

PROGRAMME DES MÉDICAMENTS, TECHNOLOGIES ET SERVICES PHARMACEUTIQUES (MTaPS) DE L'USAID

Accès amélioré. Services améliorés. Meilleurs résultats de santé.



Améliorer l'accès aux produits pour la santé de la mère, du nouveau-né et de l'enfant dans les pays à revenu faible et intermédiaire : considérations pour des systèmes d'enregistrement efficaces

Mars 2021



USAID
FROM THE AMERICAN PEOPLE

INTRODUCTION

Les autorités nationales de réglementation (ANR) ont la tâche essentielle de garantir l'efficacité, la sécurité et la qualité des produits médicaux en circulation sur les marchés nationaux. L'une de leurs fonctions principales est d'octroyer une autorisation de mise sur le marché, ou enregistrement, d'un produit médical après avoir évalué les données et les informations soumises par le fabricant. Ce processus garantit la sécurité, l'efficacité et la qualité du produit et est adapté en fonction du fabricant, de la présentation du produit et du site de fabrication.

Dans de nombreux pays à revenu faible et intermédiaire, les défis rencontrés lors du processus d'enregistrement limitent la disponibilité des produits médicaux pour la santé de la mère, du nouveau-né et de l'enfant (SMNE) de qualité et qui sauvent des vies, notamment les médicaments¹, les appareils médicaux (par exemple, concentrateurs d'oxygène, oxymètres de pouls, préservatifs féminins) et les gaz médicaux (par exemple, oxygène). En conséquence, les produits médicaux innovants tardent à pénétrer les marchés où ils sont les plus nécessaires, et les médicaments génériques de qualité, y compris ceux préqualifiés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), ne sont soit pas enregistrés, soit leur enregistrement expire avant d'être renouvelé, ce qui crée un vide susceptible d'être compensée par des produits falsifiés ou de qualité inférieure, tout particulièrement dans les pays où la mise en application de la loi est faible.

En 2020, le Programme des médicaments, technologies et services pharmaceutiques (MTaPS) de l'Agence des États-Unis pour le développement international (USAID) a réalisé une étude dans neuf pays incluant des entretiens menés auprès des ANR et de certains fabricants de produits pharmaceutiques afin de mieux comprendre les défis posés par l'enregistrement des produits médicaux SMNE. Cette note technique synthétise les principales conclusions du statut d'enregistrement de 18 médicaments essentiels traceurs SMNE (tableau I) dans sept pays africains et deux pays asiatiques, ainsi que les grands défis en matière d'enregistrement considérés du point de vue des autorités de régulation et de certains fabricants de médicaments SMNE. Elle résume également des possibilités à envisager pour faciliter l'enregistrement de produits médicaux essentiels, SMNE ou autres, dans ces neuf pays, mais aussi à d'autres pays à revenu faible et intermédiaire.

¹ Briggs J, Embrey M, Maliqi B, Hedman L, Requejo J. « How to assure access of essential RMNCH medicines by looking at policy and systems factors: an analysis of countdown to 2015 countries ». *BMC Health Services Research*. 7 décembre 2018, volume 18, article 952.

METHODOLOGIE

Pour cette étude, le programme MTaPS a utilisé une approche en deux étapes. Tout d'abord, l'équipe du MTaPS a examiné les documents clés, notamment les politiques, les lois, les régulations, les recommandations, les procédures, les rapports et les listes de produits enregistrés. Des entretiens ont été menés, principalement auprès des informateurs clés des ANR, afin de confirmer les informations recueillies, vérifier le processus d'enregistrement et la structure tarifaire, déterminer le statut d'enregistrement de 18 médicaments essentiels traceurs utilisés dans la prise en charge des pathologies des femmes, des nouveau-nés et des enfants, et identifier les principaux défis rencontrés (tableau I). Au cours de la deuxième étape, des entretiens ont été réalisés auprès de 11 fabricants de médicaments SMNE, dont une association régionale et six entreprises qui produisent des médicaments préqualifiés par l'OMS, dans le but de comprendre les défis auxquels ils sont confrontés lors de l'enregistrement de leurs produits dans les pays à revenu faible et intermédiaire.

TABLEAU I : Médicaments traceurs SMNE essentiels

Médicaments pour la santé de la mère	
Ocytocine 10 IU/ml inj.*	Hémorragie du post-partum
Misoprostol 200 µg cp.*	Hémorragie du post-partum
Acide tranexamique 100 mg inj. par IV	Hémorragie du post-partum
Hydralazine 20 mg amp.	Hypertension gestationnelle sévère
Méthylodopa 250 mg cp.	Hypertension gestationnelle sévère
Sulfate de magnésium 500 mg/ml inj.*	Éclampsie et prééclampsie
Gluconate de calcium 1 g/10 ml inj.	Éclampsie et prééclampsie (traitement de l'intoxication au magnésium)
Médicaments pour la santé du nouveau-né	
Chlorhexidine 7,1 % solution ou gel	Soins du cordon ombilical du nouveau-né
Benzylpénicilline 600 mg inj.	Infection bactérienne potentiellement grave
Ceftriaxone 250 mg inj. ou ceftriaxone 1 g inj.	Infection bactérienne potentiellement grave
Gentamicine 20 mg inj. ou gentamicine 80 mg inj.	Infection bactérienne potentiellement grave
Benzylpénicilline procaine 1 g inj.	Infection bactérienne potentiellement grave
Médicaments pour la santé de l'enfant	
Amoxicilline 125 mg cp. dispersibles	Pneumonie
Amoxicilline 250 mg cp. dispersibles	Pneumonie
Amoxicilline 250 mg/5 ml sirop ou suspension	Pneumonie
SRO à faible osmolarité 20,5 g/l L sachets ou SRO aromatisés 200 ml sachets	Diarrhée
Sulfate de zinc 20 mg cp. dispersibles*	Diarrhée
Utilisation conjointe SRO/zinc	Diarrhée

*Produit préqualifié par l'OMS existant

Les neuf pays ont été délibérément sélectionnés parmi ceux où le programme MTaPS apporte son soutien au renforcement des systèmes pharmaceutiques. Il s'agit de deux pays d'Asie (Bangladesh et Népal) et de sept pays d'Afrique de l'Ouest (Mali et Sénégal), de l'Est (Rwanda, Tanzanie et Ouganda), centrale (République Démocratique du Congo [RDC]) et australe (Mozambique). Les 18 médicaments traceurs sont tous disponibles en version générique sur le marché mondial, et un produit générique préqualifié par l'OMS existe pour quatre d'entre eux (ocytocine 10 IU/ml par injection, misoprostol 200 µg en comprimés, sulfate de magnésium 500 mg/ml par

injection, et sulfate de zinc 20 mg en comprimés dispersibles).² Le programme MTaPS a effectué une analyse thématique à partir des données et des informations recueillies afin d'identifier les principaux défis du système d'enregistrement des produits médicaux et de proposer des options à l'attention des gouvernements, des autorités de réglementation et des partenaires du développement pour améliorer l'accès aux produits médicaux SMNE.

PRINCIPAUX RESULTATS

MARCHE PHARMACEUTIQUE

Les neuf ANR opèrent sur des marchés très différents et disposent de capacités variées pour la production locale. La valeur du marché pharmaceutique varie de 2,4 milliards de dollars US (2018) au Bangladesh³ à 135 millions de dollars US (2011) au Mali⁴ (tableau 2). Les produits importés représentent une part conséquente du marché dans les sept pays africains ; le pourcentage de produits fabriqués localement fluctue d'environ 15 % au Mozambique à 1 % au Rwanda et est minime au Mali. Dans le cadre d'une stratégie gouvernementale visant à favoriser la fabrication locale, plusieurs pays ont mis en place ou sont en train de mettre en place des initiatives pour accroître les avantages accordés aux entreprises locales, par exemple des allègements fiscaux, la priorité dans les appels d'offres publics et des taxes ou des frais plus élevés sur les produits importés.

Dans les deux pays asiatiques, la part de marché des produits fabriqués localement est d'environ 90 % au Bangladesh et 45 % au Népal. Au Bangladesh, le gouvernement encourage les fabricants pharmaceutiques locaux à produire des médicaments génériques et déconseille l'importation d'un médicament lorsqu'il est déjà produit par au moins quatre entreprises locales.

²La préqualification de l'OMS repose sur une évaluation transparente et étayée scientifiquement : examen des dossiers, tests de régularité ou évaluation de la performance, et visites sur les sites des fabricants. Elle vise à garantir que les produits destinés à lutter contre les maladies à forte prévalence répondent aux normes mondiales de qualité, d'innocuité et d'efficacité. De plus amples informations sur la préqualification des médicaments par l'OMS sont disponibles à l'adresse suivante : <https://extranet.who.int/pqweb/>.

³ <https://www.thefinancialexpress.com.bd/views/pharmaceutical-sector-flourishing-1574867109>

⁴ McCabe et al. Document de consultation HNP, Banque mondiale, 2011. *Private Sector Pharmaceutical Supply and Distribution Channels in Africa: A Focus on Ghana, Malawi and Mali*. Disponible à l'adresse suivante : <http://documents1.worldbank.org/curated/en/756351468194341354/pdf/656010WP00PUBL00PvtSectorPharma0811.pdf>

POLITIQUE ET CADRE REGLEMENTAIRE POUR L'ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS

Les neuf pays ont adopté le cadre juridique qui permet à l'ANR de mener à bien ses activités d'enregistrement et rend l'enregistrement de tous les médicaments, obligatoire avant leur mise sur le marché (tableau 2). Il n'est cependant pas rare de voir l'enregistrement des médicaments annulé ou contourné (par exemple, en présentant une demande spéciale d'importation ou une dérogation exceptionnelle).

