

Guide d'Achat des Médicaments Antituberculeux

**Arnaud Trébuçq
Charles Rambert**

**Union Internationale Contre la Tuberculose
et les Maladies Respiratoires**

Guide d'Achat des Médicaments Antituberculeux

Arnaud Trébucq

Charles Rambert

avec la participation de Nadia AÏT-KHALED et Nils BILLO, (Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires), Carinne BRUNETON (ReMeD), Jean-Michel CAUDRON, Cécile MACÉ et Jacques PINEL (Médecins Sans Frontières), Fabienne JOUBERTON (Pharmaciens Sans Frontières), Corinne NABOULET (Consultante pour l'UICMR), Jean-Yves VIDEAU (Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique).

Remerciements

La publication et la diffusion de ce Guide ont été financées grâce à un appui du Ministère des Affaires étrangères de France.

Liste des abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de mise sur le marché
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CEP	Certificat de conformité à la pharmacopée européenne
DMF	Drug Master File
DOTS	Directly observed treatment - short course
E	Ethambutol
GAMA	Guide d'Achat des Médicaments Antituberculeux
GDF	Global Drug Facility
GLC	Green Light Committee
GMP	Good manufacturer practice
H	Isoniazide
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PIC	Pharmaceutical Inspection Convention
PNT	Programme National de lutte contre la Tuberculose
R	Rifampicine
ReMeD	Réseau Médicaments et Développement
S	Streptomycine
T	Thioacétazone
TDO	Traitement directement observé
UICTMR	Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires
Z	Pyrazinamide

N° d'ISBN : 2-914365-05-5

Préface

Au mois de mars 2000, les ministres de la Santé et des Finances des 21 pays les plus touchés par la tuberculose, réunis à Amsterdam, ont fait une déclaration appelant à une action mondiale pour arrêter cette épidémie meurtrière. Ils ont demandé qu'une action collective soit menée par tous leurs partenaires tant nationaux qu'internationaux pour surmonter les difficultés empêchant la maîtrise de la tuberculose. Parmi les priorités, ils ont insisté sur le besoin d'améliorer le financement, les procédures d'achat et la distribution des médicaments anti-tuberculeux aux malades.

Depuis des dizaines d'années, l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (UICTMR) est en première ligne pour aider les pays à faibles ou moyens revenus à planifier, à s'approvisionner, à surveiller et à évaluer les programmes contre la tuberculose intégrés dans les services de soins de santé primaires.

La stratégie de l'UICTMR, actuellement connue sous le nom de DOTS, reconnaît qu'un approvisionnement efficient en médicaments antituberculeux est un élément fondamental de cette stratégie. L'UICTMR a également été le leader avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et ses membres constituants pour démontrer qu'un mauvais approvisionnement et une mauvaise utilisation des médicaments antituberculeux favorisaient l'émergence et la diffusion de souches bacillaires résistantes, une menace majeure quant à la possibilité de maîtriser la tuberculose au cours de cette génération ou de la prochaine. Les autres partenaires d'organisations non gouvernementales qui ont collaboré à la rédaction de ce guide ont joué des rôles-clés pour favoriser l'accès à un programme de lutte contre la tuberculose et aux médicaments dans des parties du monde comptant pour les plus pauvres et abritant les populations les plus vulnérables.

Ce guide précis correspond pour les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose, pour les programmes de médicaments essentiels, pour les centrales d'achat de médicaments et leurs partenaires à un besoin; il est un outil supplémentaire bienvenu pour permettre l'amélioration de l'approvisionnement en médicaments essentiels dans les pays à faibles ou moyens revenus. Aujourd'hui, le défi principal pour la plupart des pays n'est pas de lancer ou non un programme DOTS, mais d'en augmenter rapidement la couverture tout en améliorant sa qualité et son impact. Acheter de bons produits efficaces est une condition préalable à l'extension des programmes. Appliquer correctement les principes d'approvisionnement est particulièrement important pour maîtriser la tuberculose, même dans le contexte des autres actions primaires sur la santé. Des erreurs

dans l'appréciation des quantités à commander, dans la standardisation des régimes thérapeutiques, dans la qualité des produits achetés, dans les dates de commandes et de livraison peuvent avoir des répercussions dangereuses pour les malades et les communautés dans lesquelles ils vivent.

Deux fois au cours des dernières 10 années, j'ai été impliquée avec l'OMS dans des évaluations de Programmes nationaux de lutte contre la tuberculose destinées à documenter les ressources, les compétences et les résultats des approvisionnements en médicaments. Tandis que le financement, les ressources et l'efficacité de l'approvisionnement semblent globalement en progrès, chaque année beaucoup de pays font toujours face à de grands défis et incertitudes dans leurs processus de planification et de commande. Les besoins en planification et en circulation d'informations sont de plus en plus grands avec la rapide ré-émergence de la tuberculose liée à l'épidémie de VIH/SIDA et/ou aux crises sociales et économiques. De nouveaux efforts mondiaux sont nécessaires afin de mobiliser des ressources pour les médicaments et le fonctionnement des programmes nationaux. Le partenariat de l'Initiative Halte à la Tuberculose, la Global TB Drug Facility, le Comité Green Light de l'OMS pour l'achat de médicaments pour les cas multi-résistants, représentent des avancées importantes. Cependant, au cœur de ces initiatives, on doit trouver les efforts des pays sévèrement touchés eux-mêmes pour améliorer leur capacité et leur efficacité en matière d'achat de médicaments essentiels pour la santé publique. Un outil tel que ce guide, aidera à réaliser ces efforts.

*Diana E.C. Weil
Spécialiste en Santé Publique
Détachée par l'OMS
Branche Santé, Nutrition et Population
Banque Mondiale
Washington, DC, USA*

Sommaire

Introduction

A. Quelles sont les particularités de l’approvisionnement en médicaments antituberculeux?	9
1. Pourquoi le traitement doit-il être donné gratuitement ?	
2. Qui sait ce qu’il faut acheter ?	
3. Qui doit acheter les médicaments antituberculeux ? <i>Cas particulier de la Centrale d’achats des médicaments génériques</i>	
4. Quelles sont les difficultés rencontrées pour acheter au meilleur prix et en temps voulu des médicaments de qualité sur le marché international ?	
B. Comment choisir les médicaments?	13
1. De quels médicaments s’agit-il ?	
2. Quels sont les régimes thérapeutiques recommandés ?	
3. Quelles sont les spécifications techniques particulières à vérifier ? <i>3.1. Interprétation des études de bioéquivalence de la rifampicine</i> <i>3.2. Suivi de la qualité des combinaisons médicamenteuses</i>	
4. Quels sont les médicaments de deuxième ligne ?	
C. Quelle quantité commander, quels délais escompter?	17
D. Quelles sont les règles à respecter pour acheter des médicaments?	20
1. Quel type de procédure peut-on utiliser ?	
2. Quels sont les différents certificats et éléments qui permettent de s’assurer de la qualité des médicaments ? <i>2.1. Termes utilisés</i> <i>2.2. L’enregistrement</i>	
3. Le fabricant est-il crédible ?	
4. Quels sont les autres éléments à surveiller ?	
E. Comment, d’un point de vue pratique, réaliser l’appel d’offres pour les antituberculeux ?	28

F	Comment évaluer l'appel d'offres?	31
	1. Sommaire des points clés d'un appel d'offres	
	2. Grille d'évaluation	
	3. Résultats d'un appel d'offres	
Annexe 1	Questionnaire technique destiné aux fournisseurs.....	35
Annexe 2	Questionnaire technique pour les produits.....	44
Annexe 3	Modèle de liste des conditions à remplir en vue de l'enregistrement d'un médicament	49
Annexe 4	Modèle de certificat OMS applicable à tout produit pharmaceutique circulant dans le commerce international (OMS 1996, 34 ^e rapport, n° 863)	50
Annexe 5	Conditions d'achats à la « Global drug facility ».....	53
Annexe 6	Conditions pour obtenir des médicaments de seconde ligne avec le soutien du « Green light committee »	54
	Pour en savoir plus, références	55
	Index des mots-clés	56

Introduction

La tuberculose ne peut être maîtrisée que dans le cadre d'un Programme National de lutte contre la Tuberculose (PNT). Un tel programme doit être intégré au système général de santé de chaque pays. Sa première priorité est le traitement et la guérison des patients tuberculeux et en particulier de ceux qui transmettent l'infection par les bacilles responsables (1).

Le traitement de la tuberculose repose sur la chimiothérapie. C'est aussi l'un des moyens les plus efficaces pour prévenir la dissémination des bacilles tuberculeux. Les conditions d'une chimiothérapie correcte sont :

- une association appropriée de médicaments antituberculeux pour éviter l'apparition d'une résistance à ces médicaments,
- la prescription de ces médicaments à des doses adéquates,
- leur prise régulière par le patient,
- et ce, pendant un laps de temps suffisant pour prévenir les rechutes de la maladie après l'arrêt du traitement.

Rendre disponibles les médicaments antituberculeux dans toutes les formations sanitaires qui traitent les malades tuberculeux est un des éléments essentiels de la stratégie de lutte contre la tuberculose dite stratégie DOTS*. Les cinq points essentiels de cette stratégie sont les suivants :

- engagement du gouvernement à développer l'ensemble des activités nécessaires à la maîtrise de la tuberculose,
- détection des cas par examen microscopique direct parmi les patients se présentant spontanément dans les services de santé,
- utilisation de régimes thérapeutiques courts standardisés de 6 à 8 mois pour au moins tous les cas confirmés à microscopie positive; bonne prise en charge des cas dépistés, y compris traitement directement observé (TDO) pendant la phase intensive de traitement de tous les cas à microscopie positive, la phase de continuation des régimes comprenant la rifampicine et toute la durée du régime de re-traitement,
- approvisionnement régulier et sans rupture de stocks de tous les médicaments antituberculeux essentiels,

* DOTS acronyme de « Directly Observed Treatment, Short course ».

- système d'information standardisé qui permet l'évaluation régulière du dépistage et des résultats de traitement pour chaque patient et d'évaluer les performances générales du programme.

Pour que ces médicaments soient disponibles et efficaces, il est nécessaire que l'Unité Centrale du Programme National de lutte contre la Tuberculose (PNT) les achète en quantité suffisante et s'assure de leur qualité. C'est ce processus d'achat qui est discuté dans ce Guide.

A. Quelles sont les particularités de l'approvisionnement en médicaments antituberculeux ?

L'obligation pour le patient tuberculeux de prendre plusieurs produits pendant plusieurs mois (en général 6 à 8) afin de guérir et de ne plus contaminer son entourage entraîne des contraintes qui ne peuvent être résolues que dans un cadre général approprié.

1. Pourquoi le traitement doit-il être donné gratuitement ?

Pour que tous les médicaments soient pris, il ne faut pas que le traitement dépende du pouvoir d'achat du malade. Si cela était, le patient sélectionnerait parmi les produits prescrits ceux qu'il peut acheter et la durée du traitement dépendrait de ses possibilités financières.

La conséquence d'une mauvaise association de médicaments antituberculeux est connue : elle mène à la sélection de germes résistants à ces produits. Cela est à éviter d'autant plus que le nombre de médicaments antituberculeux efficaces à un coût abordable est très limité et qu'on ne voit pas apparaître de nouveaux produits sur le marché (le dernier est la rifampicine en 1969). Tout développement de résistance compromet immédiatement les chances de guérison du malade et met en péril les possibilités de traitement de l'ensemble de la communauté.

Si les médicaments antituberculeux sont correctement associés, mais pour un laps de temps trop court, le risque majeur pour le malade est la rechute et une reprise de la contamination de l'entourage.

Pour que le malade ait accès à sa prescription, et ce pour une durée adéquate, le traitement doit impérativement être gratuit. Cette nécessaire gratuité et la spécificité des médicaments antituberculeux ont un retentissement direct sur les techniques d'achat et sur la gestion de ces médicaments.

2. Qui sait ce qu'il faut acheter ?

C'est au Ministère de la Santé de s'assurer, au nom de l'équité, que des médicaments antituberculeux de qualité soient mis gratuitement à la disposition des malades dans toutes les formations sanitaires du pays habilitées à traiter ces malades.

