USAID FROM THE AMERICAN PEOPLE

Jhpiego
an affiliate of Johns Hopkins University

ACCELOVATE

Rapport final
décembre 2014

Analyse de rentabilisation : Investir dans la production de misoprostol de qualité dans les environnements à faibles ressources

Reproductive Health SUPPLIES COALITION 10 YEARS

La réalisation de ce rapport a été rendue possible grâce au soutien généreux du peuple américain par le biais de l'Agence des Etats-Unis pour le Développement international (USAID), aux termes de l'appel d'offres des Technologies pour la santé (Technologies for Health) AID-OAA-A-11-0050. Les opinions exprimées ici incombent au auteurs et ne reflètent pas forcément les vues de l'Agence des Etats-Unis pour le Développement international ou du Gouvernement des Etats-Unis.

Jhpiego, organisation internationale à but non lucratif, est une filiale de Johns Hopkins University. Pendant plus de 40 ans, Jhpiego a habilité des agents de santé de première ligne à concevoir et mettre en œuvre des solutions efficaces, à coût restreint, pour renforcer la prestation des soins de santé auprès des femmes et leur famille. En mettant les innovations en santé fondées sur des preuves dans la pratique quotidienne, Jhpiego travaille pour vaincre les obstacles de l'accès aux soins de santé de qualité en faveur des populations les plus vulnérables dans le monde.

Publié par :
Jhpiego
Brown's Wharf
1615 Thames Street
Baltimore, Maryland 21231-3492, USA
www.jhpiego.org

© Jhpiego Corporation, 2014. All rights reserved.

innovating to save lives

Jhpiego®

an affiliate of Johns Hopkins University

Publié par Jhpiego
1615 Thames Street
Baltimore, MD 21231
www.jhpiego.org

Table des matières

page

v Liste des figures et des tableaux
vi Abréviations
vii Remerciements
viii Résumé exécutif

01 Le misoprostol pour la prévention et le traitement de l'HPP
01 Introduction
01 Le cas de l'utilisation du misoprostol
03 Défis relatifsà la disponibilité et à l'utilisation du misoprostol

04 Exigences relatives au produit
04 Qualité du misoprostol
05 Défis posés par la chaÎne d'approvisionnement
05 Innovations actuelles pour relever les défis

07 Situation actuelle du marché
07 Dynamique du marché
09 Part du marché exploitable
13 Estimations de la valeur commerciale
16 Estimations du volume commercial

18 Construire un marché idéal pour le misoprostol
18 Le problème de la marchandisation
18 Caractéristiques d'un marché sain pour le misoprostol
20 Approche fondée sur le marché
24 Relever les défis liés aux prévisions et aux achats
24 Encourager les fabricants

27 Conclusion

29 Annexe A. Posologie recommandée du misoprostol

30 Annexe B. Le processus de préqualification de l'OMS

35 Annexe C. Remerciements

36 References

Liste des figures et des tableaux

11 **Figure 1.** Marché mondial total du misoprostol (prévention + traitement de l'HPP)

12 **Figure 2.** Marché de l'ASS pour le misoprostol (prévention + traitement del'HPP)

12 **Figure 3.** Marché mondial total pour le misoprostol (prévention + traitement de l'HPP)

13 **Figure 4.** Marché total de l'Asie du Sud pour le misoprostol (prévention + traitement de l'HPP)

23 **Figure 5.** Une approche fondée sur le marché pour le misoprostol

32 **Figure B1.** Le PPQ de l'OMS

06 **Tableau 1.** Situation actuelle de la préqualification pour l'ocytocine, le misoprostol et le sulfate de magnésium (octobre 2014)

07 **Tableau 2.** Dynamique du marché du misoprostol sur les trois niveaux

09 **Tableau 3.** Epidémiologie de l'HPP

14 **Tableau 4.** Naissances en milieu communautaire : Nombre de comprimés nécessaires

14 **Tableau 5.** Taille du marché total du misoprostol (naissances dans la communauté)

15 **Tableau 6.** Naissances dans la communauté et en partie dans des établissements de santé : Nombre de comprimés nécessaires

15 **Tableau 7.** Taille du marché total du misoprostol (naissances dans la communauté et en partie dans des établissements de santé)

17 **Tableau 8.** Données historiques sur les achats par organismes d'achat internationaux