Les pays à revenu faible et intermédiaire peuvent accélérer l'enregistrement en s'appuyant sur les décisions réglementaires prises par l'OMS, les instances régionales et d'autres ANR de référence au sujet de la préqualification ou de l'enregistrement de produits médicaux, ainsi que sur les résultats des inspections des bonnes pratiques de fabrication⁵ (encadré I). Bien que tous les pays interrogés fassent partie de communautés économiques régionales, ils ne disposent pas de dispositions juridiques nationales claires concernant la dépendance et/ou la reconnaissance des décisions réglementaires, et certains pays n'ont aucun mécanisme en place pour appliquer les bonnes pratiques de dépendance.

ENCADRE I : Définitions de l'OMS – Dépendance et reconnaissance réglementaires

Dépendance: « L'acte par lequel l'autorité nationale de réglementation (ANR) d'une juridiction peut prendre en compte et accorder un poids significatif aux évaluations effectuées par une autre autorité réglementaire ou une institution de dépendance pour prendre sa propre décision. Cette autorité réglementaire reste responsable des décisions prises, même lorsqu'elle s'appuie sur les décisions et les informations prises par une autre autorité réglementaire. »

Reconnaissance : « L'acceptation systématique par l'ANR d'une juridiction de la décision réglementaire d'une autre autorité ou d'une autre institution de dépendance. La reconnaissance indique que la preuve de la conformité aux exigences réglementaires de l'ANR de référence est suffisante pour répondre aux exigences réglementaires de l'autorité qui s'y réfère. La reconnaissance peut être unilatérale ou mutuelle, auquel cas elle peut faire l'objet d'un accord de reconnaissance mutuelle. »

Pour de plus amples informations sur les principes et les bonnes pratiques de dépendance dans la prise de décision réglementaire, consulter le document de travail 2020 de l'OMS à l'adresse suivante :
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QAS20_851_good_reliance_practices.pdf?ua=1.

⁵ D'après l'OMS, les bonnes pratiques de fabrication (ou bonnes pratiques de fabrication actuelles, « BPF ») sont l'élément de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et conformément à la spécification du produit. Pour de plus amples informations sur la certification des BPF de l'OMS, consulter <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/gmp>.

TABLEAU 2 : Organisation et financement des ANR ; marché pharmaceutique ; cadre réglementaire pour les médicaments, appareils médicaux et gaz médicaux

REGION	Asie			Afrique					
PAYS	Bangladesh	Népal	RDC	Mali	Mozambique	Rwanda	Sénégal	Tanzanie	Ouganda
Organisation et ressources des ANR									
Organisation des ANR	Direction relevant du ministère de la Santé	Service relevant du ministère de la Santé (proposition de transition vers une agence autonome)	Direction relevant du ministère de la Santé (transition vers une agence autonome)	Direction relevant du ministère de la Santé	Direction relevant du ministère de la Santé (transition vers une agence autonome)	Agence semi-autonome ⁶ relevant du ministère de la Santé	Direction relevant du ministère de la Santé	Agence semi-autonome relevant du ministère de la Santé	Agence autonome relevant du ministère de la Santé
L'ANR conserve les frais perçus pour ses services	Non	Non	Non	Non	Partiellement (60 % perçus)	Non	Non	Oui	Oui
Nombre d'employés affectés aux activités d'enregistrement (2020)	30 (non dédiés)	5 dédiés	43 (30 dédiés et 13 non dédiés)	13 dédiés	15 dédiés	32 dédiés	11 dédiés	17 dédiés	30 dédiés
Nombre de demandes d'enregistrement de médicament reçues par an	5 000	244 (en moyenne) (787 en 2019)	1 200	1 353 (2017)	391 (moyenne 2017–2019)	800–1 000 (2018)	500	600–700	500–800
Ratio entre le nombre de demandes reçues par an et d'employés	167 (non dédiés)	49 (en moyenne) 157 (pour 2019)	28	104 (2017)	26 (2017–2019)	25–31(2018)	45	35–41	17–27
Marché pharmaceutique									
Valeur marchande (dollars US) (production importée et domestique) ^{7,8}	2,4 milliards (2018)	400 millions (2018)	457 millions (2015)	135 millions (2011)	140 millions (2012)	155 millions (2019)	225–244 millions (2020)	400 millions (2014)	414 millions (2017)
Production locale (% du marché)	97 %	45 %	10 %	Minime	15 %	1 %	5–10 %	10 %	5 %

⁶ Ndomondo et al. « National medicines regulatory authorities financial sustainability in the East African Community ». *PLoS ONE*, vol. 15, n° 7, art. e0236332, 2020. Disponible à l'adresse suivante : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236332>.

⁷ Valeur marchande des médicaments, sauf pour la RDC et la Mozambique pour lesquels elle inclut les appareils médicaux

⁸ Source : **Bangladesh** : <https://www.thefinancialexpress.com.bd/views/pharmaceutical-sector-flourishing-1574867109> ; **Népal** : <https://appon.org.np/events/nepal-pharma-expo> ; **RDC** : Plan national de développement sanitaire 2016–2020 : vers la couverture sanitaire universelle. Kinshasa, République démocratique du Congo : ministère de la Santé publique de la République démocratique du Congo ; **Mali** : McCabe et al. Document de consultation HNP, Banque mondiale, 2011. *Private Sector Pharmaceutical Supply and Distribution Channels in Africa: A Focus on Ghana, Malawi, and Mali*. Disponible à l'adresse suivante : <http://documents1.worldbank.org/curated/en/756351468194341354/pdf/656010WP00PUBL00PvtSectorPharma0811.pdf> ; **Mozambique** : COWI. *Finalização Do Plano de Negócios Da SMM: Situação Dos Mercados Farmacêuticos E Na Região Da SADC*. Maputo, COWI Consulting, 2012. **Rwanda** : Fitch Solutions. « Economic Development and Health Insurance will support demand for medicines in Rwanda », 17 octobre 2019 ; **Sénégal** : échange avec le responsable de la Direction de la pharmacie et du médicament (en attente de rapport) ; **Tanzanie** : Communauté d'Afrique de l'Est. 2nd EAC Regional Pharmaceutical Manufacturing Plan of Action 2017–2027. 2017, p. 1–33 ; **Ouganda** : <https://pharmexcil.com/uploads/countryreports/uganda.pdf>.

REGION	Asie		Afrique						
PAYS	Bangladesh	Népal	RDC	Mali	Mozambique	Rwanda	Sénégal	Tanzanie	Ouganda
Cadre réglementaire pour l'enregistrement									
Obligation légale d'enregistrer les médicaments	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Obligation légale d'enregistrer les appareils médicaux	Oui, enregistrement en cours	Oui, mais aucun enregistré pour l'instant	Oui (plusieurs enregistrés)	Non	Non	Oui, mais aucun enregistré pour l'instant	Non	Oui, enregistrement en cours	Oui, mais aucun enregistré pour l'instant
Obligation légale d'enregistrer les gaz médicaux	Oui, enregistrement en cours	Non	Non	Non	Non	Oui, mais aucun enregistré pour l'instant	Non	Oui, enregistrement en cours	Oui (réglementé comme les médicaments), mais aucun enregistré pour l'instant

ORGANISATION ET RESSOURCES DES ANR

Les neuf ANR se distinguent fortement par leur organisation, leur autonomie, leurs effectifs et le nombre de demandes d'autorisation de mise sur le marché traitées chaque année (tableau 2). L'une d'entre elles est complètement autonome (Ouganda) et deux sont semi-autonomes (Rwanda et Tanzanie). Les six dernières sont des directions ou des services de leur ministère de la santé respectif (Bangladesh, Népal, RDC, Mali, Mozambique et Sénégal). De nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire, dont la RDC, le Mozambique et le Népal, tendent vers la création d'un organe autonome de réglementation des produits médicaux doté d'une autonomie administrative, financière et technique. Le Mozambique et la RDC ont tous deux mis en place le cadre juridique nécessaire ; le Mozambique vient d'approuver des statuts pour passer à des agences totalement autonomes, tandis

que la RDC est en train d'en promulguer des semblables. Le gouvernement népalais a proposé un changement similaire.

Toutes les ANR s'engagent à utiliser l'outil d'évaluation globale de l'OMS (encadré 2) pour évaluer objectivement et renforcer les autorités réglementaires nationales. La RDC, le Mali, le Népal et le Sénégal ont analysé eux-mêmes leurs forces et faiblesses. Le Bangladesh, le Mozambique, le Rwanda, la Tanzanie et l'Ouganda ont également achevé le processus officiel d'évaluation comparative en concertation avec l'OMS et des spécialistes internationaux. Ils ont élaboré un plan de développement institutionnel qui définit les mesures concrètes à prendre pour améliorer la fonctionnalité et la maturité de leur système.

Pour les neuf ANR, les activités relatives à l'enregistrement sont confrontées à un manque de personnel compétent et à un financement inadéquat. Certaines ANR doivent également faire face à un fort taux de renouvellement du personnel et à des responsabilités croissantes, notamment réglementer une gamme plus large et plus complexe de produits médicaux. Les effectifs assignés aux activités d'enregistrement varient considérablement d'un pays à l'autre, tout comme le nombre de demandes

d'enregistrement reçues par an (tableau 2). Il est important de garder à l'esprit que le nombre de personnes assignées à ces tâches n'est pas nécessairement le reflet du nombre d'évaluateurs compétents disponibles à plein temps. Toutefois, une comparaison entre les demandes reçues par an et le personnel affecté aux activités d'enregistrement de chacun des neuf pays indique que les activités d'enregistrement au Bangladesh, au Mali et au Népal manquent particulièrement de ressources (tableau 2).

