

NOTE D'INFORMATION TECHNIQUE

Processus technique de transition vers les nouvelles formulations pédiatriques contre la tuberculose

TRAITEMENT PÉDIATRIQUE INADÉQUAT		➔	DÉSORMAIS DISPONIBLE	
				
DOSES INCORRECTES	COMPRIMÉS CASSÉS			
				
COMPRIMÉS ÉCRASÉS	GOÛT DÉSAGRÉABLE		DOSES CORRECTES, SOLUBLES DANS L'EAU, GOÛT AGRÉABLE	

TRAITEMENT PÉDIATRIQUE INADÉQUAT	➔	NOUVELLES RECOMMANDATIONS
----------------------------------	---	---------------------------

Catégorie de poids	Nombre de comprimés			Catégorie de poids	Nombre de comprimés		
	Phase intensive		Phase d'entretien		Phase intensive		Phase d'entretien
	RHZ 60/30/150	E 100	RH 60/30		RHZ 75/50/150	E 100	RH 75/50
4-6 kg	1	1	1	4-7 kg	1	1	1
7-10 kg	2	2	2	8-11 kg	2	2	2
11-14 kg	3	2	3	12-15 kg	3	3	3
15-19 kg	4	3	4	16-24 kg	4	4	4
20-24kg	5	4	5	>25 kg	Passer à la formulation adulte (RHZE)		
>25 kg	Passer à la formulation adulte (RHZE)						

WHO/EMP/PAU/2016.04

© Organisation mondiale de la Santé 2016

Tous droits réservés. Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé sont disponibles sur le site Web de l'OMS (<http://www.who.int>) ou peuvent être achetées auprès des Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; courriel : bookorders@who.int. Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Editions de l'OMS via le site Web de l'OMS à l'adresse http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html.

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Table des matières

Introduction	4
Portée et objet.....	7
Sensibilisation politique	8
Étapes du processus technique	9
A : Politique et Guides Nationaux de prise en charge	9
1.1 Actualisation des guides nationaux de prise en charge de l'infection tuberculose	9
1.2 Inclusion dans la liste nationale des médicaments essentiels et/ou le formulaire national	9
1.3 Enregistrement par les autorités nationales de réglementation pharmaceutique	9
B : Prévision, quantification et approvisionnement	12
2.1 Prévision et quantification.....	12
2.2 Plan de transition	15
2.3 Planification de l'approvisionnement	20
2.4 Tarification	20
C : Activités de contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques	22
3.1 Gestion des risques liés à la qualité dans la chaîne d'approvisionnement : ...	22
3.2 Pharmacovigilance/surveillance après la commercialisation	23
3.3 Système d'assurance qualité.....	24
D : Planification des activités de formation et d'information	24
4.1 Formation en cascade	24
4.2 Assistance technique	25
E : Liste des agents de liaison pour l'assistance technique dans chaque organisation	26
F : Ressources pour l'introduction des nouveaux produits.....	27

Introduction

La tuberculose est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez l'enfant. Chaque année, au moins 1 million d'enfants contractent la tuberculose et 140 000 en meurent – cela représente chaque jour près de 400 décès d'enfants qui auraient pu être évités.

Pendant trop longtemps, il n'existait aucun médicament antituberculeux dont la posologie était adaptée aux enfants. En 2010, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a révisé ses lignes directrices sur le traitement de la tuberculose pharmaco-sensible chez l'enfant, reconnaissant que les enfants ne sont pas simplement de petits adultes : par rapport à leur poids corporel, ils ont besoin de doses relatives plus élevées de médicament que les adultes. Cependant, les laboratoires pharmaceutiques n'ont pas fabriqué de produits conformes à ces nouvelles directives, faute d'incitation financière et d'informations commerciales fiables.

Depuis, dans le monde entier, les agents de santé et les soignants n'ont eu d'autre choix que d'improviser le traitement qu'ils dispensent aux enfants atteints de tuberculose. Pour parvenir à une dose correcte, ils doivent casser ou écraser de nombreux comprimés au goût amer, que les enfants s'efforcent d'avaler, ou, s'il existe des associations médicamenteuses à doses fixes de formulation pédiatrique, ils doivent estimer les doses correctes en les combinant de manière appropriée. Cela rend les six mois du traitement antituberculeux encore plus difficiles et suscite souvent des doutes sur l'exactitude de la dose reçue par les enfants. En définitive, ce problème peut rendre le traitement inefficace et accroître le taux de tuberculose pharmaco-résistante chez les enfants.

Au cours des trois dernières années, TB Alliance et l'OMS ont encouragé la mise sur le marché de médicaments antituberculeux de qualité avérée et à prix abordables, qui soient adaptés aux enfants, à des doses conformes aux recommandations internationales.

Aujourd'hui, il existe des médicaments simples à usage pédiatrique pour traiter la tuberculose pharmaco-sensible. Ces comprimés sont des associations à doses fixes (ADF) contenant plusieurs médicaments avec une formulation pédiatrique. Parmi ces associations figurent la combinaison rifampicine 75 mg + isoniazide 50 mg + pyrazinamide 150 mg, qui est prise pendant les deux premiers mois du traitement (phase intensive), suivie de l'association rifampicine 75 mg + isoniazide 50 mg pendant

au moins quatre mois et ce, jusqu'à la fin du traitement (phase de continuation). Ces comprimés sont disponibles avec un goût de fruit qui plaît aux enfants. Il ne s'agit pas de nouveaux médicaments, le dosage est ajusté et la forme galénique améliorée, ce qui la rend plus simple à administrer pour les soignants et les parents. Ces comprimés se dissolvent dans l'eau en quelques secondes, ce qui facilite la prise pour les enfants.

TB Alliance, en collaboration avec l'OMS, le Partenariat Halte à la tuberculose/GDF, l'UNICEF, Management Sciences for Health et d'autres organisations, encourage l'introduction de ces médicaments dans les pays à forte charge de morbidité tuberculeuse afin d'atteindre les enfants atteints de la tuberculose à chaque niveau de soins et à travers tous les secteurs du système de santé. L'introduction de ces nouveaux médicaments est prévue pour le début 2016.