Dans le cadre de son rôle normatif, c'est l'Unité Centrale du PNT qui détermine quels produits doivent être utilisés pour traiter la tuberculose, à quel(s) dosage(s) et selon quelle(s) combinaison(s). Cela doit être standardisé et précisé dans un Manuel National du Programme de lutte contre la Tuberculose.

Il est également de la responsabilité de l'Unité Centrale du programme de collecter et compiler les statistiques sanitaires concernant la tuberculose,

notamment celles sur le dépistage. Ces données sont inscrites dans *le Rapport trimestriel sur le dépistage de la tuberculose* que chaque formation sanitaire habilitée à diagnostiquer/traiter la tuberculose et disposant d'un *Registre de la Tuberculose* est tenue de remplir (cf. *Guide de l'Union*). L'estimation des besoins en médicaments est basée sur le nombre de malades déclarés dans ces rapports et sur les stocks existants (cf. *point C*). L'Unité Centrale connaît donc les besoins au niveau national.

Ainsi, c'est l'Unité Centrale du programme qui détermine, en tenant compte du stock de sécurité nécessaire, la quantité des antituberculeux nécessaires pour le pays selon les formes et les combinaisons retenues dans le Manuel National du programme. C'est également à elle de traduire ces besoins en termes budgétaires pour que son ministère de tutelle trouve les voies et moyens de financer ces achats. Les niveaux intermédiaire et périphérique de la pyramide sanitaire sont impliqués dans ce processus, mais il n'est pas de leur ressort de décider des formes médicamenteuses ni de la priorité budgétaire à accorder à l'approvisionnement en médicaments antituberculeux.

Cependant, dans certains grands pays, la compétence budgétaire est du ressort des provinces ou états qui les composent. Il est important de parvenir à une bonne coordination entre les autorités fédérales et celles des provinces/états pour effectuer une commande groupée.

3. Qui doit acheter les médicaments antituberculeux ?

Après que le niveau central du programme ait réalisé l'estimation des médicaments antituberculeux nécessaires pour le pays, l'organisation des achats sur le marché mondial varie d'un pays à l'autre selon la (les) source(s) de financement identifiée(s).

Pour certains pays c'est le programme lui-même ou une direction du Ministère de la Santé ; pour d'autres, c'est un bailleur de fonds extérieur (Coopération bilatérale ou multilatérale, Organisation non gouvernementale,...). Pour une troisième catégorie, ce sera une centrale d'achat nationale, organisme parapublic à but non lucratif chargé d'acheter les médicaments essentiels génériques entrant dans le système de recouvrement des coûts.

Chaque acheteur a ses propres contraintes de fonctionnement, mais certaines règles doivent toujours être suivies. Elles sont explicitées dans les prochains chapitres.

Cas particulier de la Centrale d'achat des médicaments génériques

En règle générale, les Centrales d'achat de médicaments génériques fournissent les médicaments essentiels génériques et le matériel médical consommable aux formations sanitaires contre paiement. Le prix de vente de

chaque produit est fixé de manière à ce que tous les frais générés par leur achat, transport, stockage, assurance, gestion, etc.. soient couverts. La marge bénéficiaire sur chacun d'eux dépend du prix originel, de la quantité consommée et de l'équité recherchée dans l'accessibilité aux médicaments essentiels génériques. Cependant, pour éviter la faillite, en aucun cas le prix de vente ne peut être inférieur au prix d'achat, transport compris.

Le cas des médicaments antituberculeux est particulier car les formations sanitaires ne les achètent pas mais les reçoivent gratuitement selon des normes de distribution qui sont établies par le programme national. Pour profiter de l'expérience d'acheteur professionnel de médicaments acquise par ces centrales, et sans influencer sur leur trésorerie, il faut que les sommes nécessaires à l'achat des médicaments antituberculeux – d'où qu'elles proviennent – soient versées avant leur commande ferme.

4. Quelles sont les difficultés rencontrées pour acheter au meilleur prix, et en temps voulu, des médicaments de qualité sur le marché international ?

Il faut acheter la quantité de médicaments antituberculeux nécessaire, en temps voulu, selon la forme voulue, au prix le plus juste, tout en s'assurant de leur qualité. Au total, rien qui paraisse très particulier aux antituberculeux car ces questions se posent systématiquement à tout acheteur de médicaments.

En fait, les difficultés rencontrées sont liées à la précision de la lutte antituberculeuse :

- la quantité commandée doit réellement correspondre aux besoins (y compris la constitution de stocks de sécurité). Pour le malade, il n'y a pas d'alternative d'approvisionnement sur le marché privé. Si le programme, directement ou indirectement, ne fournit pas à temps les médicaments antituberculeux, le malade ne peut les acheter dans les pharmacies privées : le prix est trop élevé pour l'immense majorité des malades. Il en résulte des traitements anarchiques, dangereux pour le malade et la communauté ;
- les formulations des produits, leurs associations, leurs concentrations sont extrêmement précises à l'intérieur de chaque programme et doivent être respectées à la lettre lors des commandes ;
- des éléments permettant d'évaluer la qualité des médicaments doivent être demandés, notamment ceux concernant les études de bioéquivalence ;
- le budget doit être disponible pour lancer la commande à temps. Comme indiqué plus haut, les quantités nécessaires sont calculées par le PNT, mais ensuite il faut disposer immédiatement du budget permettant d'acheter les produits. Cela demande souvent une prévision et une souplesse budgétaires auxquelles les administrations ne sont pas toujours préparées ;

- il y a relativement peu de fabricants de médicaments antituberculeux. Les associations et les concentrations recommandées au niveau international ont été récemment standardisées et elles ne sont pas toujours facilement disponibles sur le marché international.

En conclusion, il faut une confiance et un dialogue permanents entre les responsables du programme tuberculose et ceux chargés des achats. Cela demande de la part de ces derniers une écoute importante bien que le volume financier soit relativement modeste comparé au budget des médicaments non spécifiques.

B. Comment choisir les médicaments ?

1. De quels médicaments s'agit-il ?

Les médicaments antituberculeux inscrits sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS et de la plupart des pays sont au nombre de 6: streptomycine (S), éthambutol (E), rifampicine (R), isoniazide (H), pyrazinamide (Z), thioacétazone (T).

Ils existent seuls ou combinés : {RH}, {RHZ}, {RHZE}, {TH}, {EH}*.

Les dosages les plus souvent recommandés et disponibles, selon que les produits sont seuls ou combinés, sont donnés dans les tableaux suivants.

Tableau 1 ■ Dosages les plus fréquemment recommandés pour les produits seuls

Streptomycine (S) 1 gramme (injectable)	Isoniazide (H) 100 mg
Ethambutol (E) 400 mg	Pyrazinamide (Z) 400 mg
Rifampicine (R) 150 mg ou 300 mg	

Pour la rifampicine, il est toujours conseillé de l'acheter sous forme combinée à un ou plusieurs autres antituberculeux.

Tableau 2 ■ Formulations recommandées pour les combinaisons médicamenteuses contenant de la rifampicine

Association de deux médicaments

- R150/H75 pour traitement quotidien
- R300/H150 pour traitement quotidien
- R150/H150 pour traitement intermittent 3 fois par semaine

Association de 3 médicaments

- R150/H75/Z400 pour traitement quotidien
- R150/H150/Z500 pour traitement intermittent 3 fois par semaine

Association de 4 médicaments

- R150/H75/Z400/E275 pour traitement quotidien
- N'est pas recommandée pour traitement intermittent 3 fois par semaine

Pour les enfants

- R60/H30/Z150 pour traitement quotidien (phase initiale)
- R60/H60 en phase de continuation ou pour traitement intermittent 3 fois par semaine

* La thioacétazone n'existe pas en présentation isolée, elle est toujours combinée à l'isoniazide.

Tableau 3 ■ Formulations recommandées pour les autres produits combinés

{EH} : Ethambutol 400 mg / Isoniazide 150 mg

{TH} : Thioacétazone 150 mg / Isoniazide 300 mg ou
Thioacétazone 50 mg / Isoniazide 100 mg

2. Quels sont les régimes thérapeutiques recommandés ?

L'utilisation de régimes thérapeutiques standardisés en fonction du type de tuberculose est l'un des éléments fondamentaux de la stratégie DOTS. Cette standardisation est indispensable si l'on veut que, sur l'ensemble du pays, même dans les formations non spécialisées, le meilleur traitement en termes d'association/durée des antituberculeux soit offert aux malades. Les régimes thérapeutiques ont fait l'objet de nombreux essais cliniques, les meilleurs ont été retenus et sont recommandés par les instances internationales.

De plus, il est nécessaire que les combinaisons de médicaments, utilisées au niveau d'un pays, soient également standardisées pour faciliter la commande des médicaments, leur gestion par les personnels de santé et afin de permettre leur codification correcte sur la fiche individualisée du patient. Il existe plusieurs possibilités de régimes thérapeutiques et de combinaisons de médicaments ; chaque pays choisit ceux et celles qui lui conviennent le mieux. La standardisation des régimes thérapeutiques et des présentations combinées à utiliser sont ainsi des préalables indispensables pour estimer correctement les besoins en médicaments au niveau national, étape nécessaire pour lancer les commandes (*cf. point C*).

Les régimes thérapeutiques pour les patients déclarés nouveaux cas de tuberculose (malades qui n'ont jamais été traités ou pendant moins d'un mois) comprennent toujours 2 phases :

- la phase initiale où au moins 3 médicaments sont associés pendant un minimum de 2 mois : RHZE ou SRHZ ou STH ou SEH ou RHZ,
- la phase de continuation où 2 médicaments sont donnés pendant 6 à 4 mois : TH ou EH ou RH.

Les régimes dits de « retraitement » concernent les patients ayant déjà été traités pendant un mois ou plus. Ils associent SRHZE pendant 2 mois puis RHZE pendant un mois suivis de RHE ou RHZE donné quotidiennement ou 3 fois par semaine pendant 5 mois.

Les régimes thérapeutiques et leur mode d'administration (quotidien ou trois fois par semaine) diffèrent d'un pays à l'autre. ***C'est à chaque PNT de préciser les régimes et les formulations de médicaments à utiliser dans le pays. Les achats seront effectués en fonction de ces spécifications.***

3. Quelles sont les spécifications techniques particulières à vérifier?

Comme pour tous les médicaments, un certain nombre de règles doivent être suivies pour s'assurer de la qualité des produits (*cf. point C*).

Cependant, pour les combinaisons comprenant la rifampicine, une étude particulière et très spécifique est nécessaire : il faut s'assurer de la bioéquivalence de ce produit, c'est-à-dire vérifier que le principe actif se trouve dans la circulation sanguine périphérique à un niveau suffisant, pendant un temps suffisant ⁽²⁾.

L'UICMR et l'OMS ont publié un protocole ⁽³⁾ pour tester la bioéquivalence de la rifampicine. *Ces études doivent avoir été effectuées par le producteur du médicament et cela est un pré-requis pour participer à un appel d'offres.*

3.1. Interprétation des études de bioéquivalence de la rifampicine

L'interprétation des études des tests de bioéquivalence de la rifampicine (réalisés chez 22 volontaires sains) n'est pas chose aisée : elle devrait être faite par une personne compétente du pays importateur de médicaments. Les paramètres à évaluer pour juger de la qualité de ces études sont les suivants :

- comparaison de la combinaison avec le produit de référence,
- utilisation de la technique High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) pour mesurer les concentrations de rifampicine,
- minimum de 6 mesures effectuées : au temps 0, 1, 2, 4, 6 et 8 heures,
- principaux paramètres mesurés : concentration plasmatique maximum (C_{max}) et Aire Sous la Courbe de 0 to 8 heures (ASC_{0-8}),
- résultats compris entre 80 % et 125 % pour le ratio test/référence.

Pour garantir la qualité des études de bioéquivalence, il est recommandé que ces études aient été menées dans un laboratoire dont la qualité a été agréée ; ce réseau de laboratoires est actuellement en cours de constitution sous l'égide de l'OMS.