ENCADRE 2 : Outil d'évaluation globale de l'OMS pour l'évaluation des autorités nationales de réglementation des produits médicaux

L'OMS a mis au point l'outil d'évaluation globale (OEG), qui se veut être la norme mondiale permettant d'évaluer objectivement les capacités de réglementation des médicaments et des vaccins. Cet outil met à la disposition des pays un processus systématique destiné à renforcer leurs systèmes réglementaires. La méthodologie comprend l'élaboration d'un plan de développement institutionnel afin de stimuler les performances et la maturité de l'ANR. Les niveaux de maturité sont les suivants : niveau 1 – présence de certains éléments du système réglementaire ; niveau 2 – système réglementaire national en cours d'évolution remplissant partiellement les fonctions réglementaires fondamentales ; niveau 3 – système réglementaire stable, fonctionnel et intégré ; et niveau 4 – système réglementaire dont les performances atteignent un niveau avancé et en constante amélioration.

L'outil d'évaluation globale utilise 268 sous-indicateurs ventilés en neuf catégories afin de mesurer les capacités dans un cadre global (le système national de réglementation) et huit fonctions réglementaires : enregistrement et autorisation de mise sur le marché, pharmacovigilance, surveillance et contrôle du marché, octroi de licence aux établissements, inspections réglementaires, tests de laboratoires, supervision des essais cliniques, libération de lots de vaccins.

De plus amples informations sur l'outil d'évaluation globale de l'OMS sont disponibles à l'adresse suivante : https://www.who.int/medicines/regulation/benchmarking_tool_version_vi/fr/

L'indicateur de niveau 4 de l'outil d'évaluation globale de l'OMS⁹ (RS07.04) prévoit que « l'ANR a autorité pour gérer les fonds alloués ou générés en interne ». Dans tous les pays, à l'exception de l'Ouganda, le fonctionnement de l'ANR dépend pour beaucoup des fonds alloués à partir du budget de l'État (tableau 2) ; l'Ouganda dépend des frais collectés. Tous les pays collectent des frais pour l'enregistrement et autres services réglementaires. À l'exception du Mozambique, de la Tanzanie et de l'Ouganda, toutes les recettes générées en interne sont reversées au trésor public. Au Mozambique, l'ANR conserve 60 % des frais générés et le reste est reversé au trésor public. Dans le cas du Sénégal, bien que les frais soient destinés à être utilisés par l'ANR, des retards au moment de lui reverser les fonds ainsi générés ont entraîné le report des réunions de ses organes consultatifs et décisionnels chargés de l'enregistrement, l'ANR n'étant pas en mesure de payer les indemnités des membres du comité. Toutes les ANR reçoivent également un soutien technique et financier des donateurs et/ou des partenaires du développement. Dans certains pays, la plupart des activités prévues dépendent du financement apporté par les donateurs.

PROCESSUS D'ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS

Les processus d'enregistrement sont résumés ci-après et dans le tableau 3, y compris le respect des normes internationales et des meilleures pratiques, telles que celles spécifiées par l'OMS.

Critères de demande d'enregistrement des produits

- **DOCUMENT TECHNIQUE COMMUN (DTC).** Tous les pays, à l'exception du Bangladesh et du Népal, exigent que les dossiers soient soumis au format DTC¹⁰. Ce format n'est que partiellement appliqué au Népal, et seulement pour les produits biologiques au Bangladesh.
- **CERTIFICATION ET/OU RAPPORT D'INSPECTION BPF.** La certification BPF est requise dans tous les pays avant l'enregistrement du produit. Ce n'est toutefois pas appliqué strictement au Népal, où les fabricants locaux qui ne sont pas certifiés peuvent obtenir une autorisation de mise sur le marché de deux ans en présentant un rapport de test de lot commercial, après quoi ils doivent obtenir la certification BPF. La plupart des neuf pays effectuent eux-mêmes des inspections BPF ; ils sont peu à s'appuyer entièrement sur la certification BPF et les inspections effectuées par d'autres ANR ou le programme de préqualification de l'OMS. Cela est principalement dû au fait que leur cadre juridique ne permet pas de se fonder sur d'autres inspections. Seuls le Mali et le Sénégal reconnaissent officiellement le certificat BPF du pays de fabrication et lui font pleinement confiance. Le Mozambique, le Népal et la Tanzanie tiennent compte des rapports d'inspection de l'OMS ou des certificats d'inspection BPF émis par des États de référence, membres d'organisations régionales (par exemple, la Communauté de développement de l'Afrique australe, la Communauté d'Afrique de l'Est) sans leur accorder une reconnaissance totale. Cela signifie que l'ANR examine le certificat et/ou le rapport BPF avant de déterminer si le dispositif de fabrication du produit à enregistrer est conforme aux BPF.

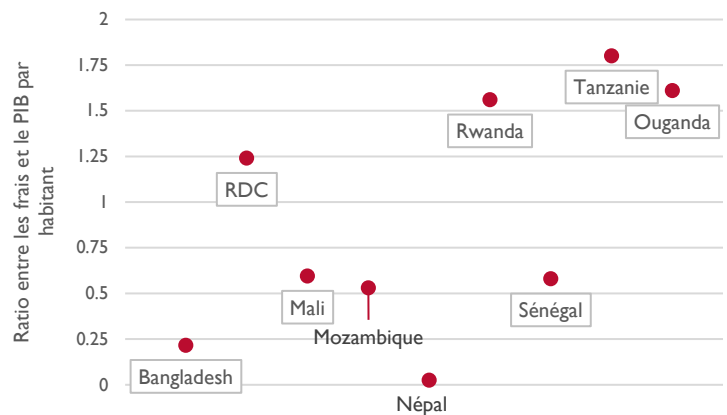
⁹ L'outil d'évaluation globale de l'OMS est disponible à l'adresse suivante:

http://www.who.int/medicines/regulation/benchmarking_tool_version_vi/fr/

¹⁰ Le DTC est un ensemble de spécifications, adopté à l'international, servant à organiser les demandes d'enregistrement des médicaments à usage humain aux autorités de réglementation régionales et nationales. Utiliser ce format permet d'organiser de manière systématique les informations relatives aux produits en vue d'une évaluation approfondie par les autorités de réglementation. En outre, son adoption par les autorités nationales de réglementation des médicaments est conforme aux recommandations de l'OMS. Ce format facilite également la convergence et l'harmonisation aux niveaux régional et mondial et réduit les lourdeurs administratives pour les fabricants. Pour de plus amples informations, consulter <https://www.ich.org/page/ctd>.

- FRAIS D'ENREGISTREMENT.** Les frais varient d'un pays à l'autre et selon l'origine du produit : de 27 dollars US au Népal à 2 000 dollars US en Tanzanie pour les médicaments importés, et de 3 dollars US au Népal à 675 dollars US en RDC pour les produits fabriqués localement. Dans tous les pays sauf la RDC et le Mali, les frais sont moins importants pour enregistrer des produits fabriqués localement que pour des produits importés. Seul le Népal applique un tarif préférentiel à l'importation de médicaments essentiels, d'urgence et pouvant sauver des vies. Cela comprend vraisemblablement les médicaments SMNE (les tarifs déjà bas sont réduits de moitié), mais une réduction supplémentaire est accordée aux médicaments fabriqués localement, comme mentionné ci-dessus. La figure 1 illustre le ratio entre les frais d'enregistrement d'un produit importé et le produit intérieur brut (PIB) par habitant. Les données suggèrent que les frais collectés au Bangladesh, au Mali, au Mozambique, au Népal et au Sénégal semblent peu élevés par rapport au niveau de revenu du pays, tel qu'indiqué par le PIB par habitant.

FIGURE 1 : Ratio entre les frais d'enregistrement des produits importés et le PIB par habitant



La figure 1 illustre le ratio entre les frais d'enregistrement d'un produit importé et le produit intérieur brut (PIB) par habitant. Les données suggèrent que les frais collectés au Bangladesh, au Mali, au Mozambique, au Népal et au Sénégal semblent peu élevés par rapport au niveau de revenu du pays, tel qu'indiqué par le PIB par habitant.