Encadré 1 : Informations complémentaires

Produits	<ul style="list-style-type: none">• Rifampicine 75 mg + isoniazide 50 mg + pyrazinamide 150 mg (phase intensive de 2 mois)• Rifampicine 75 mg + isoniazide 50 mg (phase d'entretien de 4 mois)
Formulation	<ul style="list-style-type: none">• Comprimés au goût agréable de fruit.• Comprimés dispersibles en 10 secondes. À mélanger dans 50 ml d'eau.• Une fois reconstituée, la dispersion doit être bue dans un délai de 10 minutes.
Besoins de formation	<ul style="list-style-type: none">• Formulés pour être faciles d'emploi et permettre l'administration de la dose recommandée par l'OMS sans écraser ou casser les comprimés.• Besoin minimal de formation pour les prestataires de soins, y compris les parents, qui administrent le médicament.
Administration	<ul style="list-style-type: none">• La transition vers les nouveaux produits peut avoir lieu à tout moment durant le traitement.• Associations médicamenteuses à doses fixes (ADF) à dissoudre dans 50 ml d'eau, l'enfant devant boire tout le liquide dans les 10 minutes suivant la dissolution. À boire à jeun.
Profil d'innocuité	<ul style="list-style-type: none">• Ces produits ne sont pas de nouveaux médicaments, mais plutôt de nouvelles formulations de médicaments de première intention déjà existants. Ils ont un profil d'innocuité comparable à celui des ADF disponibles actuellement sur le marché.
Conditionnement	<ul style="list-style-type: none">• Semblable à celui des ADF actuelles, mais avec un code couleur différent sur l'emballage et un film protecteur sur l'emballage.• Plaquettes thermoformées avec film aluminium ; 28 comprimés par plaquette (7x4), 3 plaquettes par boîte → 84 comprimés par boîte au total.
Durée de conservation / Stockage	<ul style="list-style-type: none">• Durée de conservation de 2 ans.• Pas de chaîne du froid nécessaire.
Autres produits en cours de développement	<ul style="list-style-type: none">• Éthambutol 100 mg, dispersible.• Isoniazide 100 mg, dispersible.• Pyrazinamide 150 mg, dispersible.

Pour obtenir des informations techniques plus détaillées, consulter l'aide-mémoire de l'OMS sur les nouvelles ADF (http://www.who.int/tb/FDC_Factsheet.pdf?ua=1) ; pour les informations relatives aux produits MacLeod, consulter les fiches produits correspondantes (ou les sites tballiance.org/children et <http://www.who.int/tb/areas-of-work/children/en/>).

Portée et objet

Le présent document a pour objet d'aider les administrateurs des programmes de lutte contre la Tuberculose, les centres de traitement, les spécialistes des achats et de la chaîne d'approvisionnement et les prestataires des services d'assistance technique à planifier et mettre en œuvre la transition vers ces nouvelles formulations pédiatriques.

La présence d'un plan de transition permet de réduire et d'éliminer certains risques. Lorsque de nouveaux produits sont introduits, il est important, par exemple, de bien gérer la phase d'abandon progressif des anciens médicaments. La quantification, et en particulier la détermination du calendrier d'approvisionnement et de livraison des nouveaux médicaments, est également importante pour éviter toute pénurie durant la transition. Les plans de quantification au niveau national doivent concorder avec les plans de mise en œuvre au niveau des centres de traitement. Les nouveaux médicaments doivent être livrés assez tôt pour permettre d'initier le traitement des nouveaux patients avec les nouveaux médicaments, mais avec une période de transition suffisamment longue pour garantir la disponibilité de quantités adéquates d'anciens médicaments, permettant aux patients existants de terminer leur traitement. En l'absence de formation ou de communication officielle, l'arrivée de nouveaux médicaments peut être source de doutes et de confusion pour le personnel soignant au niveau des établissements de santé. Il faut donc que des activités de formation soient organisées selon un calendrier compatible avec l'arrivée des nouveaux médicaments.

Les étapes décrites dans le présent document permettront aux décideurs et aux administrateurs de différents domaines techniques de formuler, de faciliter et de mettre en œuvre une stratégie pour assurer une transition sans heurts vers les nouvelles formulations pédiatriques. Chacune de ces étapes devra être adaptée au contexte des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose. Dans les pays qui appliquent les directives thérapeutiques les plus récentes, le passage aux nouveaux médicaments ne représente pas un changement de dosage ; en revanche, dans les pays où les nouvelles directives thérapeutiques n'ont pas encore été adoptées, le passage à ces nouvelles ADF implique une augmentation de la quantité de principes actifs par rapport aux produits précédents. Par ailleurs, certains pays n'ont peut-être encore jamais utilisé de comprimés dispersibles pour le traitement de la tuberculose de l'enfant. Certains

programmes nationaux de lutte contre la tuberculose disposeront de capacités techniques suffisantes pour élaborer et appliquer ce plan sans difficultés, tandis que d'autres auront peut-être besoin d'un appui technique. Cette assistance technique peut être demandée à l'OMS, au Service pharmaceutique mondial (GDF), à Management Sciences for Health ou à d'autres partenaires de développement qui jouent un rôle actif dans la prévention et le traitement de la tuberculose chez l'enfant.

Sensibilisation politique

Il est indispensable qu'une volonté politique et un vaste consensus s'expriment en faveur du processus de transition, afin que les décideurs et les administrateurs disposent de l'appui technique et des autorisations dont ils ont besoin.

Les étapes techniques de la transition vers les nouvelles formulations pédiatriques font intervenir différentes entités nationales, telles que la direction de la pharmacie et du médicament, autorités réglementaires nationales, le programme national de lutte contre la tuberculose, les centres de prise en charge de la tuberculose et les centrales nationales d'achat de médicaments. Dans certains pays, le ministère des finances ou d'autres ministères pourront également être impliqués. La première étape consiste à identifier les parties prenantes concernées et à parvenir à un consensus sur les mesures à prendre pour appuyer la transition vers ces nouveaux médicaments.

Cela peut se faire lors d'une réunion unique ou d'une série de discussions. Une « check list » ainsi que d'autres documents pouvant être utilisés pour informer les parties prenantes sont fournis dans les annexes du présent document. Il est recommandé d'organiser une réunion de coordination au début de ce processus pour définir clairement les rôles et les responsabilités de chaque entité. Il importe également d'examiner le calendrier des activités, ces dernières étant généralement interdépendantes.

Étapes du processus technique

A : Politique et Guides Nationaux de prise en charge

1.1 Actualisation des guides nationaux de prise en charge de l'infection tuberculeuse

- Il convient que les pays actualisent le guide national de prise en charge de l'infection tuberculeuse pour les aligner avec les recommandations de 2014 de l'OMS relatives aux directives thérapeutiques contre la tuberculose (*Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children – 2e éd. OMS 2014¹*).
- À cette occasion, les pays pourront également aligner et adapter leur plan stratégique de lutte contre la tuberculose.

