

ACCES POUR TOUS AUX MEDICAMENTS DE QUALITE

J.Y. VIDEAU

Med Trop 2002; **62** : 396-400

RESUME • Si la mise en place des politiques nationales de médicaments essentiels génériques et leur utilisation massive dans l'aide humanitaire rend accessible le médicament aux populations en difficulté, il convient d'apporter une grande rigueur dans la sélection de leur origine afin d'en garantir la qualité. Un médicament n'est pas une simple mixture d'ingrédients chimiques, c'est un équilibre très complexe avec de nombreuses possibilités d'interactions et pour être bénéfique au patient il exige une approche totalement professionnelle et responsable. Il est bien évident que dans le cas des médicaments anti-infectieux, un produit dont l'efficacité est réduite à cause d'une biodisponibilité insuffisante risquerait de favoriser des phénomènes de résistance ce qui peut devenir un problème de santé publique à l'échelon planétaire, particulièrement dramatique quand cela concerne le traitement de la tuberculose ou les anti-rétroviraux.

MOTS-CLES • Génériques - Principe actif - Qualité - Humanitaire - Médicaments essentiels.

ACCESS TO QUALITY MEDICATION

ABSTRACT • The implementation of essential drugs policies and widespread use of generic products in humanitarian programs has ensured access to medication for poverty-stricken populations. However rigorous drug selection according to origin is necessary to guarantee quality. A drug is more than a mixture of chemical components, it depends on a complex balance that can be affected by numerous factors. To be beneficial to the patient, a drug must be manufactured, purchased, distributed and administered in a strictly professional and responsible manner. An obvious danger for drugs such as antibiotics is that use of poor quality products producing insufficient bioavailability will promote development of microbial resistance. This could become a worldwide public health problem with particularly dramatic consequences for the treatment of tuberculosis and retroviruses.

Depuis la nuit des temps et quelles que soient ses origines et sa civilisation, l'être humain a recherché dans son environnement minéral, végétal ou animal des « remèdes » qu'il a utilisés pour essayer de pallier ses problèmes de santé. Les connaissances intuitives ou empiriques des propriétés de ces médicaments ont donné naissance à de véritables « pharmacopées » dans les civilisations égyptiennes, chinoises, grecques, arabes. Dans l'Egypte antique, par exemple, on connaissait les propriétés antalgiques de l'écorce de saule « ancêtre » de notre Aspirine ! De même l'usage comme antimalaïque depuis des siècles en Chine de préparations tirées d'une variété d'armoise permet aujourd'hui par l'utilisation de son principe actif l'artémisinine et de ses dérivés de mettre en place des traitements combinés efficaces là où les antipaludiques classiques commencent à présenter des phénomènes de résistance. Nul doute que des recherches approfondies sur les médecines traditionnelles des pays en développement, en particulier dans les zones climatiques extrêmes, devraient permettre d'enrichir l'arsenal thérapeu-

tique de l'ensemble de l'humanité. Cela a été le cas par exemple pour les curarisants découverts à partir des mélanges d'extraits de plantes utilisés par certaines tribus d'Amérique du sud pour paralyser le gibier à l'aide de flèches empoisonnées.

Le vingtième siècle, avec l'extraordinaire avancée des connaissances des sciences biologiques et pharmacologiques et des technologies de synthèse moléculaire, a vu le médicament devenir un véritable bistouri chimique puissant et spécifique mais nécessitant une grande rigueur professionnelle depuis sa conception et sa fabrication jusqu'à son utilisation par le patient. L'évolution du statut réglementaire du médicament s'est faite progressivement et quelques fois suite à des expériences douloureuses. Il y a à peine plus de soixante ans, aux Etats-Unis, 105 patients sont morts suite à l'ingestion d'un sirop de sulfamide contenant une substance jusqu'alors jamais utilisée comme excipient en pharmacie, le Diéthylène Glycol. A cette époque un médicament pouvait être commercialisé sans qu'il soit fait au préalable d'étude de toxicité. C'est suite à ce drame que fut signé le *Food, Drug and Cosmetic Act* chargeant la FDA (*Food and Drug Administration*), après étude d'un dossier remis par le fabricant, d'accorder ou de refuser la mise sur le marché américain d'un médicament (1).

• Travail de la Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique (CHMP) (J.Y.V. Pharmacien Responsable), Clermont-Ferrand.