TABLEAU 3 : Processus d'enregistrement des médicaments par les ANR : respect des normes internationales et des bonnes pratiques¹¹

REGION PAYS	Asie		Afrique						
	Bangladesh	Népal	RDC	Mali	Mozambique	Rwanda	Sénégal	Tanzanie	Ouganda
Critères de demande d'enregistrement des produits									
Dossier soumis au format DTC	Non	Partiellement	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Certificat et/ou rapport d'inspection BPF	Partiellement	Partiellement	Partiellement	Oui	Partiellement	Partiellement	Oui	Partiellement	Partiellement
Frais d'enregistrement des médicaments importés (dollars US)	400	27	675	Génériques et spécialités de marque : 530 Génériques : 358	259	1 250	862	2 000	1 250
Frais d'enregistrement des médicaments produits localement (dollars US)	120	3			195	400	431	500	200
Processus d'évaluation des produits									
Processus prioritaires selon les avantages pour la santé publique	Partiellement	Partiellement	Partiellement	Partiellement	Partiellement	Partiellement	Partiellement	Partiellement	Partiellement
Procédures d'enregistrement simplifiées sur la base des bonnes pratiques de dépendance	Partiellement	Non	Partiellement	Partiellement	Oui	Oui	Oui	Oui	Partiellement
Procédures d'évaluation du dossier et par classe de médicaments	Partiellement	Partiellement	Partiellement	Partiellement	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Système de suivi du processus d'enregistrement des produits dans l'ANR	Non	Partiellement	Non	Non	Partiellement	Partiellement	Non	Oui	Partiellement
Délai déterminé pour l'enregistrement d'un médicament générique spécifié	Oui (6 mois)	Partiellement (30 jours prévus dans la charte du citoyen)	Oui (90 jours)	Oui (120 jours)	Partiellement (les procédures normalisées d'exploitation suggèrent 12 mois)	Oui (18 mois)	Oui (120 jours, 90 jours pour les renouvellements)	Oui (180 jours)	Oui (18 mois)
Délai moyen déterminé pour l'enregistrement accéléré d'un médicament générique spécifié	Non	Non	Non	Oui (15 jours)	Non	Oui (6 mois)	Non	Oui (90 jours)	Oui (6 mois)

¹¹ Le respect total est signalé par un « oui », le respect partiel par « partiellement », et le non-respect par « non ».

REGION PAYS	Asie		Afrique						
	Bangladesh	Népal	RDC	Mali	Mozambique	Rwanda	Sénégal	Tanzanie	Ouganda
Décision d'autorisation de mise sur le marché									
Durée de validité	5 ans	2 ans	5 ans	5 ans	5 ans ¹²	5 ans	5 ans	5 ans	5 ans
Liste des médicaments enregistrés accessible au public	Partiellement	Non	Partiellement (dernière mise à jour : novembre 2020)	Non	Oui	Oui	Partiellement	Oui	Oui
Processus pour les activités suivant l'autorisation ; modifications, renouvellements	Partiellement	Partiellement	Partiellement	Partiellement	Oui	Partiellement	Partiellement	Oui	Partiellement

¹²Autorisation de mise sur la marché annulée après deux ans si le produit n'est pas sur le marché

Processus d'évaluation des produits

- **PROCESSUS PRIORITAIRES SELON LES AVANTAGES POUR LA SANTE PUBLIQUE** Aucun des pays n'a mis en place des processus prioritaires pour accélérer l'enregistrement des produits médicaux SMNE essentiels. Quatre pays (le Mozambique, le Rwanda, le Sénégal et l'Ouganda) disposent de procédures officielles pour donner la priorité à certains produits médicaux, mais aucun produit SMNE n'est concerné. Ces procédures ne tiennent pas compte du risque associé au fait de n'avoir qu'un seul fournisseur pour un médicament essentiel. Le Bangladesh, la RDC, le Mali et la Tanzanie réservent la priorité à l'enregistrement de certains produits médicaux sur demande spéciale du ministère de la santé ou en cas d'urgence, mais pas de manière régulière pour les produits SMNE prioritaires pouvant sauver des vies.
- **PROCEDURES D'ENREGISTREMENT SIMPLIFIEES SUR LA BASE DE LA DEPENDANCE.** La dépendance permet aux ANR d'utiliser au mieux les ressources, de renforcer les capacités, d'améliorer la qualité des décisions réglementaires, de réduire la duplication des efforts et, finalement, de promouvoir l'accès à des produits médicaux sûrs, efficaces et de qualité (encadré 1). Bien que quatre pays déclarent utiliser des procédures d'enregistrement simplifiées, aucun des neuf pays ne peut appliquer pleinement les bonnes pratiques de dépendance et les recommandations dans la pratique, principalement parce qu'ils ne disposent pas de dispositions légales claires pour le faire. Sept pays sont membres de la procédure collaborative d'enregistrement de l'OMS et utilisent les résultats de la préqualification pour accélérer l'enregistrement des produits préqualifiés (encadré 3). Le Mali participe à la procédure collaborative d'enregistrement de l'OMS, mais uniquement pour les vaccins. Le Bangladesh et le Népal ne sont pas membre de cette procédure, et le Népal ne dispose d'aucun mécanisme officiel de dépendance.
- **ÉVALUATION DU DOSSIER :** Cinq pays (RDC, Rwanda, Sénégal, Tanzanie et Ouganda) utilisent des procédures standard pour évaluer les dossiers, dans le respect des directives de l'OMS sur les bonnes pratiques d'examen¹³. Le Bangladesh, le Népal, le Mali et le Mozambique ont mis en place des procédures, mais elles ne sont pas conformes aux directives de l'OMS.

ENCADRE 3 : Qu'est-ce que la procédure collaborative d'enregistrement ?

Les médicaments préqualifiés par l'OMS doivent tout de même être approuvés par les ANR avant d'être mis sur le marché. Pour accélérer ce processus, l'OMS a établi une procédure collaborative d'enregistrement qui permet aux ANR d'utiliser les résultats des évaluations et inspections effectuées par l'OMS dans le cadre du processus d'enregistrement de chaque pays^a. Cette participation est volontaire et ouverte à tous les États membres. Les ANR sont invitées à signer un accord de participation et une déclaration de confidentialité. L'organisation à l'origine de la demande de préqualification (en général le fabricant) informe l'OMS de sa volonté d'utiliser la procédure pour un produit préqualifié dans un pays afin d'en accélérer l'enregistrement. Elle autorise l'OMS à communiquer les résultats des évaluations et de l'inspection au coordonnateur de l'ANR. Les ANR qui acceptent la procédure s'engagent à prendre une décision au sujet de la mise sur le marché sous 90 jours à partir de la réception de la demande d'enregistrement d'un produit et à en informer l'OMS et l'organisation concernée dans les 30 jours qui suivent. Pour de plus amples informations sur la procédure collaborative d'enregistrement, y compris une liste des pays participants, consulter <https://extranet.who.int/pqweb/medicines/collaborative-registration-faster-registration>.

^a<https://extranet.who.int/pqweb/medicines/collaborative-registration-faster-registration>

¹³ D'après l'OMS, les bonnes pratiques d'examen constituent la meilleure méthode pour tout ce qui concerne le processus, le format, le contenu et la gestion de l'examen d'un produit médical. Pour de plus amples informations, consulter l'annexe 9 intitulée « Good Review Practices for national and regional regulatory authorities » (Bonnes pratiques d'examen pour les autorités nationales et régionales de réglementation) disponible à l'adresse suivante : https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex9-TRS992.pdf.

- **DELAI DETERMINE POUR L'ENREGISTREMENT** : Certes la rapidité des temps d'enregistrement n'est pas le seul critère permettant de suivre la performance (la rigueur et la qualité de l'examen réglementaire sont également essentielles), mais les pays doivent tout de même définir, suivre et rendre compte publiquement des délais de traitement. Tous les pays ont défini un délai pour l'enregistrement des produits génériques, allant de 30 jours (Népal) à 18 mois (Rwanda et Ouganda). Le délai de traitement réel peut toutefois varier considérablement. Seuls quatre pays (Mali, Rwanda, Tanzanie et Ouganda) ont également défini un délai pour l'enregistrement accéléré des médicaments génériques, qui varie de 15 jours à 6 mois.
- **SYSTEMES ELECTRONIQUES D'INFORMATION POUR LA GESTION DE LA REGLEMENTATION** : Les systèmes électroniques susceptibles d'améliorer l'efficacité sont pour la plupart inexistantes ou seulement partiellement opérationnels dans toutes les ANR, à l'exception de la Tanzanie. Ils peuvent pourtant aider les organisations concernées à transmettre directement les documents nécessaires à l'enregistrement, gérer les évaluations des dossiers, et fournir des rapports analytiques sur le statut d'enregistrement, les quantités de produits importés, les sites de fabrication ou encore les délais d'enregistrement.

Décision d'autorisation de mise sur le marché

- **DUREE DE VALIDITE** : L'autorisation de mise sur le marché est valide pendant cinq ans dans tous les pays sauf le Népal, où elle est n'est valide que deux ans. Un examen de la loi népalaise sur les médicaments est en cours, et l'une des dispositions à l'étude concerne la possibilité d'étendre la durée de validité à cinq ans, délai plus courant, afin de réduire la charge que des renouvellements plus fréquents imposent aux ANR et aux fabricants, ce qui contribuera à améliorer l'efficacité et l'efficience de la réglementation et à diminuer le nombre d'autorisations de mise sur le marché qui expirent dans l'attente d'un renouvellement.
- **LISTES ACCESSIBLES AU PUBLIC** : Six pays (Bangladesh, RDC, Mozambique, Rwanda, Tanzanie et Ouganda) publient en ligne une liste des produits enregistrés. Celle du Bangladesh ne comprend cependant pas le statut de validité. Au Mali, au Népal et au Sénégal, une liste est tenue au sein de l'ANR mais n'est pas disponible en ligne.
- **MODIFICATIONS ET RENOUELEMENTS** : De manière générale, les renouvellements et les modifications font l'objet de moins d'attention¹⁴ et sont traités par défaut comme de nouveaux enregistrements. Cette pratique est excessivement contraignante pour les ANR et les fabricants et contribue à rallonger les délais et les retards d'enregistrement. Peu de pays ont réellement mis en œuvre une approche des renouvellements sur la base du risque, par exemple des processus simplifiés pour les produits qui n'ont pas changé depuis leur dernière approbation.