1.2 Inclusion dans la liste nationale des médicaments essentiels et/ou le formulaire national

- Les pays doivent intégrer les nouvelles formulations dans leur liste nationale de médicaments essentiels et/ou dans leur formulaire national. Dans certains pays, les autorisations d'approvisionnement et d'importation ne sont octroyées que pour les médicaments figurant sur ces listes.
- Les nouvelles formulations ADF pédiatriques figurent à titre de recommandation dans la liste modèle 2015 de l'OMS (<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/fr/>), et la commercialisation récente des deux ADFs (RH75/50 et RHZ75/50/150) motivera l'inclusion de nouvelles informations de référence dans la liste des médicaments essentiels de l'OMS. Toutefois, il est recommandé aux pays d'actualiser leur propre liste nationale de médicaments essentiels sans attendre, la liste de l'OMS ne servant que de référence.

1.3 Enregistrement par les autorités nationales de réglementation pharmaceutique

- Suite à l'examen des dossiers par l'Expert Review Panel (ERP), l'OMS a approuvé l'approvisionnement des nouvelles formulations ADF pédiatriques pour le traitement de la tuberculose pharmaco-sensible, au travers de GDF. Le processus

¹ Malheureusement pour l'instant disponible qu'en anglais.

de pré-qualification de l’OMS est en cours et devrait aboutir à une autorisation complète en 2016. Le site Web de pré-qualification de l’OMS, accessible au public, contient la liste des médicaments pré-qualifiés par l’OMS et indique le statut des dossiers en cours d’évaluation par le Programme de pré-qualification de l’OMS.

- Au niveau des pays : les dossiers d’enregistrement des nouvelles formulations devront être préparés avec suffisamment d’avance pour permettre l’importation correcte et légale des médicaments dans le pays. L’OMS encourage les pays à procéder à l’enregistrement de ces médicaments sur le marché national, ainsi qu’à assurer le processus de pharmacovigilance et de surveillance après la mise sur le marché.
- Dans les pays où l’enregistrement se trouve retardée, des dérogations réglementaires ou des autorisations de courte durée à titre temporaire pourront être envisager uniquement afin de faciliter l’approvisionnement initial de ces nouvelles formes pédiatriques.
- Pour faciliter le processus d’enregistrement, les pays sont invités, s’ils le souhaitent, à participer à la procédure d’enregistrement collaborative de l’OMS. Des informations complémentaires sur cette procédure sont disponibles sur le site <http://apps.who.int/prequal/>. Cette approche est particulièrement recommandée aux pays qui souhaitent éviter le recours aux dérogations réglementaires pour les produits antituberculeux. Dans le cadre de cette procédure de collaboration, l’OMS partage les informations issues de l’évaluation de préqualification d’un produit donné avec les autorités nationales de réglementation pharmaceutique, à titre confidentiel et conformément à un accord passé avec les fabricants. Les autorités nationales de réglementation pharmaceutique rendent alors leur décision d’enregistrement dans un délai de 90 jours après avoir pris connaissance de l’information partagée, ce qui peut accélérer le processus d’enregistrement.

Encadré 2 : Informations complémentaires

Recommandations de l'OMS

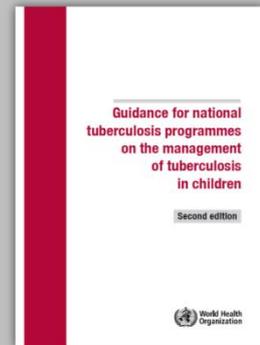
Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children – 2e éd. OMS 2014 (http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/)

Recommandation 8 (mise à jour par rapport aux Recommandations rapides de 2010, avec une nouvelle plage de doses pour l'isoniazide)

Le traitement de la tuberculose chez l'enfant repose sur l'administration quotidienne des doses suivantes de médicaments antituberculeux :

- isoniazide (H) 10 mg/kg (plage de 7-15 mg/kg) ; dose maximale de 300 mg/jour
- rifampicine (R) 15 mg/kg (plage de 10-20 mg/kg) ; dose maximale de 600 mg/jour
- pyrazinamide (Z) 35 mg/kg (plage de 30-40 mg/kg)
- éthambutol (E) 20 mg/kg (plage de 15-25 mg/kg)

Le traitement de première intention de la tuberculose pharmaco-sensible consiste en une phase intensive de **deux mois** avec prise d'isoniazide, de rifampicine, de pyrazinamide (et éventuellement d'éthambutol, selon les directives nationales), suivie d'une phase d'entretien par l'isoniazide et la rifampicine pendant **au moins quatre mois**.



Pour la phase intensive du traitement :

rifampicine 75 mg + isoniazide 50 mg + pyrazinamide 150 mg

Pour la phase d'entretien du traitement :

rifampicine 75 mg + isoniazide 50 mg

B : Prévion, quantification et approvisionnement

2.1 Prévion et quantification

- Les activités de prévion/quantification doivent être alignées avec le plan d'approvisionnement pour limiter les pertes et assurer un passage en douceur des anciennes formulations pédiatriques aux nouvelles formulations.
- Les décisions doivent se fonder sur les données d'inventaire les plus récentes. Il est vivement recommandé de procéder à un inventaire physique des stocks existants au début du processus de quantification.
- La quantification, réalisée à partir de données fiables, exactes et récentes, devra inclure :
 - les quantités à commander pour une année, en tenant compte des stocks de réserve qui ont été convenus conformément aux recommandations nationales ou aux accords conclus avec les donateurs (par exemple le Fonds mondial, le GDF ou d'autres donateurs bilatéraux) ;
 - les données doivent être basées sur des méthodes de quantification validées, comme par exemple sur la morbidité, l'analyse de la consommation (en utilisant les anciennes formulations comme indicateur), la consommation aux niveaux des services de santé ou des méthodes mixtes (ajustées). Toute méthode employée doit être ajustée pour tenir compte des cibles ou d'autres activités susceptibles d'avoir une incidence sur la quantification ;
 - l'hypothèse pour la quantification est basée sur une prise moyenne de 3 comprimés par jour par enfant. Si l'on dispose d'informations détaillées sur les catégories de poids des enfants en cours de traitement ou sur l'évolution de ces catégories, la moyenne de 3 comprimés peut être remplacée par la dose effective pour chaque catégorie de poids ;
 - une analyse des stocks existants **et** des stocks en cours d'approvisionnement (commandes en attente ou en transit), sans oublier de tenir compte de la date de péremption de ces stocks ;
 - les délais normaux d'approvisionnement sont appliqués: les délais de production et de livraison des nouvelles ADF ne changeront pas par rapport à l'ancienne formulation.

