la Santé

CONSEIL EXÉCUTIF **EB137/9**
Cent trente-septième session **27 mars 2015**
Point 10 de l'ordre du jour provisoire

Rapport sur les réunions de comités d'experts et de groupes d'étude[1]

Rapport du Secrétariat

SPÉCIFICATIONS RELATIVES AUX PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES

Quarante-neuvième Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques
Genève, 13-17 octobre 2014[2]

1. Le Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques conseille le Directeur général dans le domaine de l'assurance de la qualité des médicaments. Il fournit des recommandations et des orientations d'experts indépendants pour veiller à ce que les médicaments répondent aux normes de qualité dans le monde entier. Ses avis sont élaborés sur la base d'un large processus de recherche d'un consensus et couvrent tous les domaines de l'assurance de la qualité des médicaments, depuis la phase de développement jusqu'à leur distribution aux patients.

Principales recommandations[3]

2. Dans le domaine du contrôle de la qualité, le Comité d'experts a adopté 17 spécifications nouvelles et révisées et textes généraux à inclure dans la *Pharmacopée internationale*. De plus, il a reçu le rapport annuel du centre gardien des substances chimiques internationales de référence et a adopté 12 substances chimiques internationales de référence. Il a également adopté les procédures révisées pour la mise au point des spécifications à inclure dans la *Pharmacopée internationale* et sa section sur les produits radiopharmaceutiques.

3. Le Comité d'experts a donné un avis sur le rapport concernant la phase 5 du dispositif d'évaluation externe de l'assurance de la qualité. Il a appuyé l'élaboration d'un nouveau document sur les bonnes pratiques des pharmacopées, rédigé au cours de réunions internationales consécutives sur les pharmacopées dans le monde, organisées par l'OMS et accueillies par les organismes responsables des pharmacopées dans les États Membres, et qui vise la convergence des normes des pharmacopées.

---

[1] Le Règlement applicable aux tableaux et comités d'experts prévoit que le Directeur général soumet au Conseil exécutif un rapport relatif aux réunions de comités d'experts où il énonce ses observations sur les incidences des rapports des comités d'experts et ses recommandations quant aux mesures à prendre en conséquence.

[2] OMS, Série de rapports techniques, N° 992, 2015.

[3] On trouvera les recommandations détaillées dans chacune des sections concernées et elles sont récapitulées au chapitre 15 du rapport.

4. La validation des procédés non stériles incluse dans les lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication relatives à la validation a été révisée et les indications générales nouvellement élaborées à l'intention des inspecteurs sur les études du « temps de retenue » ont été adoptées ; il s'agit des premières orientations en la matière.

5. Le Comité d'experts a approuvé 16 suppléments techniques généraux pour compléter les indications modèles existantes pour la conservation et le transport des produits pharmaceutiques thermosensibles et à durée de vie critique. De plus, les recommandations sur les exigences de qualité quand l'artémisinine dérivée des plantes est utilisée comme matière première dans la production de principes pharmaceutiques actifs contre le paludisme ont été révisées sur la base de nouveaux aspects scientifiques et analytiques.

6. Le Comité d'experts a adopté une révision des lignes directrices sur les critères d'homologation des produits pharmaceutiques multisources (génériques) en vue d'établir leur interchangeabilité, ainsi qu'une version révisée des orientations générales sur la sélection des produits pharmaceutiques de comparaison pour l'évaluation de l'équivalence des produits multisources (génériques) interchangeables.

7. Une nouvelle ligne directrice, destinée aux autorités de réglementation nationales et régionales, sur les bonnes pratiques d'examen a été élaborée au moyen d'une collaboration interorganisations et a été adoptée par le Comité d'experts. C'est le premier ensemble d'orientations en la matière à l'échelle mondiale et elle comble une lacune importante identifiée lors de la Conférence internationale des autorités de réglementation pharmaceutique (Tallinn, 23-26 octobre 2012).