3.2. Suivi de la qualité des combinaisons médicamenteuses

La bioéquivalence des combinaisons médicamenteuses est sensible aux changements qui surviennent dans le processus de production. En conséquence, le fournisseur doit s'engager à soumettre une déclaration précisant que depuis la réalisation du dernier test de bioéquivalence de la rifampicine :

- l'origine et la nature de la matière première sont toujours les mêmes,
- le procédé de fabrication n'a pas changé,
- des tests de dissolution ont été réalisés sur chaque lot successif – à la suite du dernier test de bioéquivalence réalisé – et que les résultats sont satisfaisants (si demandés, les résultats de ces tests seront donnés par le fournisseur).

Les fabricants ou fournisseurs qui répondent à l'appel d'offres seront prévenus que ces tests peuvent être effectués à partir de n'importe quel échantillon pris dans un des lots fournis lors du contrat en cours.

4. Quels sont les médicaments de deuxième ligne ?

Ces produits ne sont pas sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS ni sur celle de la plupart des pays à faibles revenus car leur prix est très élevé (plus de 10.000 US\$ le traitement) pour une efficacité très faible.

Ils comprennent différents aminoglycosides (kanamycine, amikacine, capréomycine), l'éthionamide (et le prothionamide), l'ofloxacine (et la ciprofloxacine), la cyclosérine, le PAS. L'OMS propose quelques régimes standardisés ⁽⁴⁾ utilisant différentes associations. La durée du traitement est de 21 mois minimum.

Il n'est pas recommandé de les acheter à moins d'avoir un programme très performant et un budget suffisant. Dans ce cas, il est conseillé de s'adresser à un comité établi au sein de l'OMS et réunissant différents partenaires de la lutte contre la tuberculose. Ce comité dénommé « Green light committee » obtient ces produits à un prix bien inférieur à celui du marché. Certaines conditions doivent être remplies pour que les demandes soient satisfaites (*Annexe 6*).

C. Quelle quantité commander, quels délais escompter ?

Contrairement à la plupart des médicaments non spécifiques, la gestion des antituberculeux est basée sur la consommation théorique des produits, c'est dire qu'elle est liée au nombre de malades mis au traitement au cours d'un laps de temps défini.

La quantité de médicaments antituberculeux à commander dépend de plusieurs facteurs :

- le nombre de malades tuberculeux dépistés déclarés en compilant les données des *Rapports trimestriels sur le dépistage*,
- les régimes thérapeutiques standardisés utilisés et codifiés dans le Manuel du programme ainsi que les combinaisons de médicaments utilisés,
- le stock actuel de médicaments en réserve au niveau central,
- le stock de sécurité souhaité (on recommande 3 mois au niveau intermédiaire, 3 mois au niveau périphérique et 6 mois au niveau central ; soit un stock total de sécurité équivalant aux besoins d'une année),
- la consommation de médicaments entre le moment où l'on passe la commande et celui où ils arrivent (dépendant de la durée du transport),
- le rythme des commandes,
- le budget.

Au niveau central, il est conseillé de passer une commande de médicaments deux fois par an. Si à ce niveau, le « stock de sécurité » est de 6 mois, cela signifie qu'il devrait y avoir lors de l'arrivée de la nouvelle commande encore pour 6 mois de consommation de médicaments.

Les commandes sont déterminées à partir des déclarations du *Rapport trimestriel sur le dépistage* et en utilisant la *Fiche de commande des médicaments (Tableau 4)*. La quantité de médicaments nécessaire pour le traitement des patients est calculée pour un semestre de la manière suivante :

- le nombre de patients devant être traités est indiqué sur les *Rapports trimestriels sur le dépistage* établis chaque trimestre par chaque formation sanitaire dotée d'un *Registre de la Tuberculose* ; on additionne les données des deux trimestres précédents ;
- le nombre de patients est inscrit dans les colonnes « *nombre de cas* » en fonction de la catégorie de malade correspondant à un régime thérapeutique déterminé ;
- la quantité théorique consommée pour chaque médicament (présentation standardisée) est calculée en multipliant le nombre de cas par un « facteur » (ce facteur est le nombre moyen de comprimés qu'un patient doit prendre pendant son traitement) et en faisant la somme des trois colonnes :
 $D = A + B + C$;

- ce nombre (D) est enregistré dans le second tableau du formulaire, dans la colonne E ;
- la quantité de médicaments à tenir en réserve correspond à la consommation si l'on souhaite une réserve de 6 mois au niveau central ($F = D$) ;
- la quantité de médicaments dans la réserve centrale au moment de remplir le formulaire de commande doit être comptée et le résultat de cet inventaire sera noté dans la colonne « G » ; on fera attention à la date de péremption des médicaments pour s'assurer que les médicaments sont correctement utilisés ;
- il est ensuite nécessaire d'estimer le temps qui s'écoulera entre le moment de la commande et l'arrivée des médicaments dans le magasin central du programme ; ce temps en mois (colonne H) ne devrait jamais être supérieur à 6 mois, c'est-à-dire à la consommation en médicaments d'un semestre ; s'il est difficile de déterminer ce temps, on peut par défaut – et si le budget le permet – l'estimer à 6 mois ;
- la colonne suivante (I) estime la consommation de médicaments durant le temps H; elle est calculée en multipliant la consommation mensuelle ($D/6$) par la valeur de H ;
- la quantité totale à commander pour le semestre (J) est la somme des besoins courants du semestre (E) augmentée du stock de réserve nécessaire (F) et de la consommation dans l'attente de la commande (I) diminuée du stock existant au jour de la commande (G) ; soit $J = E + F + I - G$.

C'est à l'Unité Centrale du PNT de remplir ce tableau. En fait, les seules informations nécessaires pour le compléter sont indiquées sur fond gris : nombre de cas dans le semestre selon le régime thérapeutique utilisé, stock du magasin central, nombre de mois à prévoir entre l'établissement de cette commande et la réception des médicaments.

Lorsque l'achat est fait seulement une fois par an, le même tableau peut-être utilisé en utilisant la déclaration annuelle du nombre de cas au lieu de la semestrielle. Pour le stock de sécurité (colonne F), il faudra prendre la moitié de la consommation (colonne D) puisqu'il est recommandé que cette réserve soit de 6 mois. Le stockage à la réception est nécessairement plus important que pour un rythme semestriel de commande.

Tableau 4 ■ Commande externe semestrielle (exemple)

Semestre :

Item	Régime thérapeutique 2 ERHZ/6TH	Nombre de cas (1)		Régime thérapeutique 2 STH/10TH	Nombre de cas (2)		Régime thérapeutique 2 SERHZ/1ERHZ/5(ERH) ₃	Nombre de cas (3)		Total des cas 10 781
		Total A Nbre1 x facteur	8 625		Total B Nbre2 x facteur	1 312		Total C Nbre3 x facteur	844	
{RH} 150/75	Facteur 210	1 811 250	0	0	540	455 760	Total D A+B+C	2 267 010		
Z 400	210	1 811 250	0	0	320	270 080		2 081 330		
S 1g	0	0	60	60	78 720	50 640		129 360		
{TH} 150/300	180	1 552 500	360	360	472 320	0		2 024 820		
H100	0	0	0	0	100	84 400		84 400		
E 400	150	1 293 750	0	0	450	379 800		1 673 550		

Item	Besoins courants E = D	Stock nécessaire F = D	Stock actuel G	Nombre de mois prévus avant l'arrivée de la commande		Consommation prévue avant l'arrivée de la commande I = D/6*H	Commande à passer J = E+F+G+I
				H	5		
{RH} 150/75	2 267 010	2 267 010	2 125 000	5	5	1 889 175	4 298 195
Z 400	2 081 330	2 081 330	2 050 000	5	5	1 734 442	3 847 102
S 1g	129 360	129 360	125 000	5	5	107 800	241 520
{TH} 150/300	2 024 820	2 024 820	3 000 000	5	5	1 687 350	2 736 990
H100	84 400	84 400	170 000	5	5	70 333	69 133
E 400	1 673 550	1 673 550	1 650 000	5	5	1 394 625	3 091 725

En grisé sont indiquées les informations à collecter pour pouvoir remplir la fiche.

D. Quelles sont les règles à respecter pour acheter des médicaments ?

Les règles énoncées dans ce chapitre ne sont pas spécifiques aux médicaments antituberculeux, mais sont valables pour tous les médicaments et en particulier les génériques. La seule spécificité concerne la bioéquivalence pour les médicaments combinés associant la rifampicine, telle que décrite dans un paragraphe précédent (*cf. point B.3*).

Les médicaments se différencient des autres produits que l'on peut acheter par leur diversité, le vocabulaire utilisé, les questions de stabilité et de durée de vie, les conditions de stockage, notamment à cause de leur sensibilité à la température et/ou à l'humidité, et par les critères de qualité du produit et du fabricant. Les variations de prix sont importantes selon que l'un ou l'autre de ces critères est plus ou moins bien respecté. Il est donc nécessaire de préparer en détail et avec précision les spécifications techniques de manière à stimuler la concurrence et à assurer la transparence des évaluations qui se doivent d'être neutres et impartiales.

De plus, le marché pharmaceutique est atypique, en ce sens que le patient ne choisit pas les médicaments qu'il prend. Pas plus qu'il n'est en état de juger de l'à-propos de la prescription. Et enfin le prescripteur et le dispensateur ne sont pas en situation de vérifier la qualité, l'efficacité ou la bonne tolérance du médicament dispensé. Il est d'ailleurs difficile de détecter des produits de mauvaise qualité, cela demande des moyens coûteux rarement disponibles.

1. Quel type de procédure peut-on utiliser ?

Toutes les possibilités existent pour se procurer des médicaments anti-tuberculeux, de la négociation directe à l'appel d'offres international ouvert. Toutefois, pour des raisons de transparence, de justification de la bonne utilisation des fonds, l'appel d'offres sera préféré car :

- la mise en concurrence des offres permet d'obtenir les meilleurs prix du moment,
- la transparence découlant de procédures écrites répond aux critères d'achats publics,
- la séparation des fonctions clés répond aux critères d'achats publics,
- la neutralité et l'impartialité de l'évaluation des offres répond aux critères d'achats publics,
- l'audit annuel avec publications des résultats répond aux attentes du payeur.

Lorsque l'on utilise la négociation directe, ou marché de gré à gré passé avec un fournisseur, le choix de ce dernier peut être l'objet de biais inacceptables.

Différents types d'appels d'offres

Il existe plusieurs types d'appels d'offres.

■ ***Appel d'offres international ouvert***

La procédure est très formelle. Elle implique que les offres émaneront de fournisseurs informés via les médias nationaux et/ou internationaux. Par voie de conséquence, toutes les offres devront être évaluées en termes de qualité des produits offerts et de celle de leur fabricant. La procédure est longue, coûteuse, sans commune mesure avec l'objectif poursuivi pour l'achat des antituberculeux.

■ ***Appel d'offres restreint***

Cette procédure permet de n'inviter que des fournisseurs *déjà qualifiés*. Elle a l'avantage de faire gagner du temps. Mais elle implique que l'évaluation de tous les fournisseurs potentiels ait été faite au préalable.

■ ***Consultation restreinte***

Dans ce cas, l'acheteur contacte directement un certain nombre de fournisseurs (en principe trois au minimum). Rapide, cette méthode peut être biaisée par le choix des fournisseurs contactés.

De la nécessité de faire un appel d'offres séparé pour les anti-tuberculeux :

- parce que la demande provient d'un programme aux conditions précises,
- pour assurer l'approvisionnement en quantité et à temps des médicaments, permettant la distribution recommandée aux malades,
- parce que les fabricants de qualité sont peu nombreux et qu'un appel d'offres restreint convient,
- parce que les médicaments sont donnés gratuitement aux malades et financés spécifiquement, un appel d'offres séparé facilite le suivi,
- parce que l'appel d'offres est le point final d'un processus impliquant des fonctions différentes ayant droit de regard sur le résultat final.

2. Quels sont les différents certificats et éléments qui permettent de s'assurer de la qualité des médicaments ?

Ceux qui répondent à l'appel d'offres sont soit des fabricants, soit des revendeurs, soit des représentants officiels d'une compagnie pharmaceutique. Un certain nombre de certificats et de déclarations sont demandés par l'acheteur pour s'assurer de la qualité des produits qu'il souhaite acquérir. Nous décrirons ces différents éléments avant de voir comment ils peuvent être utilisés.