ENREGISTREMENT D'APPAREILS ET DE GAZ MEDICAUX

APPAREILS MEDICAUX : Actuellement, les ANR ne prennent en charge l'enregistrement d'appareils médicaux que dans trois des neuf pays : Bangladesh, RDC et Tanzanie (tableau 2). Le Bangladesh a établi des lignes directrices pour l'enregistrement des appareils médicaux en 2015 et compte plus de 2 000 appareils enregistrés. La Tanzanie a enregistré 675 appareils médicaux, et des informateurs clés affirment que la RDC en a enregistrés quelques-uns.

¹⁴ On entend par modification le changement de tout aspect d'un produit pharmaceutique, y compris, mais sans s'y limiter, un changement dans la formulation, la méthode et le lieu de fabrication, les spécifications du produit fini et des ingrédients, le conditionnement et son étiquetage, et les informations sur le produit. Le renouvellement désigne le réenregistrement d'un produit enregistré au terme de la durée de validité de l'autorisation de mise sur le marché.

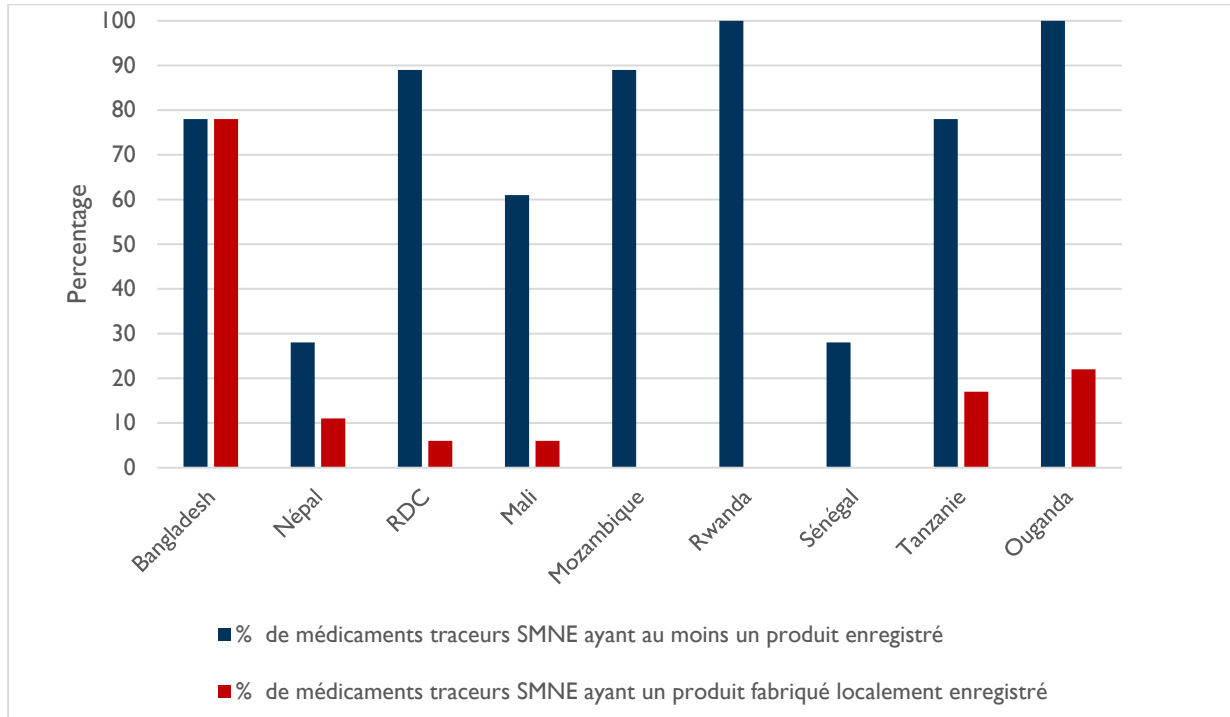
Le Mali, le Mozambique et le Sénégal n'ont pas les dispositions juridiques nécessaires pour rendre obligatoire l'enregistrement des appareils médicaux avant leur mise sur le marché. Le Népal, le Rwanda et l'Ouganda disposent tous du cadre juridique nécessaire, mais ne procèdent pour l'instant pas à l'enregistrement des appareils médicaux.

GAZ MEDICAUX : Les gaz médicaux sont considérés comme des médicaments sur ordonnance, car leur utilisation comporte des risques si elle n'est pas supervisée par un professionnel habilité ou par un membre du personnel d'urgence ayant reçu une formation adaptée. Les médicaments sont enregistrés par les ANR, et les fabricants de médicaments reçoivent un certificat BPF après avoir passé une inspection et prouvé qu'ils répondent aux exigences des BPF. Seuls le Bangladesh et la Tanzanie ont introduit l'enregistrement des gaz médicaux. Cinq pays (Népal, RDC, Mali, Mozambique et Sénégal) ne disposent pas de cadre juridique clair en la matière, alors que le Rwanda et l'Ouganda ont le cadre nécessaire mais ne procèdent pour l'instant pas à l'enregistrement des gaz médicaux.

STATUT D'ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS TRACEURS SMNE

MEDICAMENTS TRACEURS SMNE AYANT AU MOINS UN PRODUIT ENREGISTRE : En considérant les neuf pays, le pourcentage de médicaments traceurs SMNE ayant au moins un produit enregistré est en moyenne de 72 %, mais varie de 28 % au Népal¹⁵ et au Sénégal à 100 % au Rwanda¹⁶ et en Ouganda (figure 2). Le tableau 4 présente le nombre de produits enregistrés pour chaque médicament traceur, par pays. Le seul enregistré dans les neuf pays est le ceftriaxone 1 g par injection.

FIGURE 2 : Indicateurs clés pour l'enregistrement des produits SMNE



Certains médicaments SMNE importants n'étaient pas enregistrés (tableau 4). Parmi les médicaments non enregistrés, on compte : l'hydralazine 20 mg dans six pays, le sulfate de magnésium 500 mg/ml par injection dans quatre pays, l'ocytocine 10 IU/ml par injection dans deux pays. Concernant les produits pour la santé du nouveau-né, sept pays n'ont pas enregistré de formulation pédiatrique de gentamicine par injection, et deux n'ont enregistré aucun produit pédiatrique à base de ceftriaxone ; une formulation par injection pour adultes est toutefois enregistrée dans tous les cas, sauf la gentamicine au Népal et au Sénégal. Trois pays n'ont pas enregistré de produit pour la benzylpénicilline 600 mg par injection et cinq pays pour la benzylpénicilline procaine 1 g par injection (le Népal et le Sénégal n'ont aucun des deux). Les comprimés dispersibles d'amoxicilline 125 et 250 mg, formulations recommandées depuis relativement peu de temps dans les pays à revenu faible et intermédiaire, ont tous les deux été enregistrés dans six pays. Le Bangladesh n'a enregistré que les comprimés de 250 mg, le Népal ceux de 125 mg,

¹⁵ Ces données se fondent sur l'actuel système d'information pour la gestion (DAMS) du Département de l'administration des médicaments au Népal. Les informations relatives au renouvellement de l'enregistrement ne sont disponibles qu'en version papier. Le Département de l'administration des médicaments a entrepris de mettre à jour le système d'information pour la gestion, ce qui devrait augmenter le nombre de médicaments y figurant.

¹⁶ L'ANR du Rwanda, récemment constituée, n'a pas encore commencé à enregistrer officiellement les médicaments. Les produits dont l'utilisation est actuellement autorisée dans le pays ont été considérés comme « enregistrés » pour les besoins de cette étude.

et le Mali et le Sénégal n'en ont enregistré aucun. À l'exception du Népal, tous les pays ont au moins enregistré l'amoxicilline 250 mg/5 ml suspension. Trois pays (Népal, Mali et Sénégal) n'ont enregistré aucun produit valide pour les comprimés de zinc 20 mg.

NOMBRE DE PRODUITS ENREGISTRÉS PAR MÉDICAMENT TRACEUR : Le nombre de produits enregistrés pour chacun des 18 médicaments traceurs varie considérablement parmi les neuf pays (tableau 4). C'est au Bangladesh qu'il y en a le plus (376), alors que le Népal n'enregistre que six produits valides pour les 18 médicaments traceurs, essentiellement car le statut d'enregistrement de 90 % des produits a expiré en raison de la courte durée de validité du pays (2 ans). Certains pays n'ont enregistré qu'un ou deux produits pour plusieurs des médicaments traceurs SMNE. Bien que certains spécialistes préconisent d'enregistrer deux produits là où les marges sont basses et les enregistrements élevés, il est recommandé de prévoir au moins trois produits pour éviter d'être vulnérable aux pénuries ou aux ruptures de stock au cas où le fabricant rencontrerait des difficultés de production ou déciderait de retirer le produit du marché. Les antibiotiques traceurs ont le plus grand nombre de produits enregistrés, à titre d'exemple, le ceftriaxone 1 g par injection compte pas moins de 140 produits enregistrés rien qu'au Bangladesh.