Importance pour les politiques de santé publique

8. L'élaboration et le maintien, par ce Comité d'experts, de normes écrites et physiques pour tester la qualité des médicaments, ainsi que d'un large éventail de lignes directrices, de bonnes pratiques et d'orientations réglementaires dans le domaine de l'assurance de la qualité des médicaments, sont une activité permanente depuis 1947. Les résultats et les recommandations sont conçus pour être utiles à tous les États Membres et plus spécialement aux autorités de réglementation nationales et régionales, aux organisations internationales, au Groupe de coordination pharmaceutique interorganisations et à d'autres entités du système des Nations Unies, ainsi qu'aux efforts d'harmonisation régionaux et interrégionaux. Ils sont les fondements d'initiatives importantes de santé publique telles que la préqualification et l'achat de médicaments de qualité par des organisations internationales, comme l'UNICEF, ou d'autres organismes internationaux d'importance majeure, comme le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme.

9. Le Comité d'experts répond aux besoins internationaux en matière d'assurance de la qualité des médicaments et des domaines réglementaires y relatifs, notamment pour ce qui est des aspects mondiaux, de la gestion du risque, des aspects concernant la qualité technique de l'évaluation réglementaire, des inspections, des analyses de laboratoire et de l'intégrité de la chaîne d'approvisionnement. Une grande partie des travaux a pour but d'augmenter la convergence dans ces domaines, ainsi que d'offrir et de faciliter des synergies efficientes entre les différentes autorités.

10. De nos jours, les délibérations du Comité d'experts couvrent l'ensemble du cycle de vie des médicaments, depuis la phase du développement jusqu'à leur distribution aux patients, où qu'ils puissent être. Le résultat recherché est de protéger les patients et de faciliter l'accès à des médicaments de qualité.

Incidences pour les programmes de l'organisation

11. Les résultats et recommandations du Comité d'experts ont de larges incidences à l'intérieur des groupes et entre eux, ainsi qu'au niveau des liens avec les bureaux régionaux, les bureaux des pays et les partenariats. Ils couvrent des sujets d'intérêt communs avec les Comités d'experts sur la standardisation biologique et sur la sélection et l'utilisation des médicaments essentiels. De plus, le Comité répond aux besoins en rapport avec les intérêts majeurs de la santé publique, tels qu'identifiés par d'autres programmes de l'OMS.

12. Les travaux du Comité d'experts permettent à l'OMS de remplir son mandat constitutionnel dans ce domaine et ont des incidences directes ou indirectes pour tous les programmes et bureaux de l'OMS s'occupant des médicaments ou donnant des conseils sur la qualité des médicaments. Le Comité d'experts sert tout particulièrement l'Équipe OMS de renforcement des systèmes de réglementation et l'Équipe de préqualification. Celle-ci ne pourrait pas fonctionner sans les lignes directrices, normes et spécifications adoptées par ce Comité. En retour du service rendu, des observations pratiques sont adressées au Comité d'experts au moment de l'application directe ou de l'utilisation des plus de 80 lignes directrices, 700 spécifications et 240 substances chimiques internationales de référence.

13. Sur la base des recommandations du Comité d'experts, l'OMS est en mesure de fournir des conseils scientifiques et techniques à tous ceux qui s'occupent du développement, de la production, du contrôle de la qualité des médicaments, des voies réglementaires, des inspections, de l'approvisionnement et des achats. L'OMS peut donner des outils aidant à garantir l'accès des patients à des médicaments de qualité, ce qui contribue à la couverture sanitaire universelle.

COMITÉ D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE

Soixante-cinquième rapport
Genève, 13-17 octobre 2014[1]

14. Le Comité d'experts de la standardisation biologique examine les faits nouveaux dans le domaine des substances biologiques utilisées en médecine humaine, qui incluent les vaccins, les produits biologiques à usage thérapeutique, les produits sanguins et les dispositifs de diagnostic *in vitro*. Il coordonne les activités conduisant à l'adoption de recommandations destinées à garantir leur qualité, leur innocuité et leur efficacité, ainsi qu'à l'établissement de substances internationales de référence.