20 **Tableau 9.** Caractéristiques d'un marché sain

24 **Tableau 10.** Inciter les fabricants à produire des médicaments de qualité

34 **Tableau B1.** Situation actuelle de la préqualification pour l'ocytocine, le misoprostol et le sulfate de magnésium (octobre 2014)

Abréviations

ANRM	Agence nationale de réglementation des médicaments
AQ	Accoucheuse qualifiée
ARS	Autorité de règlementation stricte
AS	Asie du Sud (Afghanistan, Bangladesh, Bhoutan, Inde, Iran, Maldives, Népal, Pakistan et Sri Lanka)
ASE	Asie du Sud-Est (Brunei, Cambodge, Indonésie, Laos, Malaisie, Myanmar, Philippines, Singapour, Thaïlande, Timor-Leste et Vietnam)
ASS	Afrique subsaharienne
AT	Accoucheuse traditionnelle
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
GATPA	Gestion active de la troisième phase de l'accouchement
GEE	Groupe d'experts en évaluation
HPP	Hémorragie du post-partum
ICH	Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain
IDA	Fondation IDA
IPA	Ingrédient pharmaceutique actif
LME	Liste de médicaments essentiels
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONG	Organisation non gouvernementale
PE/E	Pré-éclampsie / éclampsie
PPQ	Processus de préqualification
SAA	Soins après-avortement
SR	Santé reproductive
TSC	Travailleur en santé communautaire
USAID	Agence des États-Unis pour le développement international
µg	Microgramme

Remerciements

Ce rapport, commandé par la Coalition pour les produits de santé de la reproduction, fournit l'analyse de rentabilisation de l'investissement dans le misoprostol de haute qualité dans des environnements à faibles ressources.

L'analyse de rentabilisation du misoprostol fait partie d'une série en trois volets axée sur les produits de santé maternelle qui comprend également les analyses de rentabilisation de l'ocytocine et du sulfate de magnésium. Ces trois médicaments de santé maternelle sont tous très efficaces pour prévenir les décès maternels, mais l'approvisionnement fiable en produits de qualité abordables pose un certain nombre de problèmes pour les pays qui souhaitent les acheter. Jhpiego a pour objectif d'accroître la disponibilité et l'utilisation appropriée de ces produits.

Ce document sur le misoprostol a été rédigé par Celina Schocken. Il est basé sur un article original produit par Lopa Basu au mois d'octobre 2013 dans le cadre du programme Accelovate financé par l'Agence des États-Unis pour le développement international (USAID). Hans Vemer et Peter Hall (tous deux de la Concept Foundation) et Deepti Tanuku (Jhpiego/Accelovate) avaient fortement participé à l'article original. L'organisation PATH a apporté son soutien au projet au nom de la Coalition pour les produits de santé de la reproduction. Les données utilisées dans cette analyse de rentabilisation ont été préparées par Celina Schocken, Deepti Tanuku, Rachel Beecroft et Courtney Chang, qui participent tous au programme Accelovate de Jhpiego.

De nombreuses personnes ont participé à l'élaboration de ces analyses de rentabilisation et nous les remercions pour le temps et l'engagement consacrés à améliorer ces analyses. En particulier, nous tenons à remercier Hans Vemer et Peter Hall de la Fondation Concept, Richard Lowe de Venture Strategies International et Deepti Tanuku du programme Accelovate de Jhpiego. Neal Brandes, Deborah Armbruster et UnJa Hayes de l'USAID ont apporté une aide au financement et une assistance technique pendant l'analyse initiale, tandis que Milka Dinev de la Coalition pour les produits de santé de la reproduction a contribué à finaliser la version actuelle de ce document. Nous tenons également à remercier les nombreuses personnes interrogées dans le cadre de cette étude, et les personnes qui ont fourni des informations et leur soutien, et qui sont présentées à l'Annexe C.