TABLEAU 4 : Nombre de produits enregistrés pour chaque médicament traceur, par pays

N°	Médicaments traceurs SMNE essentiels	Nombre de produits enregistrés									Nombre de pays sans aucun produit enregistré
		Bangladesh	Népal	RDC	Mali	Mozambique	Rwanda	Sénégal	Tanzanie	Ouganda	
Médicaments pour la santé de la mère											
1	Ocytocine 10 IU/ml inj.	3	0	2	6	1	8	0	3	4	2
2	Misoprostol 200 µg cp.	20	1	3	3	8	6	0	4	5	1
3	Acide tranexamique 100 mg inj. par IV	18	1	0	0	2	3	0	5	4	3
4	Hydralazine 20 mg amp.	0	0	0	0	3	2	0	0	1	6
5	Méthylidopa 250 mg cp.	10	0	1	4	6	12	2	5	4	1
6	Sulfate de magnésium 500 mg/ml inj.	5	0	1	0	2	5	0	0	1	4
7	Gluconate de calcium 1 g/10 ml inj.	9	0	1	1	1	3	0	0	1	3
Médicaments pour la santé du nouveau-né											
8	Chlorhexidine 7,1 % solution ou gel	2	1	1	1	0	1	1	1	1	1
9	Benzylpénicilline 600 mg inj.	3	0	4	2	2	4	0	0	3	3
10	a. Ceftriaxone 250 mg inj.	113	1	1	8	0	3	1	7	0	2
	2. Ceftriaxone 1 g inj.	140	1	14	12	12	22	5	30	31	0
11	a. Gentamicine 20 mg inj.	13	0	0	0	1	0	0	0	0	7
	b. Gentamicine 80 mg inj.	14	0	5	2	7	7	0	5	4	2
12	Benzylpénicilline procaine 1 g inj.	0	0	1	0	0	6	0	1	3	5
Médicaments pour la santé de l'enfant											
13	Amoxicilline 125 mg cp. dispersibles	0	1	1	0	2	3	0	3	3	3
14	Amoxicilline 250 mg cp. dispersibles	10	0	1	0	6	2	0	4	8	3
15	Amoxicilline 250 mg/5 ml sirop ou suspension	4	0	5	12	23	10	1	1	3	1
16	a. SRO à faible osmolarité 20,5 g/l L sachets	3	0	2	2	1	3	0	5	3	2
	b. SRO aromatisés 200 ml sachets	1	0	0	0	0	0	1	2	1	5
17	Sulfate de zinc 20 mg cp. dispersibles	8	0	2	0	3	5	0	4	6	3
18	Utilisation conjointe SRO/zinc	0	0	2	1	0	2	0	1	3	4
	TOTAL	376	6	47	54	80	107	11	81	89	

Nombre de produits enregistrés 0 1 à 2 3 à 9 plus de 10

ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS TRACEURS PREQUALIFIES PAR L'OMS : L'OMS a préqualifié des produits pour quatre des médicaments traceurs SMNE (ocytocine 10 IU/ml par injection, misoprostol 200 µg en comprimés, sulfate de magnésium 500 mg/ml par injection, et sulfate de zinc 20 mg en comprimés dispersibles). Cette étude a révélé qu'aucun de ces produits n'est enregistré dans cinq pays (Bangladesh, Népal, RDC, Rwanda et Sénégal) (tableau 5). Aucun pays n'a enregistré de produit préqualifié par l'OMS pour chacun de ces quatre médicaments traceurs.

TABLEAU 5 : Nombre de produits préqualifiés par l'OMS enregistrés pour chaque médicament traceur, par pays

PAYS	NOMBRE DE PRODUITS PREQUALIFIES PAR L'OMS ENREGISTRES POUR CHAQUE MEDICAMENT TRACEUR, PAR PAYS			
	Ocytocine 10 IU/ml inj.	Misoprostol 200 µg cp.	Sulfate de magnésium 500 mg/ml inj.	Sulfate de zinc 20 mg cp. dispersibles
Bangladesh	0	0	0	0
Népal	0	0	0	0
RDC	0	0	0	0
Mali	0	1	0	0
Mozambique	0	2	1	1
Rwanda	0	0	0	0
Sénégal	0	0	0	0
Ouganda	0	2	0	1
Tanzanie	1	1	0	1

FABRICATION LOCALE DE MEDICAMENTS TRACEURS ENREGISTRES : Le nombre de médicaments traceurs SMNE, parmi les 18 listés, pour lesquels au moins un produit fabriqué localement a été enregistré varie de 14 (78 %) au Bangladesh à zéro au Mozambique, au Rwanda et au Sénégal (figure 2). En ce qui concerne les autres pays, l'Ouganda en a enregistré au moins un pour quatre des 18 médicaments traceurs SMNE (22 %), la Tanzanie pour trois (17 %), le Népal pour deux (11 %) et la RDC et le Mali pour un (6 %).

SOURCES DES MEDICAMENTS TRACEURS ENREGISTRES : Pour sept des neuf pays, le principal fournisseur de produits SMNE enregistrés est l'Inde, qui couvre de 60 % (Mozambique et Népal) à 27 % (Sénégal) des produits. Les seules exceptions sont le Bangladesh, où 100 % des 376 produits enregistrés sont produits localement, et le Sénégal, pour lequel l'Europe est le fournisseur principal, couvrant 36 % des produits enregistrés.

PERSPECTIVES DES FABRICANTS SUR LES DEFIS LIES A L'ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS SMNE

Les fabricants de médicaments SMNE ont fait remarquer que pour décider de procéder ou non à l'enregistrement de leurs produits dans un pays, ils devaient soigneusement évaluer la part de marché et le taux de marge potentiels en tenant compte des défis, du temps et des efforts nécessaires. Plusieurs d'entre eux ont déclaré que les défis liés à l'enregistrement étaient un frein important à la mise sur le marché de leurs produits. La section suivante résume les principaux défis relevés par les fabricants de médicaments SMNE. Elle comprend les points de vue des fabricants de produits préqualifiés et non préqualifiés par l'OMS, ainsi que ceux des informateurs qui ont enregistré leurs produits dans le cadre d'initiatives d'harmonisation régionales.

CRITERES, PROCESSUS ET DECISION POUR L'ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS : Les délais nécessaires à l'enregistrement d'un médicament, surtout en Afrique, sont l'une des préoccupations principales des fabricants. D'après l'expérience des fabricants interrogés, l'enregistrement des médicaments SMNE prend en moyenne six mois en Asie, mais peut prendre un à presque quatre ans en Afrique. Ces délais semblent être dus à différentes raisons, notamment des retards au niveau des ANR et des procédures compliquées ou bureaucratiques dans certains pays, par exemple le paiement des frais. L'un des fabricants interrogés a qualifié de contraignante la nécessité de fournir un échantillon pour l'enregistrement dans un emballage commercial. Un autre a fait état d'un retard de plusieurs mois, le temps d'obtenir un permis d'importation pour les échantillons. En outre, certains fabricants ne comprennent pas la complexité du processus d'enregistrement et peinent à se retrouver dans le système.

Les fabricants ne communiquent pas directement avec les ANR mais dépendent d'un agent local, dont la présence est exigée par les ANR, pour suivre les procédures. Les fabricants, en particulier ceux qui n'ont pas la capacité de gérer l'enregistrement eux-mêmes, ont déclaré qu'il était difficile de trouver un agent local qualifié et efficace pour les aider à procéder à l'enregistrement et leur fournir un retour d'information rapide. Une autre difficulté qu'ils rencontrent est l'impossibilité de suivre la progression de leur demande eux-mêmes, en ligne ou autrement. Les fabricants interrogés sont d'avis que les coûts d'enregistrement sont élevés, même pour les enregistrements accélérés et surtout les inspections BPF, en particulier en Afrique.

MARCHE PHARMACEUTIQUE : L'un des principaux défis auxquels les fabricants font face est d'obtenir des informations sur le marché local et les produits concurrents afin de déterminer s'ils ont intérêt à commercialiser leurs produits dans un pays. Les listes de médicaments enregistrés qui leur permettent de repérer où il peut y avoir de la demande pour un certain produit ne sont souvent pas publiées ou inaccessibles. Il peut y avoir une forte concurrence de la part des fournisseurs locaux et certains pays favorisent l'achat de produits fabriqués localement. Un autre défi évoqué est le manque évident de sensibilisation et de demande pour certains produits, notamment la chlorhexidine en gel dans plusieurs pays.

PRODUITS PREQUALIFIES PAR L'OMS : Les fabricants de médicaments SMNE préqualifiés par l'OMS ont relevé plusieurs avantages à cette préqualification. Notamment : l'enregistrement accéléré dans certains pays participants à la procédure collaborative d'enregistrement de l'OMS ; dispense de l'inspection BPF (mais les frais doivent tout de même être payés) ; possibilités d'approvisionner des organismes d'achat mondiaux comme le Fonds des Nations Unies pour la population qui n'achètent que des médicaments préqualifiés par l'OMS ; plus grande crédibilité du produit, ce qui peut conférer un avantage concurrentiel lors des achats où les exigences d'assurance de la qualité sont appliquées. Le principal défi soulevé est que le coût élevé du processus de préqualification de l'OMS, qui vient s'ajouter aux frais de l'enregistrement et des BPF, entraîne une hausse des prix des produits concernés : parfois deux à trois fois plus élevés que les produits concurrents. Cela constitue un désavantage dans les pays où le prix est la première considération dans l'attribution des marchés. D'après les fabricants interrogés, la préqualification de l'OMS n'est pas toujours reconnue par les autorités de régulation et les acheteurs, qui peuvent préférer un produit enregistré mais pas préqualifié parce qu'il est moins cher. De même, les consommateurs n'ont pas nécessairement le pouvoir d'achat qui leur permettrait d'acheter des produits préqualifiés par l'OMS dont le prix est plus élevé, même s'ils en apprécient la valeur ajoutée. Dans les pays qui ne participent pas à la procédure collaborative d'enregistrement ou qui ne reconnaissent pas la préqualification de l'OMS, le produit doit être de nouveau proposé à l'enregistrement dans chaque pays et intégrer la file d'attente.