• Correspondance : J.Y. VIDEAU, Centre Humanitaire Médico-Pharmaceutique, 4, voie militaire des Gravanches, 63100 Clermont-Ferrand, France • Fax : +33 (0) 4 73 98 24 80 • e-mail : jy.vidreau@chmp.org •

DES GARANTIES REGLEMENTAIRES

Selon les réglementations de la Communauté Européenne (CE), un médicament doit impérativement répondre aux trois critères suivants : SECURITE-EFFICACITE-QUALITE. Pour obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'un des territoires de la CE, le demandeur doit présenter un dossier qui apporte des expertises permettant de garantir ces trois critères. Ces dossiers sont soigneusement examinés par les experts des autorités de tutelle (AFSSAPS pour la France) qui accordent ou non l'AMM.

Dans les dossiers de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché :

- la Sécurité doit être démontrée dans les dossiers d'expertises toxicologiques, incluant pour les médicaments à usage prolongé des études de carcinogenèse et de tératogenèse. Les comptes-rendus d'expertises cliniques en apportant les informations sur les contre-indications et les effets secondaires donnent les limites d'utilisation du médicament ;

- l'Efficacité est démontrée par les expertises pharmacologiques et cliniques ;

- la Qualité est vérifiée par les dossiers d'expertise analytiques et le dossier de fabrication qui reprend en détail chacune de ses étapes depuis l'origine des matières premières, leurs spécificités et leur contrôle jusqu'au conditionnement final ainsi que des études de stabilité qui permettent de déterminer la durée de vie du produit. La Qualité est aussi garantie par les audits faits par les inspecteurs des Autorités des Affaires Réglementaires pour déterminer du respect des BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication).

Pour les médicaments génériques, copie légaux de médicaments innovants dont le brevet de propriété industrielle du Principe Actif est arrivé à échéance et qui ont la même composition qualitative et quantitative en principe actif et la même forme pharmaceutique, il est possible de faire une demande d'AMM à l'aide d'un dossier simplifié.

En effet, le principe actif étant bien connu, par référence détaillée à la littérature scientifique publiée, il est possible de montrer que le ou les composants de la spécialité pharmaceutique sont d'un usage médical bien établi et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité. Dans ce cas, le dossier de demande d'AMM sera dispensé de résultats d'essais pharmacologiques et toxicologiques ainsi que des résultats d'études cliniques.

Le dossier de fabrication et les dossiers d'expertise analytique assurent le critère qualité du médicament générique. Son efficacité sera garantie par des études de pharmacocinétique prouvant que les principes actifs du générique et du produit de référence sont libérés dans l'organisme selon le même « profil » (quantitatif en fonction du temps -études de bio-équivalence) (2).

Un générique possédant une autorisation de mise sur le marché sur l'un des territoires de la Communauté Européenne prouve ainsi qu'il répond aux trois critères essentiels pour un Médicament : sécurité, efficacité, qualité.

LES MEDICAMENTS ESSENTIELS

Concept et définition

Le concept de Médicaments Essentiels a été défini en 1975 par des experts de l'Organisation Mondiale de la Santé pour aider les pays en développement à s'y retrouver dans la panoplie thérapeutique complexe des pays industrialisés (actuellement il existe environ 8000 médicaments différents en France, plus de 15000 en Allemagne...). Selon l'OMS : « Les médicaments essentiels sont ceux qui satisfont aux besoins de la majorité de la population en matière de soins de santé ; ils doivent donc être disponibles à tout moment, en quantité suffisante et sous la forme pharmaceutique appropriée ». La première liste publiée en 1976 regroupait 256 molécules ! Cette liste régulièrement réévaluée à l'OMS par un comité d'experts et qui comprend aujourd'hui un peu plus de 400 médicaments (3) sert de base à l'élaboration des Listes Thérapeutiques Nationales en fonction des situations et des besoins spécifiques de chaque pays.

A partir d'une liste de médicaments essentiels on doit pouvoir régler la plupart (80 à 90 %) des problèmes de santé qui nécessitent un traitement médicamenteux pour une population dans des conditions normales. La sélection des médicaments essentiels a été faite à partir de molécules qui étaient en général très utilisées et donc bien connues tant sur le plan de leur efficacité que sur celui de leur sécurité. Leur utilisation pendant plusieurs années dans de nombreux pays, permet grâce aux informations transmises par les systèmes de pharmacovigilance d'en connaître parfaitement les limites d'utilisation ce qui offre la possibilité de les sélectionner en fonction du niveau de compétence des structures de soins.