2.1. Termes utilisés

Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

Les BPF (Good Manufacturer Practices : GMP en anglais) sont une norme développée pour l'industrie pharmaceutique, comparable au système ISO dans

l'industrie. Elles cherchent à mettre en place des procédures permettant de réduire les risques d'erreurs qui peuvent survenir dans la production et de garantir sa reproductibilité et sa qualité. Entre autres choses, elles visent à éliminer les contaminations croisées d'un produit à un autre lors de la production. La certification BPF (qui doit obligatoirement être demandée) est du ressort des autorités de tutelle du pays d'origine du produit. Il n'y a pas de standardisation en la matière pour les génériques et sa crédibilité dépend aussi du degré d'indépendance de ces autorités. Il est indispensable d'obtenir le certificat BPF du site de fabrication. En cas de doute, il faut chercher à obtenir un certificat délivré par une agence indépendante, telle que les agences membres du Pharmaceutical Inspection Convention* (P.I.C.). Comme son nom l'indique, il s'agit d'un organisme dont l'objectif est de standardiser les méthodes d'inspection. Le certificat BPF doit être conforme au modèle de l'OMS.

Pharmacopée

La conformité à une pharmacopée est une garantie de qualité du produit. Il existe plusieurs pharmacopées. Celles qui sont reconnues au niveau international sont la pharmacopée britannique (BP), la pharmacopée américaine (USP), la pharmacopée française PF et la pharmacopée européenne (EP). Les pharmacopées sont révisées régulièrement, et il convient de s'assurer que le produit est conforme à leur dernière édition.

Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Lorsque le produit est utilisé dans le pays qui le fabrique, il a besoin d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Pour délivrer cette AMM, les autorités de contrôle demandent toutes les informations détaillées tant sur la matière première que sur le processus de fabrication et les mesures d'assurance qualité prises tout au long de la production. Il s'agit pour le fabricant de constituer un dossier extrêmement complet et détaillé.

Cependant, les antituberculeux génériques utilisés dans les programmes de lutte contre la tuberculose n'étant utilisés que dans les pays en voie de développement, ils ne possèdent pas tous une AMM dans le pays d'origine. Parfois ils ont une « Autorisation pour l'exportation » dont la procédure est variable d'un pays à l'autre et qui n'apporte pas du tout la même garantie de qualité qu'une AMM.

Certificat OMS applicable à tout produit pharmaceutique circulant dans le commerce international

Afin de standardiser l'approche des produits fabriqués pour l'exportation seulement, l'OMS a émis des recommandations et un modèle de certificat standardisé applicable à tout produit pharmaceutique circulant dans le commerce international (OMS 1996, 34^e rapport, n° 863). Ce modèle est présenté en *Annexe 4*.

* *Pharmaceutical Inspection Convention, Secretariat,*
Rue de Varembe 9-11, 1211 Genève - Tel. 022/749 1324 - Fax: 022/740 1437.

A défaut d'AMM, tout fabricant de produits pharmaceutiques doit être capable de fournir ce document. Il engage la responsabilité des autorités de tutelle du pays producteur vis-à-vis de celles du pays importateur sur les informations concernant le produit et son fabricant. Insuffisant pour garantir la qualité, l'efficacité et l'innocuité du produit concerné, il permet toutefois d'améliorer la transparence dans les échanges internationaux et d'assainir le marché.

Certificat d'analyse de lot, type OMS

Le fabricant est tenu de présenter ce certificat pour chaque lot de produits fourni. Il précise les caractéristiques du produit et les résultats des analyses effectuées au cours de la fabrication du lot.

Etudes de stabilité

Les études de stabilité devront être documentées (ne pas se contenter d'une indication de durée). Il faudra demander le résumé des études correspondantes. A noter que la dégradation des produits pharmaceutiques s'accélère en cas de forte température et de forte humidité, donc le cahier d'Appel d'Offres doit indiquer les conditions de température et d'humidité de conservation à respecter. L'absence de cette information conduit le fabricant à se contenter d'études en milieu tempéré sans commune mesure avec les conditions prévalant dans le pays de destination, selon sa localisation.

Matières premières

Les génériques sont intéressants pour leur prix, encore faut-il s'assurer de certaines conditions de fabrication dont l'influence sur le coût n'est pas négligeable, notamment celles des matières premières qui représentent 50 à 70 % du prix final. Pour le fabricant de génériques qui n'est pas, sauf exception, fabricant des matières premières, gagner sur leur coût est une nécessité. Cela ne doit pas se faire au détriment de la qualité; il convient donc de s'assurer de la pérennité des sources d'approvisionnement et de leur qualité. Le fabricant devra indiquer sa source et s'y conformer. Quant à la garantie de qualité des matières premières, le fabricant pourra produire le **Drug Master File** ou un certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP).

Autorisation d'ouverture

Un établissement de production pharmaceutique se distingue d'une unité de production chimique par le fait qu'il doit justifier de sa capacité à fabriquer des produits pharmaceutiques. Notamment, le fabricant doit fournir des explications relatives à l'utilisation des locaux et des équipements tenant compte des conditions prévues pour l'application du système international de certification de la qualité des produits pharmaceutiques. L'établissement se voit alors décerné un certificat, appelé « *Autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique* ». Cette autorisation est valable pour une durée définie et doit être renouvelée. Elle peut aussi être retirée en cas d'infractions constatées lors d'inspections. Ce document est spécifique au domaine pharmaceutique. Cependant, les critères de délivrance

peuvent varier d'un pays à l'autre. D'où la nécessité de le compléter par un questionnaire pharmaceutique spécifique.

Bioéquivalence de la rifampicine

Ceci a été largement exposé dans le point B.3 ci-dessus.

2.2. L'enregistrement

Bien souvent, les différents certificats énumérés ci-dessus auront permis un *enregistrement préalable* du produit dans le pays de destination.

Par l'enregistrement du médicament, les autorités du pays destinataire garantissent à la population un accès à des médicaments de qualité. Entre autres choses, l'enregistrement veille à garantir que le site de fabrication respecte les *Bonnes Pratiques de Fabrication* (BPF), et que le produit est conforme à la pharmacopée de référence. Pour cela, le fournisseur doit apporter la garantie de la qualité de ses fournitures. Il le fait sous la forme d'un dossier, accompagné d'échantillons selon le cas, qu'il soumet aux autorités du pays receveur. Ce dossier est constitué à la demande de ces autorités. En général, ces autorités, après examen du dossier, accorderont un enregistrement au produit. En d'autres termes, le produit se voit autorisé à être commercialisé, ou à être diffusé, dans le pays receveur. L'enregistrement est valable pour une durée déterminée (3 à 5 ans en général) et il devra être renouvelé avant son expiration. Il convient de noter que le fournisseur et le produit doivent être qualifiés.

Cependant, l'enregistrement en tant que tel ne suffit pas et il ne faut pas qu'il serve des intérêts particuliers au détriment de la communauté. Par exemple, le délai demandé pour enregistrer un médicament peut être une façon détournée de fermer la porte à la concurrence. Il en va de même des frais d'enregistrement qui peuvent s'avérer disproportionnés par rapport à l'objectif poursuivi: on voit souvent ces droits être aussi élevés pour des génériques que pour des molécules nouvelles, alors que le dossier d'un générique se doit d'être moins exhaustif que celui d'un nouveau produit, car les études cliniques et toxicologiques pour les génériques sont déjà disponibles dans la littérature. Par ailleurs, les fabricants de génériques ne fournissant qu'à la demande, ils ne peuvent se permettre d'enregistrer *a priori*: ils préfèrent attendre d'avoir gagné un appel d'offres pour n'enregistrer que les produits retenus. Nous nous trouvons alors engagés dans un cercle vicieux où le destinataire n'invite à l'appel d'offres que des fournisseurs qualifiés alors que les fournisseurs attendent le résultat de l'appel d'offres pour se qualifier.

Il faut néanmoins veiller à ce que les produits retenus soient régulièrement enregistrés par l'Agence du médicament du pays de destination, car le programme utilisant ces médicaments doit être conduit sous la responsabilité des autorités locales. Il convient donc de respecter les procédures en place. On trouvera en *Annexe 3* un modèle de dossier en vue de l'enregistrement d'un médicament.

3. Le fournisseur est-il crédible ?

Le fournisseur peut être, soit le fabricant lui-même, soit un revendeur (grossiste). Comme pour le produit, il est nécessaire de s'assurer de ses capacités technique et financière à exécuter son contrat dans les meilleures conditions.

Il faudra donc porter une attention particulière aux informations suivantes :

- chiffre d'affaires moyen des trois dernières années (qui doit être de préférence 5 fois supérieur au marché),
- résultats des trois dernières années, si possible accompagnés de documents certifiés,
- capacité de production (de préférence trois fois supérieure au marché),
- assurance de qualité: les fabricants présenteront les certificats BPF, et OMS pour le produit, les revendeurs présenteront une lettre de leurs fabricants les autorisant à concourir, et les certificats de leurs fabricants,
- nombre d'années de production de ce produit (pour certaines combinaisons nouvellement développées, il faut s'attendre à des anciennetés inexistantes),
- expérience de contrats similaires (produits, quantités, dates, destinations),
- assurance de qualité: indiquer le nom, la qualification et le titre du responsable,
- matières premières: origine, protocoles de contrôle,
- présence d'un laboratoire de contrôle interne avec le détail de ses équipements.

Ces différents points sont abordés dans le questionnaire à adresser aux fournisseurs (*Annexe 1*) et celui établi pour les produits (*Annexe 2*).

4. Quels sont les autres éléments à surveiller ?

D'autres éléments propres aux produits pharmaceutiques, doivent aussi être pris en compte par l'acheteur lors de la préparation de l'appel d'offres. Il s'agit de la traçabilité, de la distribution, des procédures d'importation et de l'emballage. De plus, il faudra être à l'écoute du marché et se tenir informé de toute suspicion d'infraction du fait des fabricants.

Les procédures d'importation

Il est nécessaire de décomposer en détail le processus d'importation, ses étapes et les coûts impliqués, de manière à limiter au maximum la réduction de la durée de vie du produit. Il est de la responsabilité de l'acheteur d'informer de toutes les anomalies qu'il pourrait identifier, à même de perturber la bonne circulation des médicaments.

Voici une liste de questions à se poser :

- le produit est-il admis à circuler librement dans le cadre du projet ?
- quelle est la procédure et quel est le chronogramme pour l'obtention de la licence d'importation ?
- y aura-t-il des taxes à l'importation? Quels sont les délais de paiement de ces taxes ?*
- quelle documentation est requise pour importer ?
- y aura-t-il des frais de surestaries ?
- quels sont les coûts de stockage spécifiques et qui les assume ?
- faut-il effectuer soi-même le dédouanement ou contracter une agence spécialisée ? quel en serait le coût ?

Le conditionnement, l'étiquetage, l'emballage et la livraison

Le conditionnement, si possible tropicalisé, sera précisé ainsi que la présentation sous forme de blister ou vrac, ou autres, selon les besoins du PNT.

L'étiquetage sera décrit, on trouvera au minimum les informations suivantes :

- DCI, dénomination commune internationale,
- forme galénique,
- dosage du (ou des) principe(s) actif(s),
- nombre d'unités par boîte/conditionnement,
- N° lot, date de fabrication, date de péremption,
- conditions de stockage et de manutention du produit,
- nom et adresse du fabricant,
- nom et adresse du fournisseur.

Les caractéristiques de l'emballage souhaité pour le transport seront décrites.

Le mode et les délais de livraison seront précisés.

La durée de validité et la date de péremption

Les produits devront porter en clair et de manière indélébile, la date de fabrication ainsi que la date de péremption.

Tous les produits devront avoir à la livraison une durée de vie restante supérieure aux 3/4 de la durée totale de validité.

* A noter que l'OMS recommande que les produits pharmaceutiques soient exempts de taxes à l'importation.