HARMONISATION REGIONALE : Des informateurs clés ont fait état de plusieurs expériences réussies où l'enregistrement est traité dans le cadre d'initiatives d'harmonisation régionale. Elles ont permis d'atteindre des

délais d'approbation rapides, parfois seulement deux mois, des délais d'enregistrement réduits dans les pays et des dérogations à l'enregistrement accordées par certaines ANR si le produit est déjà enregistré dans deux autres pays africains. Cependant, même si un produit est approuvé par l'initiative régionale, le fabricant doit quand même suivre le processus d'enregistrement du pays et payer les frais qui y sont associés, y compris pour les inspections BPF, qui sont élevés dans certains pays. Certains informateurs ont signalé que ce processus n'était pas clair et qu'il ne semblait pas totalement transparent pour tous les fabricants.

PRINCIPALES OBSERVATIONS

Des changements sont en cours dans le but d'améliorer la position des ANR dans la hiérarchie du système de santé, ce qui devrait être encouragé et soutenu. Plusieurs des pays considérés pour cette étude créent des agences gouvernementales indépendantes ou autonomes. Ce changement structurel accroît le degré d'autonomie administrative, technique et financière et renforce le système réglementaire. Si ce changement n'est pas soutenu comme il convient, il peut représenter un risque pour les ANR en ne leur fournissant pas les ressources financières et humaines et/ou les capacités d'exécution nécessaires pour mener à bien leur mission. Cette transition vers l'autonomie peut être l'occasion de moderniser la législation, de reconfigurer la structure organisationnelle des ANR et de remettre à niveau les procédures d'enregistrement en tenant compte de l'évolution de l'industrie pharmaceutique.

Il existe des cadres juridiques mais ils ne comprennent pas de provisions majeures pour soutenir une réglementation plus efficace et plus réfléchie. Pour encourager l'enregistrement de médicaments de qualité, à faible coût et à faible bénéfice, comme les médicaments SMNE, il est essentiel d'aborder certaines questions. Par exemple, l'absence de dispositions juridiques relatives à la dépendance, notamment la reconnaissance des décisions réglementaires prises par d'autres ANR de référence dans le cadre d'initiatives d'harmonisation régionale ou d'organisations et d'autorités de référence comme l'OMS, l'Agence européenne des médicaments et la Food and Drug Administration des Etats Unis. Ces décisions concernent aussi bien l'autorisation de mise sur le marché et la préqualification que les inspections BPF. Aucun des neuf pays interrogés ne fait partie d'autres organisations internationales de réglementation (par ex. le schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique [PIC/S]¹⁷ ou le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de produits pharmaceutiques à usage humain [ICH]). En revanche, les communautés économiques régionales de l'Association des nations de l'Asie du Sud-Est, de la CAE et de la SADC, auxquelles certains des neuf pays appartiennent, ont qualité d'observateurs auprès de l'ICH. L'Ouganda, quant à lui, est répertorié comme ayant déjà posé une précandidature au PIC/S. L'outil d'évaluation globale de l'OMS aborde explicitement ce point dans son indicateur de niveau 2 (RS03.04), lequel demande si « des politiques, procédures et mécanismes documentés, incluant des critères écrits, existent pour la dépendance et la reconnaissance de décisions prises par d'autres ANR¹⁸ » dans les pays. Il est également important de mettre en place des dispositions légales afin de réglementer les appareils et gaz médicaux afin d'accroître l'accès à l'oxygène de qualité et de garantir la sécurité de son utilisation. Sur les neuf pays observés, seuls le Bangladesh, le Rwanda, la Tanzanie et l'Ouganda disposaient d'un cadre juridique destiné à réglementer les appareils et les gaz.

Les ANR sont confrontées à un financement inadapté et à un manque de personnel compétent, ce qui les empêche de mettre en œuvre un système réglementaire stable et fonctionnel. Plutôt qu'une source de financement unique, les ANR nécessitent un financement diversifié, provenant à la fois du budget de l'État et des frais d'utilisation. Les ANR doivent avoir autorité pour collecter et utiliser en interne les fonds qu'elles

¹⁷ Le PIC/S est un accord de coopération informel et non contraignant entre les différentes ANR dans le domaine des BPF des produits médicaux à usage humain et vétérinaire. Il est ouvert à toute autorité disposant d'un système d'inspection BPF équivalent. Le PIC/S comprend actuellement 53 autorités participantes réparties aux quatre coins du globe (Europe, Afrique, Amérique, Asie et Australasie). Il a pour but d'harmoniser les procédures d'inspection dans le monde entier en élaborant des normes communes pour les BPF et en proposant des possibilités de formation aux inspecteurs. Il veut également faciliter la coopération et la mise en réseau entre les autorités compétentes et les organisations régionales et internationales, afin d'accroître la dépendance mutuelle. Cela se reflète dans la mission du PIC/S qui consiste à diriger l'élaboration, la mise en œuvre et la préservation au niveau international de normes BPF harmonisées et de systèmes de qualité des services d'inspection concernant les produits médicaux. <https://picscheme.org/en/about>.

¹⁸ L'outil d'évaluation globale de l'OMS est disponible à l'adresse suivante : https://www.who.int/medicines/regulation/benchmarking_tool_version_vi/fr/

gènèrent. L'indicateur de niveau 4 de l'OEG de l'OMS (RS07.04) prévoit que « l'ANR a autorité pour gérer les fonds alloués ou générés en interne¹⁸. » Les frais pourraient être augmentés afin de soutenir un nombre plus important d'évaluateurs qualifiés (notamment au Bangladesh, au Mali et au Népal).

L'OEG de l'OMS définit la voie à suivre pour renforcer les systèmes de réglementation. De nombreux pays l'utilisent et devraient être soutenus dans cette démarche. L'OEG permet d'évaluer de manière systématique la capacité réglementaire des pays concernant les médicaments et les vaccins. L'évaluation est suivie par l'élaboration d'un plan de développement institutionnel destiné à servir de feuille de route afin d'améliorer le fonctionnement du système de réglementation. Il est important de souligner que cet outil facilite la coordination, donne les rênes aux pays et améliore l'efficacité des efforts de renforcement réglementaire. Le Bangladesh, le Mozambique, le Rwanda, la Tanzanie et l'Ouganda ont élaboré un plan de développement institutionnel détaillé et concret qui oriente les priorités nationales et facilite la coordination des donateurs. Les quatre autres pays ont terminé leur propre analyse comparative. La Tanzanie a atteint le niveau 3 de maturité – le premier pays à y parvenir en Afrique, suivi par le Ghana – ce qui signifie qu'elle est considérée comme un système réglementaire stable, fonctionnel et intégré.

La fabrication locale offre la possibilité d'améliorer l'accès aux produits médicaux SMNE essentiels mais représente également un défi. Dans les pays où la stratégie du gouvernement favorise une augmentation de la fabrication locale, y compris en offrant des avantages au cours du processus d'enregistrement, il est possible de promouvoir la fabrication locale de médicaments offrant des avantages significatifs en matière de santé publique, y compris les produits SMNE. Le développement industriel du secteur local de la fabrication de produits pharmaceutiques, y compris pour l'exportation, peut constituer un argument de poids pour que les gouvernements soutiennent le renforcement du système de réglementation/de l'ANR. Il représente cependant aussi des défis : les deux pays asiatiques disposant de moyens de production importants ont enregistré un grand nombre de produits SMNE pour beaucoup de médicaments traceurs, mais les opportunités ne sont pas toujours égalitaires, et excluent ou rendent l'accès au marché plus difficile ou plus coûteux pour les fabricants étrangers de médicaments dont la qualité est garantie. Notons que le Bangladesh et le Népal n'ont enregistré aucun produit préqualifié par l'OMS.

Dans un environnement à faible coût et à faible bénéfice comme le marché des médicaments SMNE essentiels, il est encore plus important de disposer d'une réglementation efficace et efficiente et de mettre en place les avantages incitatifs appropriés. Les coûts inutiles et les désagréments peuvent dissuader les fabricants d'enregistrer leurs produits sur les petits marchés à faible bénéfice. Parmi les facteurs dissuasifs, citons par exemple les processus longs ou contraignants, y compris pour les renouvellements et les modifications, le manque d'information sur les produits concurrents enregistrés, et la difficulté à trouver un agent local qualifié et efficace. Cet environnement à faible coût et à faible bénéfice a une incidence sur les médicaments préqualifiés par l'OMS si les appels d'offres/acheteurs se préoccupent principalement du prix et non de la qualité. En effet, les prix plus élevés en raison des dépenses supplémentaires nécessaires pour obtenir la préqualification et d'autres facteurs dissuasifs décourageront les fabricants d'entrer sur le marché. En plus d'étendre le processus de préqualification de l'OMS à davantage de médicaments SMNE, il est important d'œuvrer avec les pays afin de réduire les obstacles au processus d'enregistrement. Les pays peuvent envisager de rationaliser les processus d'enregistrement, d'offrir des avantages et de limiter les facteurs dissuasifs afin d'encourager les fournisseurs de médicaments de qualité prouvée à pénétrer sur le marché. La rationalisation de l'enregistrement implique, par exemple, de respecter davantage les délais d'enregistrement appropriés grâce à des procédures cohérentes et prévisibles, alignées sur les normes internationales, qui favorisent la qualité des évaluations et la rigueur des processus d'examen. Elle peut également supposer d'utiliser des systèmes électroniques pour optimiser le travail et faire preuve de transparence envers les organisations concernées. Utiliser pleinement les

efforts d'harmonisation régionale afin d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité peut également permettre d'augmenter l'efficience. Il convient d'aborder la durée de validité et l'utilisation de dérogations avec une certaine prudence, et ce afin d'assurer que leur utilisation ne nuit pas au système d'enregistrement. Des procédures prioritaires pour les médicaments offrant des avantages significatifs en matière de santé publique, comme les médicaments SMNE essentiels, peuvent également contribuer à favoriser l'enregistrement.