- Il est recommandé d'utiliser un outil de quantification auquel on est habitué, cela peut être : la feuille de calcul de GDF (<http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/psmtools.asp>), ou l'outil Quant TB (V3, V4 bientôt disponible) (<http://siapsprogram.org/tools-and-guidance/quantb/>) ou d'autres programmes ou feuille Excel. À noter que le programme Quant TB sert également de système de surveillance et d'alerte précoce.

Remarque : Dans les pays bénéficiant du soutien du Fonds mondial, la « Liste des produits sanitaires » et la quantification doivent être actualisées et alignées sur les directives thérapeutiques du pays et de l'OMS lors de tout changement de formulation.

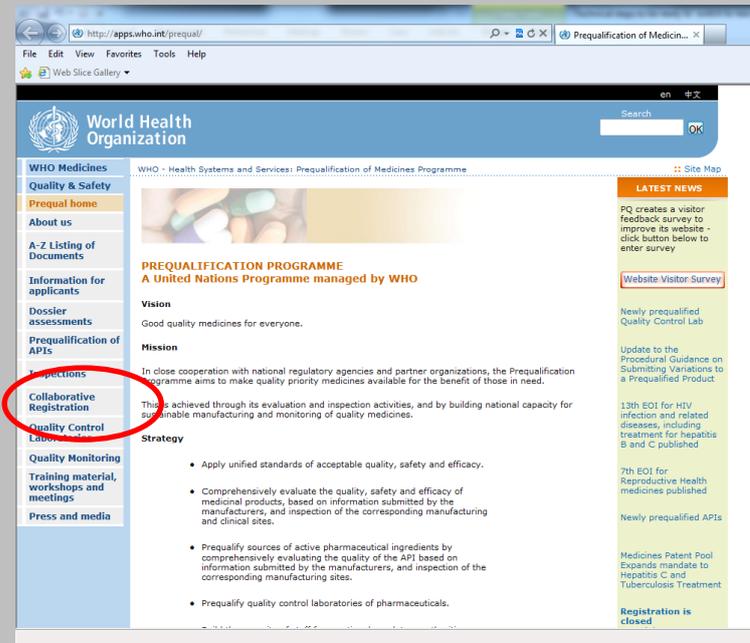
Pour actualiser la liste des produits sanitaires et la quantification, consulter [http://www.theglobalfund.org/documents/fundingmodel/FundingModelHealthProductsQuantitiesAndRelatedCosts Template all/](http://www.theglobalfund.org/documents/fundingmodel/FundingModelHealthProductsQuantitiesAndRelatedCostsTemplateall/)



Encadré 3 : Informations complémentaires

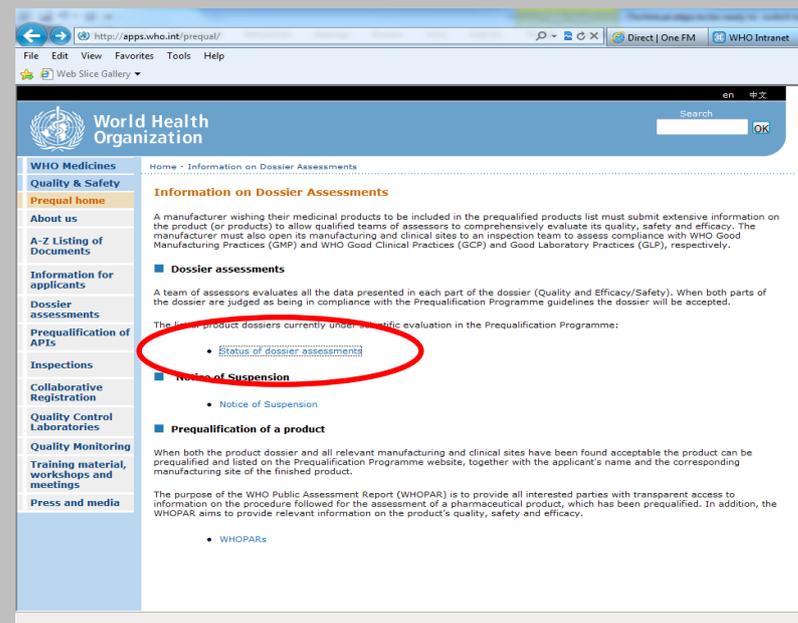
Procédure d'enregistrement collaborative de l'OMS

Les pays inscrits à la procédure d'enregistrement collaborative sont recensés sur le site Web <http://apps.who.int/prequal/>. Pour obtenir des informations plus détaillées sur ces pays, cliquer sur « collaborative registration ».



Site Web de pré-qualification de l'OMS (<http://apps.who.int/prequal/>)

Sur ce site Web, il est également possible, pour suivre le processus de pré-qualification, de consulter la liste des médicaments pré-qualifiés par l'OMS, ainsi que le statut des dossiers en cours d'évaluation par le Programme de pré-qualification de l'OMS.



2.2 Plan de transition

- Un plan de transition adéquate suppose que les stocks de médicaments d'ancienne formulation sont gérés de sorte à assurer à la fois une disponibilité suffisante jusqu'à l'arrivée des nouvelles AFD et un minimum de pertes.
- La première étape du plan de transition consiste à déterminer le nombre de mois de stock disponible au niveau national pour la phase intensive (3AFD) et la phase de continuation (2AFD), en comptant le stock existant et le stock en cours d'approvisionnement. Ce chiffre permet déterminer combien de temps va durer ce stock en fonction du protocole, ceci pour la phase intensive et pour la phase de continuation. Il faudra ensuite retenir le nombre de mois de stock le plus court (entre le nombre de mois de stock servant aux traitements de la phase intensive celui de la phase de continuation).