La distribution

Elle implique de stocker, vérifier, et expédier. Il convient de s'assurer que les produits peuvent être suivis tout au long de la chaîne de distribution (même en l'absence d'un système de pharmacovigilance bien structuré) et que l'ensemble des opérations est en accord avec les normes pharmaceutiques (*Bonnes Pratiques de Distribution*). Il appartient à l'acheteur de vérifier la chaîne de distribution et de soulever devant qui de droit tous les risques qu'elle présente. Ne pas en tenir compte lors de la préparation de l'appel d'offres revient à s'exposer au risque de voir le produit se perdre, être stocké dans de mauvaises conditions entraînant des pertes, ou être distribué en des quantités sans rapport avec la demande. L'Unité Centrale du PNT a un rôle majeur à jouer dans ce domaine.

E. Comment, d'un point de vue pratique, réaliser l'appel d'offres pour les antituberculeux

Compte tenu des éléments ci-dessus, dans la majorité des cas, l'appel d'offres restreint s'avérera la meilleure solution. Notamment parce que le monde des fabricants d'antituberculeux est limité et que certains (ainsi que leurs produits) sont déjà enregistrés dans les pays de destination.

Il est recommandé de faire un appel d'offres spécifique pour les antituberculeux, en d'autres termes de ne pas les inclure dans un appel d'offres général pour les médicaments du pays de destination. En effet, les antituberculeux sont en nombre limités de même que leurs fournisseurs, ils doivent satisfaire des critères de qualité qui leur sont propres et ils sont en général gérés par un programme spécifique de lutte contre la tuberculose.

Cependant, la procédure de l'appel d'offres restreint devra être légèrement modifiée pour permettre d'inviter des fournisseurs non encore enregistrés dans le pays, mais enregistrables, cela afin de jouer au maximum des possibilités de la mise en concurrence. Il est toujours possible de se renseigner auprès des organisations spécialisées dans la lutte contre la tuberculose pour mettre à jour la liste de ces fournisseurs potentiels.

En particulier, dans le cadre de l'initiative « Halte à la Tuberculose », une « Global Drug Facility » (GDF) a été créée (24 mars 2001) pour fournir des médicaments antituberculeux à certains pays, à partir de fournisseurs dont on s'est assuré de la qualité des produits. Les conditions permettant d'avoir accès aux médicaments par cette organisation sont données en *Annexe 5*.

Les différents questionnaires à soumettre aux fournisseurs (fabricants ou intermédiaires) et pour les produits sont donnés dans les *Annexes 1 & 2*.

Les étapes et les points clés méritant attention sont donnés dans le tableau ci-dessous.

Étapes	Points clés
a) recueil des données	Demande une collaboration étroite entre responsables du programme et gestionnaires du stock. Peut s'avérer difficile s'il y a de nombreuses entités impliquées.
b) établir les prévisions	A faire en étroite collaboration avec les responsables du programme, notamment pour respecter les traitements en terme de spécificité de combinaisons et de dosages.

c) détermination des quantités	A partir des prévisions, il s'agira de définir si on achète la quantité en une fois, ou si on passera plusieurs commandes de quantités définies. Cela dépendra de la capacité financière, et de la capacité de stockage du circuit de distribution. En règle générale, il est recommandé de passer deux commandes par an.
d) préparation de l'appel d'offres	S'assurer que l'on a un document standard approuvé par les autorités de tutelle, qu'elles soient des ministères, des bailleurs de fonds, etc. Décider à qui sera envoyé cet appel d'offres.
e) faire approuver le document de l'appel d'offres	Un responsable a-t-il été nommé à cet effet ? Attention : suivant la réglementation en vigueur, il se peut qu'il soit personnellement responsable financièrement, avec toutes les implications que cela comporte.
f) envoi des documents	Le cahier d'appel d'offres peut contenir plus de 60 pages, et il faudra tirer autant d'exemplaires que d'invités : s'assurer de la capacité à les réaliser en un temps donné.
g) les fournisseurs préparent leurs offres	Habituellement 4 à 6 semaines sont nécessaires.
h) date et heure de clôture de l'appel d'offres	Dates et heures doivent être clairement formulées dans le cahier d'appel d'offres. De plus, les offres doivent arriver sous pli fermé, et doivent être enregistrées et stockées en lieu sûr.
i) ouverture des offres	Les offres sont ouvertes en public. Les candidats peuvent y assister. Chaque offre est annoncée, ainsi que les éléments clés. Ces éléments sont à déterminer par l'acheteur avec le concours des responsables du projet. Le prix est obligatoirement l'un d'eux. La séance fait l'objet d'un compte rendu signé par tous ceux qui y assistent.
j) évaluation et recommandations	L'évaluation est conduite par le service achat, avec le concours d'experts du programme, de la pharmacie, et du service financier. Il convient donc que les rôles soient clairement établis,

	ainsi que les responsabilités. De plus, si des fournisseurs non encore qualifiés ont été invités, il faut maintenant procéder à leur qualification. Il faut donc prévoir la durée de cette opération dans le calendrier des actions.
k) la Commission des Marchés statue sur les recommandations	Le rôle de la Commission des Marchés est de vérifier que la procédure a été respectée. En aucun cas elle a un rôle technique. Cependant elle peut très bien constater un manquement dans l'évaluation technique (ou financière) lié au non respect de la procédure. Il lui appartient alors de soulever le problème. Et si la question devient un problème technique demandant une séance spéciale, il convient de reporter la décision sur le produit concerné. Les membres de la Commission des Marchés ne peuvent avoir participé à l'appel d'offres d'une manière ou d'une autre.
l) approbation de la recommandation de la Commission des Marchés	Le procès-verbal de la réunion de la Commission des Marchés et ses recommandations sont transmis à l'autorité responsable du marché pour endossement. Il n'est pas exclu que cette autorité cherche à faire valoir une vision différente qui se traduira par un délai supplémentaire. Cette personne n'a cependant aucun droit d'imposer sa décision (transparence !)
m) information des fabricants du résultat de l'appel d'offres	Un document est envoyé au(x) gagnant(s) de l'appel d'offres. Ce peut être une lettre d'information accompagnée d'un contrat, ce peut être le contrat lui-même : forme à définir avant l'envoi de l'appel d'offres car les fabricants doivent être informés de cette disposition dès la réception de l'appel d'offres.
n) les fabricants accusent réception et retournent le contrat	Aucune commande ne peut être passée en l'absence de ce document dont la forme est à définir avant l'envoi de l'appel d'offres. <i>(voir ci-dessus les raisons)</i>
o) les commandes	Les commandes sont préparées comme prévu dans l'appel d'offres, comme autorisé par la Commission des Marchés.

F Comment évaluer l'appel d'offres ?

1. Sommaire des points clés d'un appel d'offres

Les points clés d'un appel d'offres sont résumés ci-dessous.

Items généraux

- Qui en est le bénéficiaire ?
- Qui le finance ?
- Date de clôture de l'appel d'offres ?
- Date et lieu d'ouverture des offres et si cette ouverture est publique ?
- Monnaie de l'offre : indiquer la monnaie retenue, si libre, indiquer comment seront calculés les taux de change.
- Demander les informations, avec justifications à l'appui, sur l'ouverture de l'établissement, la certification BPF du site de fabrication, le site master file, les inspections des services des agences réglementaires nationales, ou autres audits d'agences internationales de référence, etc. Un questionnaire *ad-hoc* pourra être joint au cahier d'appel d'offres, qui sera à remplir par tout candidat non encore qualifié, ou dont la qualification doit être renouvelée (*ce dernier point doit apparaître clairement dans le cahier d'Appel d'Offres*).

Items concernant les produits

- Description complète des articles (exemple : un comprimé pelliculé, en boîte de 50 blisters de 10 comprimés, en vrac en boîte de 1 000 comprimés, etc.).
- Les quantités (à préciser si exprimées en boîte, ou en unité individuelle).
- Prix : Unitaire FOB, unitaire CIF, total FOB, total CIF, en monnaie de référence.
- En outre demander les informations suivantes, sur chaque offre produit :
 - adresse du site de fabrication,
 - pharmacopée de référence, indiquer que seule la dernière édition est recevable,
 - édition de la pharmacopée de référence,
 - les références des matières premières,
 - durée de péremption,
 - études de stabilité,
 - délai de livraison,
 - échantillon,
 - étude de bioéquivalence.

2. Grille d'évaluation

La grille ci-contre résume les points clés du produit considéré et de son fournisseur, tels qu'informés dans le cahier d'appel d'offres au niveau du produit.

Cette grille est remplie par le personnel compétent, c'est-à-dire que les questions d'ordre proprement pharmaceutique ne peuvent être renseignées que par un pharmacien. Elle permet de discriminer les produits entre eux et autorise une lecture rapide pour le non-spécialiste, tout en soulignant dans quelle mesure les points clés du produit sont satisfaits.

Par prix FOB* (Franco à Bord/Free on board) on entend le prix des médicaments, ceux-ci étant placés par le vendeur à bord d'un navire ou d'un avion au port d'embarquement désigné dans le contrat de vente. C'est à l'acheteur de trouver (et de payer) le transporteur qui apportera les produits jusqu'à destination.

Par prix CAF*, (Coût Assurance Frêt) (ou CIF en anglais pour Cost Insurance Freight), on entend le prix des médicaments, ceux-ci étant rendus au port de débarquement convenu, le coût des assurances de transport étant compris. ***Attention:*** en général il faut encore prévoir les coûts de transit entre le port de débarquement et le magasin où seront stockés les médicaments.

Exemple d'interprétation

Supposons que le produit concerné soit Rifampicine 150 mg + Isoniazide 75 mg, en boîte de 1000 comprimés en vrac. A la ligne « Bioéquivalence », on inscrira « OK » si l'étude de bioéquivalence a été reçue, et si elle est conforme au standard demandé. Dans le cas contraire, ou si cette étude est absente de l'offre, on inscrira « NON » et l'offre sera disqualifiée.

Faire bien attention aux dates de validité des documents.

* « INCOTERMS 2000, Chambre de Commerce Internationale, Paris, France ».

Grille d'évaluation de l'appel d'offres

Item	Code	Description	Quantité	Nom du fabricant			XXX			Nom du fabricant			YYY		
				Prix unitaire FOB	Total FOB	Prix unitaire CAF	Prix unitaire FOB	Total FOB	Prix unitaire CAF	Prix unitaire FOB	Total FOB	Prix unitaire CAF	Prix unitaire FOB	Total FOB	Prix unitaire CAF
5.1.3	E400	Ethambutol 400 mg film comprimés pelliculés	25 000	10,65	12,03	23 024,04	25 556,68	0,0033877	78,00	1 950 000,00	86,58	2 164 459,49			
		Taux de change		7,00	7,00	0,0033877	0,0033877								
		Total		74,55	84,24	78,00	86,58								
		Port d'embarquement (air)		Bombay											
		Port d'embarquement (mer)		Milan											
Critères															
Autorisation d'établissement pharmaceutique															
AMM ou Certificat OMS du produit															
Site de fabrication															
Certificat BPF															
Pharmacopée de référence															
Pharmacopée: édition															
Origine des matières premières (principe actif) DMF, CEP															
Bio Equivalence															
Etude de stabilité															
Durée de vie															
Echantillons															
Délai de livraison															
				10,65	12,03	23 024,04	25 556,68	0,0033877	78,00	1 950 000,00	86,58	2 164 459,49			
				7,00	7,00	0,0033877	0,0033877								
				74,55	84,24	78,00	86,58								
				Bombay											
				Milan											
				Déc. 2002											
				OK											
				OK											
				OK											
				EP											
				2000											
				OK											
				ND*											
				OK											
				36 mois											
				OK											
				8-10 semaines											

* ND : Non donné

3. Résultats d'un appel d'offres

L'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires soutient différents programmes de lutte antituberculeuse et, pour certains, c'est elle qui achète les médicaments. C'est pourquoi elle procède régulièrement à des appels d'offres. Les prix maxima et minima obtenus du dernier réalisé sont indiqués ci-dessous, arrondis en Euros. Ils sont donnés à titre indicatif, pour des quantités non négligeables, à partir d'une présélection de fournisseurs dont la qualité des produits est reconnue.