Des médicaments génériques

Les brevets de propriété industrielle de leurs principes actifs étant souvent tombés à échéance, la plupart des médicaments essentiels sont disponibles sous forme de génériques ce qui les rend plus facilement accessibles financièrement aux populations défavorisées.

En effet les médicaments génériques (multisources selon les termes employés par l'OMS) (4) destinés à l'aide humanitaire ou aux pays en développement sont en général fabriqués par de petites structures aux frais généraux restreints, sans dépense de recherche ni de promotion avec des conditionnements simplifiés et qui bénéficient d'une économie d'échelle en travaillant par campagnes de fabrication en réponse aux appels d'offres. Le prix de revient industriel devient donc la principale composante du coût du médicament générique multisource avec une part de 50 à 65 % pour la matière première.

Le prix de revient des matières premières et plus particulièrement du principe actif peut varier de façon importante selon le coût de la main d'œuvre, les capacités de production et les quantités produites, la complexité des procédés de fabrication et le niveau de purification du produit.

Tableau I - Problèmes de qualité d'un médicament multisource.

Origine	Opération	Altération	Risques	Contrôle
Matières Premières : principe actif	Différentes voies de synthèse	Risque d'impuretés différentes : (précurseurs, catalyseurs, solvants...)	Toxicité Diminution de la stabilité	DMF ou CEP = Recherche chimique des impuretés spécifiques
	Procédés de purification, cristallisation	Modification des caractéristiques physiques (polymorphisme, habitus, granulométrie)	Solubilité différente = Risque de bio-disponibilité différente dans le produit fini	Cinétique de solubilité
Formulation galénique	Même forme galénique mais : différents excipients, conditions de fabrication différentes	Modification de la bio-disponibilité du principe actif	Altérations de l'efficacité	Bio-équivalence in vivo ou cinétique de dissolution sur produit fini
Conditions climatiques pays de destination	Transport, Stockage	Mauvaise stabilité Altération du principe actif Toxicité (produits de dégradation)	Perte de l'efficacité avec le temps = Diminution de la durée de vie	Etudes de stabilité Conditions Zones ICH

La présentation des génériques sous leur Dénomination Commune Internationale (DCI) en facilite la reconnaissance quelle que soit la langue du prescripteur ce qui simplifie grandement leur utilisation dans le cadre de l'aide humanitaire.

Accès pour tous aux médicaments de qualité... Les «MEG»

Les Médicaments Essentiels Génériques (MEG) sont effectivement les produits d'approvisionnement de base qu'il s'agit d'une aide humanitaire massive des populations en situation d'urgence ou de la mise en place de systèmes de recouvrement de coût au niveau des Centres de Santé Primaire selon les principes de l'Initiative de Bamako (5).

Si le médicament essentiel générique représente actuellement l'unique possibilité de rendre financièrement accessible le médicament aux populations des pays en développement, en aucun cas cet approvisionnement ne doit se faire au détriment de la qualité.

Dans les demandes d'autorisation de mise sur le marché, si le principe actif fait référence à la monographie d'une Pharmacopée, le demandeur doit apporter la preuve que le procédé de fabrication de la matière première qu'il utilise ne risque pas de générer des impuretés différentes de celles recherchées par les tests analytiques décrits dans la Pharmacopée : description des techniques de synthèse, DMF (Drug Master File) ou CEP (Certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne) (6).

Pour ces médicaments (MEG) et parce qu'ils sont très utilisés tout autour du monde, il est possible de trouver de multiples origines de principes actifs d'où la terminologie de « médicaments multisources » utilisée par l'OMS.

Les caractéristiques du Principe Actif...

Si les procédés de fabrication du principe actif sont différents de ceux qui ont servi de base à la pharmacopée de référence, on peut se trouver en présence d'impuretés : précurseurs, catalyseurs ou solvants, spécifiques de ces procédés différents. Ces impuretés différentes échappent à l'analyse de qualité puisqu'elles ne seront pas recherchées. En chimie analytique on ne peut trouver que ce que l'on cherche ! Or ces impuretés peuvent avoir une influence considérable sur l'innocuité, l'efficacité et la stabilité d'un médicament fabriqué avec un principe actif d'origine incertaine (Tableau I).

De plus, une même molécule préparée avec les mêmes techniques de synthèse peut présenter, pour des raisons souvent mal connues, des différences de cristallisation (polymorphisme) qui peuvent entraîner sur le produit fini des propriétés très différentes de celles recherchées (7, 8). C'est particulièrement le cas en ce qui concerne la solubilité ce qui peut déterminer des différences touchant la bio-disponibilité du principe actif. Un exemple bien connu de polymorphisme est montré par la molécule de carbone qui peut selon les conditions se cristalliser sous forme de graphite ou de diamant, deux substances dont il n'est pas besoin de démontrer les différences de propriétés !