CONSIDERATIONS POUR FACILITER L'ENREGISTREMENT DE PRODUITS MEDICAUX SMNE

Cette section résume les options permettant d'accélérer l'enregistrement des produits médicaux SMNE essentiels dans les neuf pays.

Façonner le marché

1. Dans les pays où la stratégie du gouvernement favorise une augmentation de la fabrication locale, le ministère de la santé pourrait plaider auprès du ministère de l'industrie et du commerce pour qu'il mette en œuvre des politiques et des programmes en faveur de la fabrication locale de médicaments, notamment de produits médicaux SMNE.
2. Les organisations nationales et/ou régionales de commerce pharmaceutique pourraient encourager et soutenir leurs membres à obtenir la préqualification de l'OMS pour leurs produits. Au Bangladesh, les fabricants exportateurs pourraient également être soutenus dans cette démarche.
3. L'Agence de développement de l'Union africaine (AUDA-NEPAD) et/ou les pays pourraient collaborer avec l'OMS en vue de réaliser une analyse des coûts par rapport aux bénéfices pour convaincre les fabricants africains de produits SMNE d'obtenir la préqualification de l'OMS.

Rationalisation du processus d'enregistrement : politique et cadre juridique

4. Afin de stimuler les processus de dépendance, les réglementations sur l'enregistrement des médicaments au Bangladesh, en RDC, au Mali, au Mozambique, au Népal et en Ouganda pourraient être révisées pour permettre aux ANR de reconnaître officiellement les décisions d'autres ANR de référence et le mécanisme de préqualification de l'OMS.
5. On pourrait également envisager de réviser les réglementations pour que les ANR puissent reconnaître les certificats BPF de l'OMS et d'autres ANR de référence. Au Népal, l'ANR pourrait envisager d'appliquer les mêmes normes BPF aux fabricants locaux et étrangers et d'apporter son soutien aux entreprises locales pour les aider à répondre aux exigences BPF les plus strictes.
6. Dans les pays qui disposent déjà de procédures visant à mettre en place un processus prioritaire afin d'accélérer l'enregistrement des produits offrant des avantages en matière de santé publique, plaider pour que les médicaments SMNE soient ajoutés à cette liste, en particulier ceux pour lesquels aucun ou peu de produits ont été enregistrés. Dans les autres pays ne disposant pas de telles procédures, envisager d'adopter des dispositions légales pour permettre l'enregistrement prioritaire des produits médicaux SMNE essentiels, en particulier ceux pour lesquels aucun ou peu de produits ont été enregistrés.
7. Dans les pays qui ne disposent pas de dispositions légales adéquates pour réglementer les appareils et gaz médicaux, envisager de modifier les lois et réglementations pour y remédier.

Rationalisation du processus d'enregistrement : organisation et ressources des ANR

8. L'ANR et le ministère de la santé pourraient plaider auprès du gouvernement pour qu'il ajoute une ligne budgétaire adaptée dans le budget national afin de financer une partie des coûts de fonctionnement de l'ANR. En outre, ils pourraient demander au gouvernement d'accorder plus d'autonomie à l'agence, notamment en

adoptant des dispositions légales pour qu'elle puisse contrôler les frais d'utilisation. Un financement diversifié permet à l'ANR d'être plus durable et de moins dépendre des frais.

9. Dans les pays où les frais sont considérés comme étant bas (probablement le Bangladesh, le Mali, le Mozambique, le Népal et le Sénégal), l'ANR et le ministère de la santé pourraient revoir le système de frais, les exemptions et le niveau des frais et augmenter les frais pour mieux couvrir les coûts réels.
10. Pour aider à augmenter l'accès aux produits SMNE essentiels dont la qualité est prouvée, l'ANR pourrait envisager de modifier la structure tarifaire actuelle pour réduire les frais de rétention, les frais d'importation et/ou les frais d'inspection pour ces produits. La RDC et le Mali pourraient songer à proposer un tarif avantageux pour les fabricants locaux et/ou pour les produits génériques.

Rationalisation du processus d'enregistrement : critères, processus et décision

Les ANR pourraient :

11. Aligner leur processus d'enregistrement des médicaments sur les normes internationales (par ex. exiger mais aussi utiliser correctement le format DTC). Au Bangladesh et au Népal, les ANR pourraient adopter le format DTC pour l'enregistrement des produits afin de faciliter l'évaluation scientifique approfondie des dossiers et de s'aligner sur les meilleures pratiques internationales.
12. Améliorer leurs interactions avec les fabricants en mettant à disposition une liste actualisée des médicaments enregistrés. Elles pourraient également réduire les défis en organisant des rencontres avec les fabricants plutôt que d'avoir recours à des agents locaux, fournir des recommandations et des instructions claires sur le processus d'enregistrement, et permettre aux fabricants de suivre la progression de leur demande en ligne.
13. S'inscrire à la procédure collaborative d'enregistrement des médicaments au Bangladesh, au Mali et au Népal. Et dans tous les pays, utiliser cette procédure pour faciliter l'enregistrement accéléré des médicaments préqualifiés par l'OMS.
14. Moderniser et optimiser leurs processus d'enregistrement en accélérant le développement, la révision et la mise en œuvre des directives sur les bonnes pratiques d'examen conformément aux recommandations de l'OMS, et en renforçant la capacité des évaluateurs à rendre l'évaluation des dossiers plus efficace.
15. Mettre pleinement en œuvre un système de gestion de la qualité reposant sur l'Organisation internationale de normalisation afin d'améliorer l'efficacité et la cohérence des évaluations des dossiers relatifs aux produits médicaux¹⁹.
16. Renforcer les procédures électroniques d'évaluation des médicaments afin d'améliorer l'efficacité des évaluations des dossiers et ainsi en raccourcir les délais.
17. Revoir les critères de renouvellement et de modification de l'enregistrement des produits afin de garantir une approche sur la base du risque et que seule la documentation pertinente est demandée à l'organisation concernée.

¹⁹ D'après l'indicateur RS05 de l'OEG de l'OMS : « Un système de gestion de la qualité (SGQ) incluant les principes de gestion des risques est mis en œuvre. » Selon l'OMS, « le SGQ est un outil précieux pour aider les ANR à améliorer le crédit accordé à leurs décisions et à atteindre une plus grande stabilité dans leurs opérations, à inclure la planification systématique, le contrôle et à améliorer la qualité de tous les processus à travers toutes les fonctions de réglementation, et assurer une approche globale pour tous ».

18. Envisager de limiter la durée de validité des dérogations et restreindre leur utilisation à des circonstances exceptionnelles, car elles peuvent nuire au système.
19. Utiliser des plateformes régionales existantes pour inclure les médicaments SMNE à la liste des médicaments prioritaires pour effectuer des évaluations conjointes et procéder ensuite à leur enregistrement dans les états membres.
20. Utiliser les équivalents régionaux et les meilleures pratiques internationales comme référence, notamment une loi type et des directives régionales, afin de constituer un cadre réglementaire pour les appareils et gaz médicaux. Les ANR pourraient également entreprendre une approche par étapes pour réglementer les appareils médicaux, en mettant davantage l'accent sur les appareils à haut risque.

CONCLUSION

La plupart des médicaments traceurs SMNE sont enregistrés dans les neuf pays considérés pour cette étude, cependant la moyenne globale de 80 % des médicaments pour lesquels au moins un produit a été enregistré dissimule en fait d'importantes disparités. Certains pays (Sénégal, Mali et Népal) ont moins de médicaments enregistrés et certains médicaments traceurs sont enregistrés dans encore moins de pays. L'hydralazine 20 mg, le sulfate de magnésium 500 mg/ml, la gentamicine 20 mg et la benzylpénicilline procaine 1 g par injection ainsi que les sachets de SRO aromatisés 200 ml ne sont notamment pas enregistrés dans au moins quatre des pays interrogés. Les marchés des médicaments SMNE essentiels sont, pour la plupart, des marchés à gros volume, mais à faible coût et à faible bénéfice. Il est donc important de chercher à rationaliser le processus d'enregistrement afin d'atténuer les facteurs dissuadant les fabricants de produits dont la qualité est garantie à entrer sur le marché. Les conclusions laissent penser que de telles mesures impliqueront des changements au niveau juridique, organisationnel et procédural dans les neuf pays, c'est-à-dire des solutions structurelles à court, moyen et long terme. Le rôle des partenaires du développement est crucial pour soutenir les pays dans leurs initiatives d'amélioration de la qualité et de l'efficacité de la réglementation, en vue d'un meilleur accès à des produits médicaux sûrs, efficaces et de bonne qualité.



USAID
FROM THE AMERICAN PEOPLE

Ce document a été rédigé avec le soutien généreux du peuple américain par le biais de l'Agence des États-Unis pour le développement international (USAID) en vertu du contrat no 7200AA18C00074. Son contenu relève de la responsabilité de Management Sciences for Health et ne reflète pas nécessairement l'avis de l'USAID ou du Gouvernement des États-Unis.