Nom générique	Dosage unitaire	Forme	Présentation	Prix FOB par unité de présentation (Euros)	
				minimum	maximum
Isoniazide(H)	100 mg	Comprimé	Vrac (1000)	2,1	3,3
Ethambutol (E)	400 mg	Comprimé pelliculé sécable en 2	Vrac (1000)	12,2	22,0
Pyrazinamide (Z)	400 mg	Comprimé ou gélule	Vrac (1000)	14,3	26,2
Rifampicine + Isoniazide {RH}	150 / 75 mg	Comprimé ou gélule	Vrac (1000)	13,4	15,7
Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide + Ethambutol {RHZE}	150 / 75 / 400 / 275 mg	Comprimé ou gélule	Vrac (1000)	36,8	55,7
Thioacétazone + Isoniazide {TH}	150 / 300 mg	Comprimé pelliculé	Vrac (1000)	6,1	7,8
Ethambutol + Isoniazide {EH}	400 / 150 mg	Comprimé sécable en 2	Blister de 10 comprimés	13,9	36,6
Streptomycine (S)	1 g	Flacon (poudre pour injection)	1 flacon	3,3	9,3

Annexe 1

Fournisseurs de produits pharmaceutiques Questionnaire d'identification et d'information

*Ce questionnaire a été développé par Médecins Sans Frontières**

INTRODUCTION

Ce questionnaire comprend trois parties :

Section I: Informations générales et commerciales

Section II: Informations pharmaceutiques – Vendeur en gros

Section III: Informations pharmaceutiques – Fabricant

Mode d'emploi du questionnaire :

Si vous êtes un agent officiel d'une société pharmaceutique, vous devez remplir la Section I.

Si vous êtes un vendeur en gros, vous devez remplir les Sections I et II.

Si vous êtes un fabricant, vous devez remplir les Sections I et III.

« Fabricant » doit être compris comme une société qui détient la licence de fabrication du produit ou comme une société responsable de la commercialisation du produit.

Les sociétés qui ont des activités à la fois de vendeurs en gros et de fabrication doivent remplir les 3 sections.

Les Sections II et III se terminent par un « engagement » qui doit être rempli par les personnes identifiées.

Si vous avez un **Site Master File**, vous pouvez le joindre en partie ou en totalité et vous y référer pour certaines questions.

Toute liste ou annexe additionnelle qui semble intéressante peut être jointe à ce questionnaire.

Les informations données dans ce questionnaire resteront confidentielles.

* Ce questionnaire fait référence aux documents suivants de l'OMS: « *Technical Reports 823* », « *Technical Reports 863* », « *Quality Assurance of Pharmaceuticals: a compedium of guidelines and related materials* » volumes 1 and 2.

SECTION I

Informations générales et commerciales

I.1. IDENTIFICATION DU FOURNISSEUR

Nom :
Adresse :
Statut légal : Numéro du Registre du Commerce :
Numéro de TVA : Année de début des activités :

I.2. ACTIVITÉS ET NUMÉROS DE LICENCE (cocher les cases)

- Fabricant Numéro de licence : (joindre une photocopie)
 Vendeur en gros Numéro de licence : (joindre une photocopie)
 Agent officiel d'une société pharmaceutique :
 liste des sociétés :
 pour le marché domestique pour l'exportation

Produits :

- spécialités génériques
 autres fournitures médicales, spécifier :
 fournitures non médicales, spécifier :

I.3. PERSONNEL

Nombre d'employés : Personnel dirigeant et position (si possible, joindre un organigramme de l'organisation) :

I.4. CHIFFRE D'AFFAIRES DES 2 DERNIÈRES ANNÉES

Année : Chiffre d'affaires :
Année : Chiffre d'affaires :

I.5. PRINCIPAUX CLIENTS

Mentionner quelques clients importants sur le marché domestique et à l'exportation (préciser le type de client : ONG, à but Non lucratif, structure publique, commerce privé...)

Nom	Type	Client depuis ?
.....
.....

I.6. CONTACT COMMERCIAL

Nom du responsable des exportations :
Téléphone : Télécopie :

I.7. STOCK

Gardez-vous en permanence un stock d'antituberculeux ? Oui Non
Expliquer, si nécessaire :

I.8. FILIALES

Nom de la société mère (si pertinent) :
Noms des filiales (si pertinent) :

SECTION II

Informations pharmaceutiques – Grossiste

(à remplir uniquement par les *grossistes*)

II.1. PHARMACIEN RESPONSABLE

Nom du pharmacien responsable :

II.2. PERSONNE RESPONSABLE DE L'ASSURANCE QUALITÉ

S'il ne s'agit pas du pharmacien responsable, donner le nom de la personne responsable de l'assurance qualité :

II.3. SYSTÈME D'ASSURANCE QUALITÉ

Décrire votre système d'assurance qualité pour la validation des sources (ou joindre un document séparé si nécessaire) :

.....
.....
.....

II.4. ETIQUETAGE

Les étiquettes de tous les produits antituberculeux vendus par votre société mentionnent-elles le nom du producteur (titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou responsable de la commercialisation du produit) ?

Oui Non

II.5. AUTORISATIONS ET CERTIFICATS

Pouvez-vous fournir une copie de votre AMM ou du Certificat de Produit Pharmaceutique type OMS pour chacun des produits proposés ?

Oui Non

A défaut, quel document pouvez-vous fournir ?

.....
.....

Pouvez-vous fournir une copie du Certificat d'analyse de chaque lot ?

Oui Non

Si non, expliquer :

.....
.....

II.6. TRAÇABILITÉ DES LOTS ET PROCÉDURES DE RAPPEL

Suivez-vous tous les lots fournis à votre client ?

Oui Non

Pouvez-vous lancer une procédure rapide de rappel en cas de problème sur un lot ?

Oui Non

Expliquer si nécessaire :

.....
.....

II.7. BONNES PRATIQUES DE DISTRIBUTION

Avez-vous un certificat de « Bonnes Pratiques de Distribution » ?

Oui Non

Si oui, merci de joindre une copie.

II.8. ENGAGEMENT

Nous, soussignés,

M/Mme , **Directeur Général**

et

M/Mme , **Pharmacien Responsable**

(cocher la case)

Responsable du Contrôle Qualité

certifions que les informations contenues dans ce questionnaire sont exactes.

Date :

Signature du Directeur Général :

Signature du Pharmacien Responsable
ou du Responsable du Contrôle Qualité :

SECTION III

Informations pharmaceutiques – Fabricants

(à remplir uniquement par les ***fabricants***)

PRODUITS ET AUTORISATION

III.1. GENRES DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES FABRIQUÉS (cocher les cases)

- Prise orale: Comprimés Gélules
 Solutions ou sirops Poudres pour suspension orale
 Autres :
- Injectables : Liquides (ampoules ou flacons) Poudres pour injection
 Perfusions intraveineuses
 Autres :
- Autres : Crèmes et pommades Suppositoires
 Préparations ophtalmiques Lotions ou émulsions à usage externe
 Autres :

III.2. ENREGISTREMENT DES PRODUITS ANTI-TUBERCULEUX

Prière de joindre la liste de vos produits ayant une AMM pour votre marché domestique et la liste de vos produits enregistrés pour l’exportation. Indiquer les numéros d’enregistrement des produits pour chaque liste.

Avez-vous des AMM dans d’autres pays ? Oui Non

Si oui, joignez une liste de ces produits et des pays.

III.3. CERTIFICATS ET DOCUMENTS

Pouvez-vous fournir des certificats selon le Modèle OMS applicable à tout produit pharmaceutique circulant dans le commerce international ? Oui Non

Si oui, joindre une copie du certificat à titre d’exemple.

Si non, expliquer pourquoi :

.....

.....

A défaut de Certificat de produit pharmaceutique type OMS, quels documents pouvez-vous fournir ?

- AMM
- Certificat de Bonne Pratique de Fabrication (BPF)
- Autre(s) :

III.4. ETIQUETAGE

Collez ci-dessous ou envoyez vos étiquettes standards pour les médicaments antituberculeux :

.....

.....

.....

.....

PRODUCTION

III.5. PRODUCTION INTERNE/SOUS-TRAITANCE

Toutes les étapes de la fabrication (fabrication du produit, mise en boîte, étiquetage) sont-elles réalisées par votre société sur place ?

Oui Non

Si non, mentionner quelles opérations sont réalisées à l'extérieur et par quelle(s) société(s) ?

.....
.....
.....

III.6. CHEF DU DÉPARTEMENT DE PRODUCTION INTERNE (si pertinent)

Nom et qualification du chef du département de production interne :

Nom :

Qualification :

III.7. BRANCHES INTERNES DE PRODUCTION (si pertinent)

Donner une description sommaire des différentes branches internes de production en indiquant leur capacité :

.....
.....
.....

Les locaux de production sont-ils situés au même endroit que les bureaux principaux ?

Oui Non

Si non, indiquer l'adresse des locaux de production :

.....
.....
.....

SURVEILLANCE DE LA QUALITÉ

III.8. PERSONNE(S) RESPONSABLE(S)

Nom et qualification de la (des) personne(s) responsable(s) de la libération des lots :

Nom :

Qualification :

III.9. RESPONSABLE QUALITÉ (si pertinent)

Nom et qualification du Responsable Qualité :

Nom :

Qualification :

III.10. CHEF DU DÉPARTEMENT DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ (si pertinent)

Nom et qualification du chef du Département Contrôle de la Qualité :

Nom :

Qualification :

III.11. TESTS DE QUALITÉ

Réalisez-vous des tests de contrôle de qualité sur (cocher les cases) :

- Principe(s) actif(s)
- Excipient(s)
- Matériaux d'emballage
- Produits intermédiaires
- Produit en vrac
- Produits finis

Les tests de contrôle de qualité sont-ils faits en interne ? Oui Non

Si non, dire quels tests sont réalisés à l'extérieur et par quel laboratoire :

.....
.....
.....

III.12. MATIÈRES PREMIÈRES

Expliquer brièvement votre méthode pour accepter les sources de matières premières ainsi que leurs spécifications requises.

.....
.....
.....

Testez-vous chaque container de matières premières actives ? Oui Non

Si non, expliquer la manière dont vous effectuez des échantillonnages :

.....
.....
.....

Testez-vous chaque container de matières premières non actives ? Oui Non

Si non, expliquer la manière dont vous effectuez des échantillonnages :

.....
.....
.....

Etes-vous prêt à révéler à vos clients (confidemment) les origines des matières premières ? Oui Non

Expliquer si nécessaire :

.....
.....
.....

III.13. DOSSIER DE LOT

Gardez-vous un dossier pour chaque lot ? Oui Non
comprenant (cocher les cases) :

- Numéro de lot de la matière première
- Résultats du contrôle de qualité de la matière première
- Date et temps passé à chaque étape de la production
- Identification de l'équipement utilisé pendant la fabrication

- Nom des personnes responsables à chaque étape de la production
- Résultats des contrôles intermédiaires
- Résultats des contrôles environnementaux
- Remarques sur les incidents survenus en cours de fabrication
- Commentaires sur le non respect de la formule de base
- Bilan et réconciliation
- Numéros de lot pour le matériel d'emballage
- Résultats du contrôle de qualité du produit vrac
- Résultats du contrôle de qualité du produit fini

Expliquer si nécessaire :

.....

.....

.....

III.14. LIBÉRATION DES LOTS

Expliquer votre manière de libérer les lots de produits finis :

.....

.....

.....

III.15. ETUDES DE STABILITÉ ET DATES DE PÉREMPTION

Réalisez-vous systématiquement des études de stabilité sur vos produits ? Oui Non

Expliquer si nécessaire :

.....

.....

.....

Quel type d'étude menez-vous ?

Type :

études accélérées

études en temps réel

Conditions du test :

.....

.....

Expliquer si nécessaire :

.....

.....

.....

Comment déterminez-vous la durée de conservation de vos produits ?

.....

.....

.....

III.16. BIOÉQUIVALENCE

Avez-vous mené des études de bioéquivalence pour quelques produits ? Oui Non

Si oui, faire la liste des produits et des produits de référence :

.....

.....

.....

III.17. ECHANTILLONNAGE

Gardez-vous des échantillons de chaque lot commercialisé ? Oui Non

Combien de temps gardez-vous ces échantillons ?