Influence de la galénique

Le brevet de propriété industrielle d'un médicament porte en général sur son principe actif et non sur le mélange avec les excipients nécessaires à l'obtention du produit fini. Des excipients différents, des conditions de fabrication non identiques peuvent être responsables d'altération dans la libération du principe actif à partir d'un comprimé ou d'une capsule.

Selon la législation pharmaceutique, pour qu'un médicament générique soit reconnu comme essentiellement similaire à une spécialité déjà autorisée sur le marché, le produit proposé doit avoir fait l'objet, si nécessaire, d'une étude de bio-équivalence. L'identité, la qualité et le dosage d'un principe actif étant assurés pour un médicament sous forme sèche, comprimé ou capsule, il est primordial de montrer que ce principe actif est libéré dans l'organisme selon des vitesses de dissolution identiques à celles du médicament original (médicament princeps).

Etant la plupart du temps réservés à l'exportation les «MEGs» ne possèdent bien souvent pas d'autorisation de mise sur le marché du pays d'origine (absence de pathologie, conditionnement non adapté...) c'est donc à l'acheteur de s'entourer de toutes les garanties pour assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments achetés.

L'APPROVISIONNEMENT

Dans le cadre d'une mission humanitaire ou dans les structures de santé publique, l'approvisionnement en médicaments doit faire l'objet de procédures rigoureuses. La première étape étant bien évidemment de définir et d'évaluer les besoins. En fonction des caractéristiques de la population concernée (nombre, âge, pathologies, morbidité) des habitudes culturelles et des réglementations (listes thérapeutiques nationales) mais aussi des contraintes logistiques (conditions de stock age, délais d'approvisionnement) il sera possible de choisir les produits à commander et d'en déterminer les quantités.

Sélectionner ses fournisseurs

Il est possible de se fournir directement auprès des fabricants qui offrent l'avantage d'être les responsables directs de la qualité mais qui en l'absence de stock peuvent avoir des délais de livraison importants. Les grossistes possèdent en général des stocks des produits les plus courants mais la traçabilité de la qualité est quelques fois plus difficile à cerner. Certaines sociétés commerciales peuvent ainsi proposer pour le même médicament plusieurs niveaux de garantie de qualité à des prix souvent très différents !

Il existe aussi des grossistes à but non lucratif qui ne fournissent que des structures à but humanitaire ou des circuits non commerciaux dans des programmes de santé publique. De nombreux pays du tiers monde développent des politiques nationales de médicaments essentiels génériques et ont créé des centrales d'approvisionnement au niveau national. L'ACAME (association des centrales africaines

d'approvisionnement en médicaments essentiels génériques) fédère actuellement 18 pays africains qui possèdent, à des degrés divers de réalisation et de statuts, de telles centrales. Il est souhaitable, quand c'est réalisable, de soutenir de telles structures en s'approvisionnant à leur niveau.

Par souci d'économie, une mise en concurrence des fournisseurs est nécessaire, mais pour garantir la qualité des médicaments à commander, il est essentiel de préqualifier préalablement le couple produit/fournisseur. Les modalités optimales d'approvisionnement au «meilleur disant» tant sur le plan du coût que sur celui de la qualité du produit et du service, sont basées sur des appels d'offres restreints auprès de fournisseurs déjà connus et ayant apporté toutes les preuves de leur respect de l'art.

Les appels d'offres ouverts sont donc à proscrire totalement pour l'achat des médicaments. Même s'ils s'accompagnent d'un cahier des charges techniques très poussé, il sera impossible lors du dépouillement d'effectuer «sur papier» une comparaison équitable permettant de sélectionner le prix le plus bas et de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament.

Les structures d'approvisionnement en MEG doivent par contre toujours rester ouvertes à la préqualification de nouveaux couples produit/fournisseur pour permettre à qualité égale une meilleure mise en concurrence tant sur les prix que sur les délais.

Il est aussi possible en cas d'urgence pour éviter des ruptures de stock et pour de petites quantités de passer directement un marché de gré à gré avec un fournisseur pré-sélectionné.

Le faible prix des médicaments génériques rend proportionnellement plus conséquente l'influence du coût du transport et des différents frais afférents. Il est donc nécessaire de bien connaître les incoterms (9) de façon à utiliser le même vocabulaire que le fournisseur et savoir exactement qui prend en charge le coût du transport et jusqu'où, les frais de chargement, déchargement, assurances, douanes... Les conditions de règlement interviennent aussi dans le calcul d'un budget d'approvisionnement.