On peut également choisir d'opérer la transition de manière indépendante pour la phase intensive ou la phase de continuation, mais cette approche est plus complexe. Donc, le nombre de mois minimum pour une transition est de 6 mois (traitement complet) afin de pouvoir finir le traitement des patients enrôlés à j-1 avant le passage aux nouvelles AFD.
- Le nombre de mois de stock restant aide à déterminer quand placer la commande en fonction du temps d'approvisionnement (validation, production, envoi, dédouanement). La période de transition se place entre l'arrivée des nouvelles AFD et la fin du stock des anciennes AFD.
- Selon le nombre de mois couverts par les stocks existants, le pays détermine les dates de début et de fin de la transition. La fin de la transition devra avoir lieu avant que les stocks existants ne soient complètement épuisés afin d'assurer la continuité du traitement des patients déjà enrôlés jusqu'à la fin.
- Cette période de transition doit être suffisamment longue pour permettre une mise en œuvre adéquate, mais suffisamment courte pour éviter les ruptures de stock au niveau des régions/districts.
- Une fois la période de transition fixée, la stratégie du plan devra tenir compte de plusieurs facteurs nationaux et établir un ordre de priorité en fonction de l'emplacement géographique des centres :
 - Le passage aux nouveaux médicaments étant difficile à opérer sur tous les sites en même temps, une approche progressive, donnant la priorité à des

sites spécifiques, peut être indiqué. Le plan devra identifier les régions/comtés/points de délivrance qui seront prioritaires ;

- Les priorités devraient être établies au regard des stocks restants de médicaments d'ancienne formulation au niveau régional et au niveau des centres de distribution. Il est complexe d'opérer une redistribution des anciennes formulations si l'on trouve un surstock ;
 - La capacité de stockage aux niveaux central et régional est un facteur important à prendre en compte dans les plans d'approvisionnement ;
 - Une fois la transition commencée, il est essentiel que le plan contienne des précautions pour gérer la circulation concomitante de deux types de formulations pédiatriques dans le pays, ce qui pourrait être source de confusion pour le personnel de santé et les patients ;
 - Les facteurs saisonniers doivent être pris en compte. Par exemple, dans certains pays, les régions constituent des réserves de stock pour l'hiver ou la saison des pluies, périodes où les transports sont difficiles ;
 - Le cycle de distribution du niveau central ou niveau périphérique est important : s'il est trimestriel plutôt que mensuel, la transition de tous les sites de délivrance des médicaments prendra plus de temps. Dans ce cas, les stocks demeureront au niveau central plus longtemps et il faudra être particulièrement attentif à la durée de conservation du produit ;
 - Il convient d'assurer un suivi étroit des stocks existants et de leur taux de consommation, avant et pendant la transition. L'intensification des activités de formation ou la mise en œuvre de nouvelles interventions de lutte contre la tuberculose de l'enfant peuvent modifier les taux de consommation dans le pays.
- Une fois la transition achevée il est recommandé de n'avoir plus qu'une seule formulation en circulation. De ce fait, le stock restant des anciennes formulations devra être rassemblé puis détruit selon les protocoles nationaux en vigueur.
 - Si la période de transition est trop courte, envisager la possibilité d'une commande d'anciennes ADF en même temps que la commande des nouvelles AFD pour faire le lien (et éviter toute rupture de stock),.
 - Remarque: Les pays bénéficiant du soutien du Fonds mondial ne sont pas tenus d'utiliser un format/modèle particulier pour préparer leur plan de transition,



mais ce dernier doit être transmis au Fonds mondial accompagné de la liste actualisée de produits sanitaires.

Encadré 4 : Informations complémentaires

Checklist des données nécessaires à la quantification :

1. La liste des médicaments antituberculeux pédiatriques de première intention utilisés dans le pays, avec des informations sur leur présentation + la dose quotidienne + la fréquence hebdomadaire + la durée en mois ;
2. Le nombre de cas pédiatriques enrôlés chaque mois, ou chaque trimestre, au niveau national (c'est-à-dire le nombre total de cas pour lesquels le traitement a été initié par mois ou par trimestre) au cours des deux dernières années ;
3. Le taux ou nombre de cas ayant arrêté ou interrompu le traitement toutes raisons confondues (« taux d'attrition »), qu'il s'agisse de sujets perdus de vue ou de patients qui ont abandonné le traitement, sont décédés, sont passés à un traitement différent, etc., au cours des 2 dernières années. Dans QuantTB, ces informations doivent être saisies en fonction du médicament ;
4. Le nombre de cas futurs pour lesquels on estime que le traitement sera nécessaire pour chaque protocole décrit. Cette information peut déjà figurer dans les plans stratégiques du programme national de lutte antituberculeuse, ainsi que dans les documents demandés par le Fonds mondial ou les donateurs. Toutefois, il importe d'examiner les chiffres existants à la lumière des données historiques sur le nombre de cas antérieurs et en tenant compte de l'évolution attendue ou des cibles indiquées.

Nombre de comprimés en fonction du poids :

Enfants

Catégorie de poids	Nombre de comprimés		
	Phase intensive		Phase d'entretien
	RHZ 75/50/150	E 100	RH 75/50
4-7 kg	1	1	1
8-11 kg	2	2	2
12-15 kg	3	3	3
16-24 kg	4	4	4
>25 kg	Prendre la formulation adulte		

À noter que les enfants de plus de 25 kg prennent la formulation adulte et doivent donc être comptés parmi les adultes pour les besoins de la quantification.

Adultes

Catégorie de poids	Nombre de comprimés	
	Phase intensive	Phase d'entretien
	RHZE 150/75/400/275	RH 150/75
26-29 kg	2	2
30-39 kg	2	2
40-54 kg	3	3
55-70 kg	4	4
>70 kg	5	5

5. L'inventaire des stocks de médicaments, au niveau central ou sur l'ensemble du pays. On notera également la date à laquelle ces informations ont été recueillies (date d'inventaire) ;
6. Le calcul de la consommation et du nombre de mois couverts par les stocks disponibles selon le type de produit ;
7. Le nombre de comprimés comme unité (et non le nombre de boîtes) déjà commandées, mais pas encore reçues (stock « en commande »), ainsi que la date de livraison estimée (la date de péremption n'est pas une information obligatoire, mais elle est importante et devrait être indiquée si elle est disponible) ;
8. Le délai d'approvisionnement propre au pays. Comment déterminer le délai d'approvisionnement pour votre pays ?

- Tenir compte du processus de quantification qui a lieu au niveau national (réunion de quantification et sa validation)
- Tenir compte du processus de validation, national ou international (si donateurs impliqués dans le financement)
- Tenir compte du temps de réponse après soumission de la proposition au GDF ou aux donateurs, ainsi que du délai d'approbation pour le transfert des fonds
- Tenir compte du délai imposé par le GDF ou le fabricant
- Tenir compte du temps nécessaire à la procédure « feu vert » si elle est appliquée par votre pays (permis d'importation pour le fabricant avant l'expédition des produits)
- Tenir compte des délais d'expédition (transport aérien ou maritime, voire les deux pour certains pays enclavés)
- Tenir compte du processus de dédouanement dans votre pays
- Tenir compte du transport entre le point d'entrée et le(s) site(s) de stockage

9. les stocks de réserve et le nombre minimum et maximum de mois couverts par les stocks (au moins au niveau central).