Sont-ils conservés dans les emballages commercialisés ? Oui Non

III.18. TRAÇABILITÉ DES LOTS ET PROCÉDURES DE RAPPEL

Suivez-vous tous les lots fournis à vos clients ? Oui Non

Pouvez-vous lancer une procédure rapide de rappel en cas de problème sur un lot ? Oui Non

Expliquer si nécessaire :

.....
.....
.....

III.19. ENGAGEMENT

Je, soussigné(e),

M/Mme, **Directeur Général**

certifie que les informations fournies dans ce questionnaire sont exactes.

Date : Signature :

Je, soussigné(e),

M/Mme....., **personne autorisée**, responsable de la libération des lots des produits finis, certifie que les informations données dans les chapitres « Production » et « Surveillance de la qualité » sont exactes.

Date : Signature :

Si pertinent :

Je, soussigné(e),

M/Mme, **Responsable de la qualité**

que les informations données dans les chapitres « Production » et « Surveillance de la qualité » sont exactes.

Date : Signature :

Annexe 2

Questionnaire Produit

Ce questionnaire a été développé par Médecins Sans Frontières

Introduction

Ce questionnaire a pour objectif de standardiser les informations sur le produit afin d'en faciliter l'évaluation.

Instructions

Si votre société (le fournisseur potentiel) n'est ni le producteur, ni celle qui détient l'AMM pour votre propre marché national, ce questionnaire doit être rempli et signé par le fabricant du produit indiqué dans la question III. Le nom de votre société sera donné en réponse à la question II.

Les documents demandés seront joints à ce questionnaire.

Certificat de Produit Pharmaceutique

Le Certificat de Produit Pharmaceutique (CPP) conforme au modèle OMS pour tout produit pharmaceutique circulant dans le commerce international doit être envoyé avec ce questionnaire. Le modèle utilisé sera le plus récemment recommandé par l'OMS*. Une copie d'un récent CPP (moins de 12 mois) peut être fourni provisoirement, mais un CPP original devra être donné avant l'attribution du marché. Si un CPP ne peut être obtenu, prière d'expliquer pourquoi et de joindre une copie de l'AMM.

* Voir WHO Technical Reports Series N° 863
ou <http://www.who.int/medecines/team/qsm/certifscheme.html>

Le Certificat de Produit Pharmaceutique ne peut être obtenu par les autorités de tutelle pour les raisons suivantes :

VII. PRINCIPE(S) ACTIF(S)

(Au cas où plus d'un principe actif est utilisé, prière de répéter la question)

Ingrédient actif utilisé (selon la dénomination commune internationale DCI si possible) :

- a un Certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP).
Certificat n°
- Le CEP est en notre possession (annexes comprises si existantes)
- Le CEP est en possession du fabricant du produit final (annexes comprises si existantes)

- a un Drug Master File (DMF)
enregistré dans le(s) pays :
- enregistrement n°

- Tout le document ou la partie publique du DMF est en notre possession
- Tout le document ou la partie publique du DMF est en possession du fabricant du produit fini.

Fabricant (nom + pays) :

Certifié BPF : Oui (*joindre une copie du certificat BPF s'il existe*) Non ne sait pas

Certifié par :

Fabricant inconnu

Standard de qualité :

Edition BP Edition EP

Edition USP Edition Internationale

Autres spécifications ou spécifications additionnelles :

Joindre une copie des spécifications des principes actifs

VIII. SPÉCIFICATIONS DU PRODUIT FINI

Edition BP Edition USP

Autre (*)

() Joindre une copie des spécifications du produit fini*

Acceptez-vous de fournir l'information nécessaire (méthode analytique) pour répliquer les tests dans un autre laboratoire de contrôle ? Oui Non

Limites en % pour la mesure des ingrédient(s) actif (s) :

95-105 % 90-110 % autre :

Spécifications additionnelles à celles de la pharmacopée

(ex. : dissolution, pour utilisation en seringue) :

Joindre une copie du modèle de certificat d'analyse pour la libération des lots.

IX. STABILITÉ

Données sur les tests de stabilité disponibles : Oui Non

Type et conditions des tests satisfaisants (sans changement significatif):

- test par accélération 40°/ 75 % RH/ 6 mois autre :.....
Type d'emballage
Identique à celui spécifié au point I ? Oui Non
Expliquer si nécessaire
.....
 dans un autre emballage

test en temps réel

Température : ambiante 25 °C 30 °C
 autre :.....

Humidité relative : non contrôlée 45 % 60 % 70 %
 autre :.....

Temps : 1 année 2 années 3 années
 autre :.....

Emballage : Type d'emballage
Identique à celui spécifié au point I ? Oui Non

X. ÉTIQUETAGE ET NOTICE À L'INTÉRIEUR

Durée de conservation : 2 années 3 années 4 années 5 années
 autre :.....

Conditions de stockage (ex. : « Garder à moins de 30 °C – à l'abri de la lumière »):
.....
.....

Langue de l'étiquetage : bilingue Anglais/Français Anglais Français
 autre :.....

Joindre une copie de l'étiquette

Notice intérieure : Oui (*joindre une copie*) Non

XI. ÉQUIVALENCE THÉRAPEUTIQUE

démontrée par étude de bioéquivalence *in vivo**

Produit de référence :

Nombre de volontaires :

Année de réalisation :

Pays d'étude :

* *Joindre une copie de l'étude si elle concerne la rifampicine*

démontrée par une autre méthode :
Produit de référence :

non démontrée hors sujet

XII. DIVERS

Taille normale du lot :

XIII. ENGAGEMENT

Je, soussigné(e),
(*position dans la société, ex. : Directeur Général, Personne autorisée,* Pharmacien responsable*), agissant
au nom de la société (*nom du fabricant ou nom du titulaire
de l'AMM du pays d'origine*), certifie que les informations contenues dans ce questionnaire sont
exactes et véridiques,

et je certifie que le produit proposé est identique sur tous les plans de la fabrication et de la
qualité à celui commercialisé dans (*pays d'origine*),
y compris pour la formulation, méthode et site de fabrication, origines des matières premières
actives et des excipients, contrôle de qualité du produit et des matières premières, emballage,
durée de conservation et notice d'information.

et je certifie que le produit proposé est identique à celui commercialisé en
..... (*pays d'origine*), excepté :
.....
(*ex. : formulation, méthode et site de fabrication, origines des matières premières actives et des excipients,
contrôle de qualité du produit et des matières premières, emballage, durée de conservation, indications et
notice d'information*).

Date :

Signature :

* Consulter la publication de l'OMS : « Rapport technique 823 » ou « Quality Assurance of
Pharmaceuticals, compendium of guidelines and related materials » (vol. 1 & vol. 2).

Annexe 3

Modèle de liste des conditions à remplir en vue de l'enregistrement d'un médicament générique

	CONDITIONS
1	Lettre de soumission
2	Autorisation de mise sur le marché AMM dans le pays d'origine, à défaut Certificat OMS
3	Liste des pays où le produit est enregistré
4	Copie de la licence liant le fabricant et le revendeur, distributeur, agent
5	Forme galénique et lot de fabrication
6	Spécifications techniques des matières premières
7	Certificats d'analyse des matières premières
8	Certificats d'analyse des produits finis
9	Spécifications technique des produits finis
10	Description complète des méthodes utilisées, des locaux et des contrôles en fabrication, et du conditionnement et de l'emballage
11	Détails des procédures de contrôle des produits finis avec les résultats des analyses
12	Rapport détaillé des études de stabilité justifiant la péremption demandée
13	Des échantillons en quantité suffisante du modèle commercialisé, ou à commercialiser pour contrôle par nos services
14	Tout modèle de matériel d'identification et de conditionnement : Etiquette, boîte, notice de produit, blister/plaque
15	Pour les produits importés : a) Certificat de ventes libres dans le pays d'origine b) Autorisation d'établissement pharmaceutique délivrée par les autorités du pays d'origine
16	Pour les produits en conteneur plastique : 1) Etude confirmant la conformité du plastique pour cet usage <ul style="list-style-type: none">• Composition du plastique utilisé• Tests chimiques• Tests physiques• Tests biologiques• Méthodologie des tests, résultats des tests indiquant les valeurs limites 2) Echantillons de conteneurs vides et de leur couvercle
17	Etudes de biodisponibilité/bioéquivalence

Annexe 4

Modèle de certificat OMS applicable à tout produit pharmaceutique circulant dans le commerce international (OMS 1996, 34^e rapport, n° 863)

Modèle de Certificat de Produit Pharmaceutique ⁽¹⁾

Ce certificat est conforme à la présentation recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (voir instructions générales et notes explicatives ci-jointes).

N° du certificat :

Pays exportateur (certificateur) :

Pays importateur (sollicitant) :

1. Nom et forme pharmaceutique du produit

1.1. Principe(s) actif(s)⁽²⁾ et quantité(s) par dose unitaire⁽³⁾
.....
.....

La composition qualitative⁽⁴⁾ complète du produit, y compris les excipients est jointe en annexe.

1.2. Ce produit fait-il l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le pays exportateur⁽⁵⁾ ? (cocher la réponse) Oui Non

1.3. Ce produit est-il commercialisé dans le pays exportateur ?
(cocher la réponse appropriée) Oui Non Ne sait pas

Si la réponse à la question 1.2 est oui, passer à la section 2A et sauter la section 2B.
Si la réponse à la question 1.2 est non, sauter la section 2A et passer à la section 2B⁽⁶⁾.

2. A.1. Numéro de l'AMM⁽⁷⁾ et date de délivrance :

2. A.2. Titulaire de l'AMM (nom et adresse) :

2. A.3. Statut du titulaire de l'AMM⁽⁸⁾ : (sélectionner la catégorie applicable, parmi celles qui figurent à la note 8)
.....
.....

2. A.3.1. Pour les catégories b et c, nom et adresse du fabricant⁽⁹⁾ :
.....

2. A.4. Un résumé du dossier d'AMM est-il annexé⁽¹⁰⁾ ?
(cocher la réponse appropriée) Oui Non

2. A.5. L'information officiellement approuvée sur le produit annexe au présent formulaire est-elle complète et conforme aux dispositions de l'AMM⁽¹¹⁾ ?
(cocher la réponse appropriée) Oui Non Pas fournie

2. A.6. Nom et adresse du demandeur du certificat, s'il ne s'agit pas du titulaire de l'AMM⁽¹²⁾ :

2. B.1. Nom et adresse du demandeur du certificat :
2. B.2. Statut du demandeur (sélectionner la catégorie applicable parmi celles qui figurent dans la note 8) : a b c
2. B.2.1. Pour les catégories b et c, nom et adresse du fabricant⁽⁹⁾ :

2. B.3. Raison de l'absence d'AMM ? (cocher la réponse appropriée)
 Non exigée Non demandée En cours d'examen Refusée
2. B.4. Remarques⁽¹³⁾ :

3. L'autorité pour la certification organise-t-elle des inspections périodiques de l'usine de production de la forme pharmaceutique ? (cocher la réponse appropriée)
 Oui Non Sans objet⁽¹⁴⁾
Si la réponse est non ou sans objet passer à la question 4
3. 3.1. Périodicité des inspections de routine (ans) :
3. 3.2. La fabrication de ce type de forme pharmaceutique a-t-elle été inspectée?
 (cocher la réponse appropriée) Oui Non
3. 3.3. Les locaux et les opérations sont-ils conformes aux BPF recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé⁽¹⁵⁾ ?
 (cocher la réponse appropriée) Oui Non Sans objet⁽¹⁴⁾
4. L'information présentée par le demandeur satisfait-elle l'autorité certificatrice quant à tous les aspects de la fabrication du produit⁽¹⁶⁾ ?
 (cocher la réponse appropriée) Oui Non
 Si la réponse est non, expliquer pourquoi :

Adresse de l'autorité certificatrice :

Téléphone : Télécopie :

Nom de la personne autorisée :

Signature : Cachet et date :

Instructions générales

Pour des informations plus complètes sur la façon de remplir le présent formulaire et sur l'application du système, prière de se reporter au texte des lignes directrices.