Principales recommandations

15. L'emploi de substances internationales de référence pour qualifier l'activité des préparations biologiques utilisées à titre prophylactique ou thérapeutique, ou pour garantir la fiabilité du contrôle de la qualité ou des méthodes diagnostiques, permet la comparaison des données à travers le monde. À partir des résultats d'études collectives internationales menées dans les laboratoires, le Comité d'experts a établi 12 **normes internationales ou réactifs internationaux de référence** OMS nouveaux ou de remplacement. Ce sont les substances d'étalonnage primaires avec lesquelles les étalons régionaux ou nationaux sont comparés.[2]

[1] OMS, Série de rapports techniques, N° 993, 2015.

[2] Un catalogue actualisé des préparations biologiques internationales de référence de l'OMS est disponible à l'adresse : http://www.who.int/bloodproducts/catalogue/en/ (consulté le 23 mars 2015).

16. Le Comité a aussi adopté des normes écrites révisées pour la production et le contrôle **des vaccins antipoliomyélitiques inactivés.** De nouvelles lignes directrices pour **l'évaluation réglementaire du risque à la découverte d'un agent contaminant dans un vaccin commercialisé** et **des procédures et données requises pour les modifications apportées aux vaccins homologués** ont été adoptées.

17. Le Comité a approuvé les plans pour que l'OMS aide les pays à revenu faible ou intermédiaire à relever les normes de production et les inspections réglementaires concernant **les constituants du sang et le fractionnement du plasma.** Les plans comportent la conception d'un programme structuré de renforcement des capacités pour la qualification d'un établissement du sang, en parallèle avec l'élaboration et la promotion de normes nationales sur le sang et l'application de considérations en matière de supervision réglementaire. Les plans sont conformes à la résolution WHA63.12 (Disponibilité, innocuité et qualité des produits sanguins), traitant du besoin d'améliorer la supervision réglementaire et les systèmes d'assurance de la qualité dans les établissements du sang pour améliorer la disponibilité, la qualité et l'innocuité des produits sanguins dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Importance pour les politiques de santé publique

18. La standardisation des produits biologiques figure désormais en bonne place parmi les priorités des États Membres (résolution WHA67.21 « Accès aux produits biothérapeutiques, y compris aux produits biothérapeutiques similaires et garanties concernant leur qualité, leur innocuité et leur efficacité »). Ce texte reconnaît que les produits biothérapeutiques ont un impact positif sur les taux de morbidité et de mortalité, mais que l'accès à ces produits a été jusqu'à présent relativement limité, en particulier dans des pays ayant peu de ressources, mais aussi dans des pays ayant des moyens importants, car certains d'entre eux sont des médicaments très chers. Il est probable que la situation change à court et moyen termes, avec l'augmentation du nombre des pays fabriquant des produits biothérapeutiques. En outre, l'expiration des brevets et/ou de la protection des données pour certains produits biothérapeutiques princeps a marqué le début d'une ère des produits « similaires ». Le Comité a décidé d'entreprendre un examen de ses normes pour les produits biothérapeutiques, y compris les produits biothérapeutiques similaires et a, en outre, déterminé le besoin de définir le rôle du Comité d'experts dans le domaine des thérapies avancées, entre autres la thérapie cellulaire et génique.

19. Dans le cadre de l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite, les pays passeront du vaccin antipoliomyélitique oral au vaccin antipoliomyélitique inactivé afin d'éviter la réintroduction de la poliomyélite à cause de poliovirus circulants dérivés d'une souche vaccinale ou de la poliomyélite paralytique associée au vaccin. Plusieurs changements sont intervenus récemment dans la production et les essais du vaccin antipoliomyélitique inactivé, dont l'utilisation de virus de semence dérivant de poliovirus de la souche Sabin, et ont rendu nécessaire l'actualisation des orientations antérieures de l'OMS relatives à la réglementation. Les nouvelles orientations aideront les autorités de réglementation nationales à prendre leurs décisions sur l'homologation du vaccin antipoliomyélitique inactivé en appui à la politique prioritaire de la santé publique consistant à introduire l'administration d'au moins une dose de vaccin antipoliomyélitique inactivé dans les programmes nationaux de vaccination.