Des renseignements complémentaires sur les données essentielles de quantification sont disponibles dans le manuel d'utilisation de QuantTB (<http://siapsprogram.org/wp-content/uploads/2015/12/QuanTB-Users-Guide-18-November-2015-format.pdf>).

Encadré 5 : Informations complémentaires

Pour procéder à une quantification correcte, les pays doivent disposer de données fiables. Cela exige une approche standardisée de collecte des données individuelles des patients, notamment concernant l'issue du traitement, ces données étant ensuite utilisées pour produire une synthèse trimestrielle des issues thérapeutiques chez les cohortes de patients.

Les données essentielles suivantes sur les enfants doivent être recueillies pour permettre une quantification adéquate et fiable des antituberculeux pédiatriques (liste non exhaustive) :

- Tous les types de cas différents doivent être notifiés séparément : les cas de tuberculose pulmonaire seront donc distingués des cas de tuberculose extra pulmonaire (parfois, le système d'information pour la gestion ne signale que certains types de cas, notamment les cas de tuberculose à frottis positif) ;
- Les cas confirmés en laboratoire doivent être distingués des cas diagnostiqués cliniquement ;
- Les nouveaux cas doivent être distingués des cas ayant fait l'objet d'un traitement antérieur ;
- Une collecte systématique des données doit être effectuée pour tous les cas de tuberculose afin de recueillir au moins chacune des variables suivantes :
 - o Le poids (à défaut l'âge ou la tranche d'âge)
 - o le sexe
 - o l'année d'enregistrement
 - o les résultats d'examen bactériologique
 - o les antécédents de traitement
 - o le site anatomique de la maladie
 - o pour les systèmes fondés sur l'identification des cas, un identifiant du patient.

Pour plus d'information sur les données relatives à la tuberculose, consulter le site Web de l'OMS sur le suivi et l'évaluation (http://www.who.int/tb/dots/monitoring_evaluation/fr/).

2.3 Planification de l'approvisionnement

- Les plans d'approvisionnement doivent concorder avec le plan de transition en termes de calendrier.
- Les nouvelles ADF sont disponibles à des prix déjà négociés et convenus auprès de GDF: http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp.
L'approvisionnement des nouvelles ADF par l'intermédiaire du GDF se fait à l'aide du même formulaire de commandes que pour les autres médicaments, disponible en anglais et en espagnol sur le site Web du GDF (http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/procurement_forms.asp). Tous les pays touchés par la tuberculose sont invités à regrouper leurs commandes auprès du GDF ; toutefois, selon les besoins, les nouvelles ADF peuvent aussi être commandées directement auprès du fabricant. Les prix et les conditions d'approvisionnement peuvent être différents.
- Il est indispensable que le plan d'approvisionnement puisse être ajusté et actualisé à tout instant, en particulier durant la transition. Lorsque l'approvisionnement est effectué par l'intermédiaire du GDF, un système en ligne (Système de gestion des commandes du GDF) permet au pays d'assurer le suivi de ses commandes et du calendrier de livraison. Les pays peuvent également préparer leur propre tableau Excel pour suivre l'approvisionnement.
- Le délai standard imposé par le GDF est de 4-6 mois après la réception du paiement, ce qui comprend le délai de production, le contrôle de la qualité, l'inspection avant expédition, et le transport.



Remarque : Les pays bénéficiant du soutien du Fonds mondial ne sont pas tenus d'utiliser un format/modèle particulier pour préparer leur plan d'approvisionnement, mais ce dernier doit être transmis au Fonds mondial accompagné de la liste actualisée de produits sanitaires.

2.4 Tarification

- Le prix actuel (février 2016) des nouvelles ADF est établi à :
 - RH 75/50 : US \$2,41 (boîte de 84 comprimés)
 - RHZ 75/50/150 : US \$2,95 (boîte de 84 comprimés)

Pour obtenir des informations complémentaires sur les prix et les produits, consulter la liste des produits du GDF disponible en ligne :

(http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp)

- Il est possible que d'autres fabricants entrent sur le marché des antituberculeux pédiatriques en 2016, ce qui pourrait avoir une incidence sur les prix à long terme. Cependant, les prix actuels devraient rester stables au cours de l'année 2016.



Remarque : Il est recommandé aux pays bénéficiant d'un appui du Fonds mondial de contacter le gestionnaire de leur portefeuille pour discuter de l'effet éventuel de la transition sur leurs budgets ou leurs cibles. Si une reprogrammation s'avère nécessaire, les pays devront collaborer avec l'équipe de pays du Fonds mondial pour veiller à la disponibilité des fonds nécessaires à la transition.

Encadré 6 : Exemple d'un pays X qui passe une commande au travers de GDF

Après inventaire, le pays X détermine qu'il a 14 mois de stock restant pour phase intensive et 16 mois pour la phase de continuation. Il n'a pas de commande en attente. Choisisant la date d'expiration la plus courte, il estime 14 mois de stock.

La commande des nouvelles AFD pédiatriques doit arriver au début de la période de transition et les anciennes AFD pédiatriques doivent durer jusqu'à son terme (dans l'exemple 14 mois). Pour trouver la durée de la période de transition, il faut donc soustraire le délai d'approvisionnement au nombre de mois de stock restant. La commande ne pourra pas arriver avant cela.

Dans le pays X, d'après les dernières commandes passées, il faut :

- 1 mois : pour la validation finale de la quantification, la validation de la cotation soumise par GDF et le transfert des fonds pour la commande
- 6 mois : délai de « GDF » incluant la passation de commande au fournisseur, la fabrication des AFD, le contrôle de qualité et l'envoi dans le pays.
- 1 mois pour les formalités douanières et le transport au magasin central de stockage

Les délais d'approvisionnement sont donc de 8 mois (6+1+1). Si l'on passe la commande immédiatement, les nouvelles AFD pédiatriques seront disponibles au magasin central de stockage dans 8 mois.