Schéma d'Assurance Qualité

Acteur de la santé publique, tout partenaire de la chaîne pharmaceutique d'accès au médicament doit être responsable de la qualité de sa prestation mais il doit aussi pratiquer les vérifications lui permettant de s'assurer de la qualité des produits qu'il reçoit.

Selon les procédures d'Assurance Qualité de la Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique (CHMP), la préqualification du couple «produit / fabricant» se fait selon le schéma suivant.

- Questionnaire d'évaluation générale accompagné d'un organigramme de fonctionnement, d'un descriptif du système d'assurance qualité et de libération des lots. Plan détaillé du site de fabrication.
- Identification des référentiels :
 - de la structure : autorisation d'ouverture, certificat de bonnes pratiques de fabrication (BPF), certifications ISO,

attestations d'inspections par d'autres structures officielles (FDA, OMS...);

- du produit : AMM ou autre enregistrement dans le pays d'origine, autorisations d'exportation, enregistrement dans le pays destinataire ;

- certifications des matières premières actives (Drug Master File ou Certification à la Pharmacopée Européenne);

- études de bioéquivalence ou études cinétiques de dissolution ;

- études de tolérance pour les préparations injectables ;

- études de stabilité dans les conditions climatiques (ICH) (10) de la zone de destination.

• Audit détaillé selon les BPF des sites de production.

Lors de cet audit, une vérification sera faite de la cohérence des réponses au questionnaire et de la fiabilité des procédures d'approvisionnement en matières premières du fabricant. Sauf problème spécifique, l'audit est renouvelé tous les trois ans.

• Signature d'un cahier des charges entre la CHMP et le fabricant.

• Un contrôle qualité est effectué au sein du laboratoire d'analyses physico-chimiques de la CHMP sur la première livraison de chaque nouveau produit. Un certificat d'analyse est exigé pour chaque lot reçu.

• Les performances des fournisseurs seront évaluées par une fiche signalétique comprenant différents critères d'appréciation (administratif, service, qualité via des contrôles sur prélèvements randomisés...).

En bref

Le marché des médicaments multisources est international et en matière de qualité le pire peut côtoyer le meilleur. Les besoins en médicaments des pays du tiers monde sont immenses ce qui entraîne une concurrence pas

toujours éclairée qui tire les prix vers le bas. Les médicaments essentiels génériques nécessitent des procédures d'approvisionnement rigoureuses qui garantissent une santé de qualité accessible à tous. Mais si «la santé n'a pas de prix» cette garantie de qualité a un coût et par contre, un médicament de mauvaise qualité sera toujours trop cher compte tenu du risque qu'il fait prendre au patient et à la santé publique ■

REFERENCES

- 1 - www.fda.gov/oc/history/historyoffda/section2.html
- 2 - ABELLI C, ANDRIOLLO O, MACHURON L *et Coll* - Equivalence pharmaceutique des médicaments essentiels génériques. *STP Pharma Pratiques* 2001 ; **11** : 89-101.
- 3 - www.who.int/medicines/organization/par/edl/infed111group.html
- 4 - Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) products. Regulatory Support Series, n° 5, WHO/DMP/RGS/98.5
- 5 - Contribution à l'Etude du recouvrement des coûts des médicaments dans le cadre d'une politique de santé dans les pays en développement. Compte Rendu d'un groupe de travail. *ReMed* 1992.
- 6 - ANDRIOLLO O, MACHURON JL, VIDEAU JY *et Coll* - Approvisionnement pour l'aide humanitaire ou les pays en développement : la qualité du médicament essentiel multisource. *STP Pharma Pratiques* 1997 ; **7** : 412-429.
- 7 - GIRON D - Influence de la qualité des matières premières sur la vitesse de dissolution et sur la biodisponibilité. *STP Pharma Pratiques* 1988 ; **4** : 330-340.
- 8 - BAUER M. -Le polymorphisme, son origine, ses caractéristiques, ses conséquences dans le domaine pharmaceutique. *STP Pharma Pratiques* 1999 ; **9** : 354-362.
- 9 - CHEVALIER D - La pratique de l'import. Foucher ed, Paris, 1995, 300 p.
- 10 - ICH Harmonized Tripartite Guideline, - International Conference of Harmonization of technical Requirements for the registration of Pharmaceuticals for Human Use.