20. La découverte d'un agent de contamination dans un produit biologique médical est une source majeure de préoccupation pour les organismes réglementaires, les fabricants et les responsables de la santé publique. Les exemples les plus récents en sont la mise en évidence d'acide nucléique de circovirus porcin ou de circovirus infectieux dans des vaccins antirotavirus. Face à ces faits nouveaux et reconnaissant les progrès accomplis dans la détection des agents de contamination dans les produits biologiques médicaux, le Comité d'experts et la Conférence internationale des autorités de réglementation pharmaceutique (Singapour, 30 novembre-3 décembre 2010) ont recommandé à

l'OMS de prendre la tête des efforts pour donner des orientations générales aux États Membres sur ce problème. Les nouvelles orientations de l'OMS décrivent donc les principes scientifiques de l'évaluation du risque en cas de détection, dans un vaccin déjà homologué ou enregistré, d'un signal indiquant un agent de contamination ou un nouvel agent endogène potentiel.

21. Des modifications dans le procédé de fabrication d'un vaccin ou dans les informations sur l'étiquetage du produit doivent souvent être apportées après l'homologation d'un nouveau vaccin par des autorités nationales de réglementation. Ces modifications peuvent avoir divers motifs, comme le maintien de la production ordinaire du vaccin (par exemple la reconstitution des banques de cellules, des lots de semence et des étalons de référence), l'amélioration des caractéristiques de qualité du vaccin ou l'efficacité de la fabrication (par exemple des modifications du procédé, des équipements ou des installations de fabrication), ou encore la remise à jour des informations sur l'étiquetage du produit (par exemple pour ajouter une nouvelle indication et/ou pour améliorer la gestion du risque en ajoutant un avertissement, en limitant la population ciblée, en modifiant la posologie ou en ajoutant des informations sur l'administration concomitante avec d'autres vaccins ou médicaments). Si les autorités de réglementation ne gèrent pas de manière cohérente ces changements, il y a un risque de rupture de l'approvisionnement en vaccins de qualité pour les programmes de vaccination. Pour répondre à ce besoin, la nouvelle norme de l'OMS fournit le premier guide jamais produit pour établir les normes nationales visant à réglementer les modifications apportées aux vaccins après leur homologation.

Incidences pour les programmes de l'Organisation

22. Le Comité d'experts formule des recommandations mises à jour sur la qualité, l'innocuité et l'activité des substances biologiques utilisées en médecine humaine et assure que les substances internationales de référence nécessaires soient disponibles. Ses activités permettent à l'OMS de remplir son mandat constitutionnel dans ce domaine. Les étalons et normes mondiaux définis par le Comité constituent, pour le programme de préqualification des vaccins, la base de l'évaluation de l'acceptabilité des vaccins achetés par l'OPS et d'autres institutions internationales, comme l'UNICEF.

23. Le Comité a décidé de constituer un sous-groupe de membres qui travailleront en étroite collaboration avec le Secrétariat pour répondre en temps utile au besoin de normes appuyant les nouvelles interventions contre la maladie à virus Ebola. Dans ce contexte, les recommandations du réseau OMS des responsables de la réglementation applicable au sang sur l'utilisation **du plasma ou de sérum de convalescent pour la riposte thérapeutique aux infections à filovirus** sont exposées dans une note de synthèse à ce sujet[1] et ont été approuvées par le Comité.

24. L'élaboration en temps utile de nouvelles substances de référence et normes de l'OMS est cruciale pour tirer parti des progrès scientifiques concernant de nouveaux produits biologiques. Parallèlement, la gestion active de l'inventaire existant des préparations de référence suppose un programme de travail soigneusement planifié pour remplacer les substances établies avant l'épuisement du stock de conteneurs comportant l'étalon. Au total, le Comité a approuvé huit nouveaux projets de préparations de référence pour permettre au programme de fixation des normes de l'OMS de continuer à fournir en temps utile les étalons adéquats.

= = =

[1] Considerations of the WHO Blood Regulators Network. Potential for use of convalescent plasma in management of Ebola (http://www.who.int/bloodproducts/brn/potential_use_convalescent_plasma_in_management_of_ebola-brn_considerations.pdf?ua=1, consulté le 11 mars 2015).