Auteur : Celina Schocken

Résumé exécutif

L'hémorragie du post-partum (HPP) se produit lorsqu'une femme saigne abondamment après l'accouchement. Pendant les saignements, elle devient anémique, entre en état de choc et risque de mourir si les saignements ne cessent pas ou si elle ne reçoit pas de transfusions sanguines. Chaque année, huit millions de femmes qui accouchent développent une HPP. L'HPP constitue une cause majeure de mortalité maternelle, et provoque un quart des 279 000 décès maternels qui se produisent chaque année dans le monde, soit environ 69 000 décès.[1]

Le misoprostol et l'ocytocine sont des utérotoniques à savoir que ces médicaments provoquent la contraction de l'utérus. L'ocytocine est le médicament de première ligne pour la prévention et le traitement de l'HPP. L'administration d'une dose préventive d'utérotonique est recommandée chez toutes les femmes suite à leur accouchement. L'ocytocine est le médicament de choix, sachant qu'elle doit être administrée dans un établissement de santé et qu'elle doit être conservée dans la chaîne du froid. En raison de la disponibilité irrégulière d'ocytocine, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande d'utiliser le misoprostol comme alternative peu coûteuse à l'ocytocine qui a fait ses preuves. Il n'est pas nécessaire de conserver le misoprostol dans la chaîne du froid, et le médicament peut être administré en toute sécurité par les travailleurs en santé communautaire (TSC) et les accoucheuses traditionnelles (AT).

Le misoprostol est généralement produit en comprimés de 200 microgrammes (µg). Une dose préventive nécessite 600 µg, soit trois comprimés, alors qu'une dose de traitement nécessite 800 µg, soit quatre comprimés. Le produit est largement disponible dans les pays en développement, et son prix varie d'environ 0,15 USD à 0,48 USD par comprimé. Ainsi, le prix de gros d'une dose préventive de trois comprimés coûte entre 0,45 USD et 1,44 USD. Le médicament figure sur la Liste des médicaments essentiels (LME) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS),[2] et sur la liste des 13 médicaments vitaux de la Commission des Nations unies sur les produits essentiels.

Le misoprostol a de nombreux usages médicaux, y compris neuf indications obstétricales. Le médicament a été produit à l'origine par Pfizer pour le traitement des ulcères gastriques. En plus de son rôle dans la prévention et le traitement de l'HPP, le médicament est très utile tant pour provoquer un avortement que pour fournir des soins après avortement (SAA). De nombreuses organisations travaillent pour accroître l'utilisation du misoprostol dans le cadre de l'avortement médicalisé. En raison des sensibilités politiques, il peut être un peu plus difficile d'obtenir l'autorisation d'utiliser le misoprostol pour soigner l'HPP dans certains pays.

De nombreux fabricants produisent du misoprostol, et même si le produit est de bonne qualité dans la majorité des cas, certains produits ne seraient pas fabriqués ou conservés correctement. Actuellement, il existe deux produits à base de misoprostol préqualifiés par l'OMS, mais un seul est indiqué pour l'HPP (voir l'Annexe B pour plus de détails sur le processus de préqualification de l'OMS). Quelques produits supplémentaires à base de misoprostol devraient être préqualifiés sous peu. Il existe des produits approuvés par les autorités de réglementation stricte (ARS), ou qui subissent un processus de contrôle de l'assurance qualité indépendant par des laboratoires qualifiés.

Alors que le misoprostol ne nécessite de conservation dans la chaîne du froid, la détérioration du médicament au fil du temps soulève des préoccupations. De nombreux fabricants produisent le médicament, et

certains d'entre eux le vendent à un coût très faible. Cette pression pour faire baisser le prix du médicament peut inciter certains fabricants à rogner les coûts de production. La stabilité du misoprostol dépend fortement de l'emballage. Le produit doit être emballé dans un double blister en aluminium pour éviter toute dégradation.

Le marché de ce médicament est considérable parce que le misoprostol est utilisé à large échelle. L'Afrique subsaharienne (ASS) enregistre 36 millions de naissances par an, dont la moitié survient en dehors des établissements de santé et sans prestataire qualifié. Les besoins en misoprostol s'élèvent à 18,8 millions de doses de prévention et à 2,0 millions de doses de traitement. Par ailleurs, 4,7 millions de doses de prévention et 500 000 doses de traitement de misoprostol sont également nécessaires pour les femmes qui accouchent dans des établissements de santé, mais qui n'ont pas accès à l'ocytocine. Cela représente un marché de 8,9 millions de dollars à 28,5 millions de dollars par an en Afrique subsaharienne.