Ces formulaires peuvent être établis par ordinateur, mais ils devront toujours être présentés sur support papier. Les réponses devront être dactylographiées.

Si nécessaire, joindre des feuilles supplémentaires pour les remarques et explications.

Notes explicatives

1. Ce certificat, conforme à la présentation recommandée par l'OMS, indique le statut du produit pharmaceutique et du demandeur du certificat dans le pays exportateur. Il ne s'applique qu'à un seul produit, car les modalités de fabrication et l'information approuvée pour différentes formes pharmaceutiques et différentes concentrations peuvent varier.
2. Utiliser autant que possible la dénomination commune internationale (DCI) ou la dénomination commune nationale.
3. La formule (composition complète) de la forme pharmaceutique doit être précisée sur le certificat ou annexée.
4. La composition qualitative détaillée devra si possible être indiquée, sous réserve de l'accord du titulaire de l'AMM.
5. Le cas échéant, donner des détails sur toute restriction à la vente, la distribution ou l'administration du produit mentionnée dans l'AMM.
6. Les sections 2A et 2B s'excluent mutuellement.
7. Indiquer, le cas échéant, si l'autorisation est provisoire ou si le produit n'a pas encore été approuvé.
8. Préciser si la personne responsable de la mise du produit sur le marché:
 - (a) fabrique la préparation ;
 - (b) conditionne et/ou étiquette une forme pharmaceutique fabriquée par une société indépendante ;
 - (c) ne participe à aucune des opérations mentionnées ci-dessus.
9. Ces renseignements ne peuvent être communiqués qu'avec l'autorisation du titulaire d'AMM ou, dans le cas des produits qui n'ont pas été enregistrés, du demandeur. Si aucune réponse ne figure dans cette section, cela signifie que la partie concernée a refusé l'inclusion de cette information.
Il convient de noter que les renseignements se rapportant au lieu de production font partie intégrante de l'AMM. Si le lieu de production a changé, l'AMM doit être mis à jour sous peine de nullité.
10. Il s'agit du document, préparé par certaines autorités nationales de réglementation, qui récapitule les données techniques ayant conduit à la délivrance de l'AMM.
11. Il s'agit de l'information sur le produit approuvée par l'autorité nationale de réglementation compétente, par exemple un « résumé des caractéristiques du produit ».
12. Dans ce cas, une autorisation est exigée du détenteur de l'AMM pour la délivrance du certificat. Cette autorisation doit être communiquée à l'autorité par le demandeur.
13. Prière d'indiquer la raison pour laquelle le demandeur n'a pas demandé l'enregistrement du produit:
 - (a) le produit a été mis au point exclusivement pour le traitement de maladies notamment de maladies tropicales qui ne sont pas endémiques dans le pays exportateur ;
 - (b) le produit a été reformulé afin d'améliorer sa stabilité dans des conditions tropicales ;
 - (c) le produit a été reformulé pour exclure des excipients non approuvés dans le pays d'importation ;
 - (d) le produit a été reformulé pour tenir compte d'une limite maximale différente (de posologie) pour un principe actif.
 - (e) autre raison (préciser).
14. Sans objet signifie que le produit est fabriqué dans un pays autre que celui qui délivre le certificat de produit et que l'inspection est conduite sous la responsabilité du pays de fabrication.
15. Les règles de bonnes pratiques applicables à la fabrication des médicaments et au contrôle de leur qualité mentionnées dans le certificat sont celles qui figurent dans le trente-deuxième rapport du Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques (OMS, Série de Rapports techniques N 823, 1992, Annexe 1).
Des recommandations spécifiquement applicables aux produits biologiques ont été formulées par le Comité OMS d'experts de la standardisation biologique (Série de Rapports techniques de l'OMS N 822, 1992 Annexe 1).
16. A remplir lorsque le titulaire de l'AMM ou le demandeur est dans la situation b) ou c) de la note 8 ci-dessus. Ces données présentent une importance particulière lorsque des fournisseurs étrangers participent à la fabrication du produit.
En l'occurrence, le demandeur doit fournir à l'autorité certificatrice des informations permettant d'identifier les parties contractuelles responsables de chaque étape de la fabrication de la forme pharmaceutique finie et de définir la nature et l'étendue de tout contrôle exercé sur chacune de ces parties.

Annexe 5

Conditions d'achats à la « Global drug facility »

La « Global drug facility » (GDF) n'apporte son appui qu'aux pays ayant un PNB par habitant inférieur à 1 000 \$ US, un taux d'incidence de la tuberculose supérieur à 100 pour 100 000 habitants (toutes formes confondues) et un plan national pour développer la stratégie DOTS.

Pour obtenir l'aide de GDF, les critères suivants doivent être remplis.

- a. Le pays doit avoir un programme antituberculeux basé sur la stratégie DOTS, en accord avec les directives de l'OMS.
- b. Des mécanismes sont en place pour garantir la haute qualité des médicaments antituberculeux fournis par d'autres voies que celles de GDF.
- c. Il y a accord sur l'autorisation d'importation et l'exemption de taxes pour les antituberculeux fournis par GDF.
- d. Il y a accord pour accélérer les procédures d'enregistrement des médicaments.
- e. Il y a accord pour une évaluation indépendante des performances du programme.
- f. Il y a accord pour réaffecter les fonds qui auraient été utilisés pour l'achat des médicaments à d'autres activités qui permettent l'extension de la stratégie DOTS.

Les demandes seront envoyées à l'adresse suivante pour obtenir le dossier à remplir :

Stop TB Partnership Secretariat
c/o Initiative Halte à la Tuberculose (CDS/STB)
20, avenue Appia
1211 Genève, 27
SUISSE

Annexe 6

Conditions pour obtenir des médicaments de seconde ligne avec le soutien du « Green light committee »

Un groupe de travail sur DOTS Plus a été constitué entre différents partenaires dont l'OMS pour approuver, conduire et surveiller des projets pilotes destinés à prendre en charge les cas de tuberculose dus à des germes multirésistants - c'est-à-dire résistants au moins à la rifampicine et à l'isoniazide. Ces projets doivent suivre les directives données dans la brochure « Guidelines for establishing Dots-Plus pilot projects for the management of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) » (World Health Organization 2000, WHO/CDS/TB/2000.279).

Un des problèmes posé par ces cas multirésistants est le prix exorbitant des médicaments de deuxième ligne utilisés pour les traiter, un protocole revenant à plus de 10.000 \$. Le groupe de travail a négocié avec les fabricants des prix préférentiels sans commune mesure avec ceux du marché.

Pour avoir accès à ces tarifs privilégiés, il faut soumettre une requête à un « Green Light Committee » chargé d'analyser les dossiers et, comme son nom l'indique, ce comité donne ou non son autorisation pour l'achat des médicaments de seconde ligne au prix préférentiel négocié.

Pour que le dossier soit pris en considération, le projet doit au préalable :

- montrer que la stratégie DOTS est mise en place et fonctionne correctement,
- prouver l'engagement du gouvernement et la disponibilité des fonds,
- élaborer un plan coordonné pour gérer le projet,
- déterminer une stratégie rationnelle de traitement,
- élaborer un système performant de recueil de données.

Un formulaire sera rempli et suivra les instructions précisées dans le document « Application to the "Green Light Committee", "Instructions manual" ». Ce document est disponible à partir du site internet

<http://www.who.int/gtb/policyrd/DOTSplus.htm>

Pour en savoir plus

Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (generic) Products. A Manual for a Drug Regulatory Authority. Regulatory Support Series, No. 5 (WHO/DMP/RGS/98.5). Geneva, World Health Organization, 1999.

WHO technical report 823 and 863 on Quality Assurance for Pharmaceuticals, vol. 1 & 2.

Managing Drug Supply. J.D. QUICK, J.R. RANKIN, R.O. LAING, R.W. O'CONNOR, H.V. HOGERZEIL, M.N.G. DUKES, A. GARNETT, Eds. Kumarian Press, West Hartford, Connecticut, USA. 2nd Edition, 1997.

Références

- (1) ENARSON D.A., RIEDER H., ARNADOTTIR Th., TRÉBUCQ A. *Prise en charge de la Tuberculose. Guide pour les pays à faibles revenus. Cinquième édition, Paris : UICTMR, 2000.*
- (2) Assuring bioavailability of fixed-dose combinations of anti-tuberculosis medications. Official IUATLD/WHO joint statement. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 1999; 3 (Suppl. 3) : S282-S283.
- (3) Quality assurance: protocol for assessing the rifampicin bioavailability of combined formulations in healthy volunteers. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 1999; 3 (Suppl. 3) : S284-S285.
- (4) CROFTON J., CHAULET P., MAHER D., GROSSET J., HARRIS W., HORNE N., ISEMAN M., WATT B. *Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. WHO/TB/96.210 Geneva : WHO, 1998.*

Index des mots-clés

- Appel (pour appel d'offres)** (pages 5, 6, 15, 16, 20, 21, 23-25, 27-32, 34)
- Association** (pages 7, 9, 11-14, 16)
- Autorisation (pour autorisation de mise sur le marché et autorisation d'ouverture)** (pages 2, 22, 23, 33, 37, 39, 45, 49, 50, 52-54)
- Bioéquivalence** (pages 5, 11, 15, 20, 24, 31, 32, 42, 47, 49)
- BPF** (2, 21, 22, 24, 25, 31, 33, 39, 46, 51)
- CEP** (pages 2, 23, 33, 46)
- Certificat (pour certificat OMS et certificat d'analyse)** (pages 2, 5, 6, 21-25, 33, 37-39, 44-46, 49-52)
- Combinaison** (pages 5, 9, 10, 13, 14, 15, 17, 25, 28)
- Conditionnement** (pages 26, 49)
- Consultation (pour consultation restreinte)** (page 21)
- Distribution** (pages 11, 21, 25, 27, 29, 38, 52)
- DMF** (pages 2, 33, 46)
- DOTS** (pages 2, 3, 7, 14, 53, 54)
- Drug (pour Drug Master File ou Global Drug Facility)** (pages 2, 4, 6, 23, 28, 46, 53)
- EH** (pages 13, 14, 34)
- Emballage** (pages 26, 41-43, 45, 47-49)
- Enregistrement** (pages 5, 6, 24, 39, 45, 46, 49, 52, 53)
- Ethambutol** (pages 2, 13, 14, 33, 34)
- Etiquetage** (pages 26, 37, 39, 40, 47)
- Fabricant** (pages 5, 12, 16, 20-26, 28, 30, 33, 35, 36, 39, 44-46, 48-51, 54)
- Fournisseur** (pages 6, 15, 16, 20, 21, 24, 25, 26, 28, 29, 32, 34-36, 44, 45, 52)
- GDF** (pages 2, 28, 53)
- Générique** (pages 5, 10, 11, 20-24, 34, 36, 49)
- Gratuit** (pages 5, 9, 11, 21)
- Green (pour Green Light Committee)** (pages 2, 4, 6, 16, 54)
- Grossiste** (pages 25, 37)
- Importation (pour procédures d'importation)** (pages 25, 26, 52, 53)
- Isoniazide** (pages 2, 13, 14, 32, 34, 54)
- Livraison** (pages 3, 26, 31, 33)
- Master (pour Drug Master File)** (pages 2, 23, 31, 35, 46)
- Matière (pour matières premières)** (pages 15, 22, 23, 25, 31, 33, 41, 42, 48, 49)
- Péremption** (pages 18, 26, 31, 42, 49)
- Pharmacopée** (pages 2, 22-24, 31, 33, 46)
- P.I.C.** (page 22)
- Pyrazinamide** (pages 2, 13, 34)
- Régime (pour régime thérapeutique)** (pages 3, 5, 7, 14, 16-19)
- RH** (pages 13, 14, 19, 34, 47)
- RHZ** (pages 12-14)
- RHZE** (pages 13, 14, 34)
- Rifampicine** (pages 2, 5, 7, 9, 13, 15, 20, 24, 32, 34, 54)
- Stabilité** (pages 20, 23, 31, 33, 42, 47, 49, 52)
- Stock** (pages 10, 11, 17-20, 26-29, 32, 36, 47)
- Streptomycine** (pages 2, 13, 34)
- TH, Thioacétazone** (pages 2, 13, 14, 19)