Sur les 14 mois de stock dont le pays dispose, il reste donc 6 mois (14 -8) pour une période de transition. Le pays X devra organiser la transition vers les nouvelles formes pédiatriques AFD en 6 mois maximum. Autrement dit le pays doit avoir terminé la transition dans les 6 mois après l'arrivée de la commande des nouvelles formes pédiatriques AFD, car après 6 mois, les anciennes AFD pédiatriques seront en rupture de stock.

Le nombre de mois de stock à disposition le jour de la quantification couvre généralement le délai d'approvisionnement mais guère plus. Le défi ici, sera d'y inclure une période de transition. Si l'on décide que 6 mois sont suffisants, il faudra impérativement mettre à profit la période d'approvisionnement, dans l'exemple ci-dessus, 8 mois, pour planifier la période de transition. Si cette période est jugée insuffisante, la commande devra contenir aussi les anciennes AFD pour couvrir la période d'ajustement. Le nombre de mois supplémentaires correspondra au nombre de mois additionnels à la période de transition.

C : Activités de contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques

3.1 Gestion des risques liés à la qualité dans la chaîne d'approvisionnement :

- Conditions de stockage recommandées par le fabricant : *Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C, à conserver dans un endroit sec, à l'abri de la lumière.*
- Dans de nombreux pays, les recommandations exigeant de conserver les produits à une température inférieure à 25 °C et dans un endroit sec impliquent un contrôle étroit des conditions de stockage des produits (température et humidité) tout au long de la chaîne d'approvisionnement (aux niveaux central et périphérique), comme pour tout autre médicament, conformément aux Bonnes pratiques de distribution et de stockage de l'OMS (distribution : http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GoodDistribution)

[nPracticesTRS957Annex5.pdf](#); stockage : http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GoodDistributionPracticesTRS957Annex5.pdf) et

aux directives nationales.

- Des informations complémentaires sur la sensibilité des produits peuvent être communiquées dans le dossier d'enregistrement ou par le fabricant.

3.2 Pharmacovigilance/surveillance après la commercialisation

- L'OMS préconise une gestion et un suivi actif de l'innocuité des médicaments antituberculeux, la pharmacovigilance reste une priorité pour les médecins impliqués dans la lutte contre la tuberculose. L'intensification des efforts thérapeutiques, comme l'introduction de nouveaux médicaments ou de nouvelles formulations dans des populations présentant différents profils démographiques, états nutritionnels et conditions de comorbidité (notamment VIH-tuberculose), peut avoir une incidence sur la forme et la fréquence des réactions indésirables aux médicaments (voir <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/pharmacovigilance/en/>).
- Il est conseillé aux pays de former les agents de santé à l'utilisation du formulaire de notification utilisé par le pays pour signaler les effets indésirables au centre national de pharmacovigilance ou aux autorités nationales de réglementation pharmaceutique. Étant donné que les médicaments abordés ici se présentent sous une nouvelle forme pharmaceutique, il est extrêmement important que les réactions indésirables soient surveillées. Dans les pays qui appliquent les directives thérapeutiques les plus récentes, le passage aux nouveaux médicaments ne représente pas un changement de dosage ; en revanche, dans les pays où les nouvelles directives thérapeutiques n'ont pas encore été adoptées, le passage à ces ADF implique une augmentation de la quantité de principes actifs par rapport aux produits précédents. Par ailleurs, certains pays n'ont peut-être encore jamais utilisé de comprimés dispersibles pour le traitement de la tuberculose de l'enfant.
- Le site Web « PV Toolkit » (<http://pvtoolkit.org/>) contient des ressources et des informations utiles sur la pharmacovigilance. On y trouve également les renseignements nécessaires pour s'inscrire au Programme OMS de

pharmacovigilance internationale. Le système d'alerte sur les médicaments est accessible sur le site Web de l'OMS (<http://www.who.int/medicines/about/en/>).

3.3 Système d'assurance qualité

- L'OMS et ses partenaires ont élaboré des lignes directrices MQAS relatives à l'approvisionnement et à la gestion des produits à usage médical. Elles fournissent notamment des orientations sur l'inspection avant/après l'expédition, l'échantillonnage, le contrôle de la qualité, les procédures de réception des stocks, ainsi que les bonnes pratiques de stockage.

(http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/ISBN9789241209861-TRS986.pdf)



Remarque : Les pays soumis aux lignes directrices du Fonds mondial appliquent les procédures de contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques décrites sur le site suivant, conformément aux exigences applicables aux bénéficiaires principaux du Fonds mondial :

(<http://www.theglobalfund.org/en/healthproducts/qualityassurance/pharmaceutical/>)

D : Planification des activités de formation et d'information

4.1 Formation en cascade

L'expérience montre que toute transition vers un nouveau produit doit s'accompagner d'une formation, même minime, pour éviter la confusion et le mauvais usage involontaire du produit.

- Une fois les nouvelles lignes directrices actualisées et adoptées, il convient que les pays organisent une formation pour le personnel clinique destiné à prescrire et/ou délivrer les nouvelles AFD pédiatriques.
- De nouveaux algorithmes de planification et des supports pratiques doivent être conçus et déployés à l'appui de la formation.
- Le personnel des dépôts médicaux, aux niveaux central et périphérique, devrait également participer aux activités de formation.

- Le calendrier de formation sera défini de sorte à concorder avec les cycles d'approvisionnement et les besoins programmatiques mais aussi à tirer parti d'événements particuliers, comme la Journée mondiale de la tuberculose, pour communiquer des informations complémentaires sur les nouvelles formulations pédiatriques au personnel médical et au grand public.
- Les pays trouveront un ensemble d'outils pouvant leur être utiles, à adapter à leur propre situation, contenant notamment une vidéo, sur le site http://www.who.int/tb/challenges/childtbtraining_manual/en/. TB Alliance a également élaboré un module destiné à informer les enfants : (<http://www.tballiance.org/downloads/community/Childhood-TB-Toolkit.pdf>).

4.2 Assistance technique

- Selon les résultats de l'auto-évaluation (annexe 1) et la disponibilité des ressources (humaines et financières) dans le pays, une assistance technique supplémentaire pourra être demandée auprès des partenaires.
- Il est recommandé d'adresser la demande initiale d'assistance technique à des organismes qui soutiennent déjà le programme national de lutte contre la tuberculose. La fonction de liaison pour l'assistance technique, le cas échéant, sera assurée par le bénéficiaire principal (ou sous-bénéficiaire) et/ou l'agent de liaison (point focal) de l'OMS déjà désigné pour appuyer le programme nationale de lutte contre la tuberculose.
- Il est important de coordonner l'assistance technique pour éviter de surcharger le programme national.
- GDF poursuivra ses missions de surveillance pour les pays remplissant les conditions fixées et pourrait également fournir une assistance technique ciblée à l'appui du déploiement des nouvelles formulations pédiatriques.

E : Liste des agents de liaison pour l'assistance technique dans chaque organisation

OMS/Siège

Chaîne d'approvisionnement

- Lisa Hedman, Responsable technique hedmanl@who.int,
- Sophie Laroche, Responsable technique, laroches@who.int

Soutien technique et coordination pour la tuberculose

- Annemieke Brands, Responsable technique, brandsa@who.int
- Malgorzata Grzemska, Coordinateur, Coordination du soutien technique, grzetskam@who.int

Préqualification/enregistrement collaborative

- Deusedit Mubangizi, Responsable technique, mubangizid@who.int

MSH

- Maura Soucy Brown, Conseiller technique, msoucy@msh.org
- Patricia Jodrey Paredes, Conseiller principal, pparedes@msh.org
- Reem Ghoneim, Conseiller technique, rghoneim@msh.org

Partenariat Halte à la tuberculose/GDF

- Magali Babaley, Responsable de l'équipe de pays et du soutien technique et Responsable par intérim de l'équipe chargée de l'approvisionnement, magalib@stoptb.org
- Hye Lynn Choi, Responsable technique, hyelynnc@stoptb.org
- Nigorsulton Muzafarova, Responsable de la qualité des produits, nigorsultonm@stoptb.org

Fonds mondial

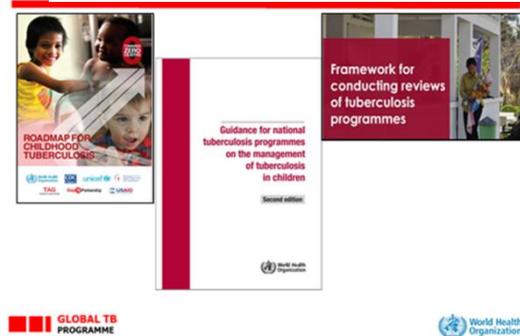
- Angelica Perez, Spécialiste principale de gestion des produits sanitaires, Angelica.Perez@theglobalfund.org

Alliance mondiale pour la mise au point de médicaments antituberculeux

- Shelly Malhotra, Directrice, Accès aux marchés, shelly.malhotra@tballiance.org
- Cherise Scott, Directrice, Programmes pédiatriques, cherise.scott@tballiance.org

F : Ressources pour l'introduction des nouveaux produits

Outils et lignes directrices



Autres ressources :

<http://www.who.int/tb/fr/>

http://www.who.int/tb/challenges/childtbtraining_manual/en/

<http://www.tballiance.org/child-survival/child-tb-resources>

<http://www.who.int/tb/publications/tb-childhoodroadmap/en/>

<https://childhoodtb.theunion.org/courses/CTB1/fr/intro>

Annexe 1 : Checklist pour l'auto-évaluation du programme national de lutte contre la tuberculose

Si des lacunes sont identifiées ou si une assistance technique est nécessaire pour l'un des domaines mentionnés ci-dessous, contacter l'agent de liaison de l'organisation technique concernée, tel qu'indiqué dans le document.

Coordination générale

- S'assurer de la volonté officielle de toutes les parties prenantes à opérer la transition vers les nouvelles ADF pédiatriques
- Établir le comité de surveillance
- Programmer les services de soutien et d'assistance technique au besoin
- Organiser des réunions des partenaires pour fournir à tous les intervenants de la lutte antituberculeuse des informations sur la transition
- Assurer une surveillance régulière de la chaîne d'approvisionnement

Politique et réglementation nationales

- Actualiser les lignes directrices nationales pour les aligner sur les recommandations de 2014 de l'OMS relatives aux directives thérapeutiques contre la tuberculose (*Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children – 2e éd. OMS 2014*).
- Actualiser en conséquence le plan stratégique national de lutte antituberculeuse.
- Soutenir les autorités nationales de réglementation envisageant de signer le mémorandum d'accord pour la procédure collaborative d'enregistrement OU
- Informer le GDF, les dépôts médicaux centraux ou les autorités compétentes de l'intention d'acheter les nouvelles formulations et faciliter la soumission du dossier
- Assurer la liaison avec les autorités de réglementation pharmaceutique durant le processus d'enregistrement
- Établir un comité ou demander au comité chargé de la révision de la liste nationale de médicaments essentiels d'inclure les nouvelles formulations pédiatriques antituberculeuses

Prévision et quantification

- Établir le comité de quantification des médicaments antituberculeux

- Analyser les approvisionnements passés pour décider de la durée de la période de transition entre les anciennes et les nouvelles formulations
- Regrouper toutes les informations requises pour l'exercice de quantification (voir encadré 4 à la page 7)
- Formuler une stratégie pour le plan de transition, en consultation avec toutes les parties intervenant dans l'approvisionnement, la distribution et l'utilisation des antituberculeux (dépôt central, entrepôt de transit, hôpital, centres DOTS).
- Assurer un suivi de la disponibilité des médicaments antituberculeux dans le pays pour réévaluer la quantification en continu (système d'alerte précoce QuantTB ou tout autre outil de surveillance des stocks)

Planification de l'approvisionnement

- Engager la procédure d'approvisionnement (par l'intermédiaire du GDF ou directement auprès du fabricant)
- Planifier l'approvisionnement en concordance étroite avec la période de transition

Activités de contrôle de la qualité

- Inclure les nouvelles formulations antituberculeuses dans les programmes nationaux de suivi et de gestion de l'innocuité des médicaments (surveillance après la mise sur le marché et pharmacovigilance)

Formation

- Élaborer un outil national de formation pour tous les personnels de santé concernés (voir l'outil de formation OMS/TB Alliance), sans oublier d'informer le personnel des dépôts médicaux, qui sera également formé
- Assurer un partage de l'information avec tous les personnels participant à la gestion des achats et de la chaîne d'approvisionnement avant l'arrivée des médicaments dans le pays
- Programmer la formation, le cas échéant, avant l'arrivée des médicaments dans le pays (consulter les dates figurant dans le plan de transition)

Évaluation réalisée par Nom : _____

Fonction : _____

Date : _____

Résultats vérifiés par Nom : _____

Fonction : Administrateur du programme national de lutte
contre la tuberculose

Date : _____