En Asie du Sud-Est, le marché exploitable total du misoprostol dans le traitement de l'HPP est de 166 000 cas et de 6,5 millions de cas pour le traitement et la prévention respectivement. Dans ce document, l'ASE comprend Brunei, le Cambodge, l'Indonésie, le Laos, la Malaisie, Myanmar, les Philippines, Singapour, la Thaïlande, le Timor-Leste et le Vietnam. Par ailleurs, 1,4 million de doses de prévention et 500 000 doses de traitement de misoprostol sont également nécessaires pour les femmes qui accouchent dans des établissements de santé, mais qui n'ont pas accès à l'ocytocine. Cela se traduit par un marché annuel total de 3,1 millions de dollars à 9,9 millions de dollars.

En Asie du Sud (AS), qui comprend l'Afghanistan, le Bangladesh, le Bhoutan, l'Inde, l'Iran, les Maldives, le Népal, le Pakistan et le Sri Lanka, le marché exploitable total du misoprostol représente 584 000 doses de traitement et 22,9 millions de doses de prévention de l'HPP. En outre, 4,9 millions et 124 000 doses de prévention et de traitement, respectivement, sont nécessaires pour les femmes qui accouchent dans des établissements de santé, mais qui n'ont pas accès à l'ocytocine. La taille du marché se situe entre 9,4 millions de dollars et 31,7 millions de dollars.

Un certain nombre de défis liés au marché du misoprostol doivent être relevés. Sachant que les fabricants du médicament sont très nombreux et qu'il existe très peu de produits préqualifiés, il peut être difficile pour les organismes acheteurs d'identifier les produits de qualité. En raison des nombreux usages du misoprostol, il est largement acheté par le secteur privé, qui est soumis à des contrôles réglementaires moins nombreux. Cela signifie que des produits de mauvaise qualité circulent dans les pays et sont disponibles à la fois dans le secteur privé et le secteur public. De nombreux gouvernements ne sont pas conscients des problèmes de qualité liés au misoprostol, et se concentrent uniquement sur le coût lorsqu'ils achètent le produit.

Pour les fabricants, le faible coût du médicament par comprimé et le grand nombre de fabricants créent un marché très sensible aux variations de prix. Certains fabricants peuvent compromettre la qualité du produit afin de maintenir des prix bas et de stimuler les ventes.

Dans cette analyse, Jhpiego propose une stratégie axée sur le marché pour améliorer la qualité des produits à base de misoprostol. La stratégie suggère que les partenaires internationaux travaillent avec les agenc-

es d'approvisionnement nationales pour améliorer les lignes directrices et les procédures d'approvisionnement et assurer que seuls les médicaments de qualité sont acceptés dans les pays. Les partenaires peuvent aider les pays à réviser leurs LME pour assurer que le misoprostol est approuvé pour la prévention et le traitement de l'HPP. Les partenaires internationaux peuvent également travailler avec les agences nationales de réglementation des médicaments (ANRM) et d'autres pour accroître la sensibilisation sur les questions de qualité du misoprostol. Une application plus stricte des directives nationales et la conduite d'audits en routine sur la qualité du médicament dans les pays permettront aux acheteurs d'assurer que la qualité des médicaments qu'ils achètent est garantie. Les acheteurs seront encouragés à se procurer des médicaments préqualifiés par l'OMS ou ceux qui ont été approuvés par d'autres ARS.

Alors que davantage d'attention est accordée à la qualité du misoprostol, les fabricants de produits de faible qualité ne pourront pas trouver de marché pour leurs produits. Ils devront améliorer la qualité de leur produit pour trouver des acheteurs. Les acheteurs prendront conscience qu'ils doivent payer un prix supérieur pour acheter du misoprostol dont la qualité est garantie. Sur la base de plusieurs entretiens, Jhpiego estime que cela augmentera le prix du médicament de 5%–12%, ce qui représente un ou deux cents par dose. Le marché du misoprostol devrait se stabiliser avec seulement des produits de qualité garantie à un prix légèrement supérieur aux produits à bas prix et de qualité incertaine disponibles actuellement. Le marché s'élargira pour les fabricants qui vendent d'ores et déjà un produit de haute qualité, ce qui leur permettra de vendre un volume supérieur à un prix légèrement inférieur.

Tandis que le marché du misoprostol se développe, les gouvernements nationaux et les partenaires internationaux doivent travailler ensemble pour assurer que les fabricants font des marges raisonnables et continuent à être encouragés à produire ce médicament essentiel. Le marché du misoprostol est complexe car les acteurs sont nombreux et les intérêts différents. Une coordination permanente entre les différents intervenants contribuera à améliorer la qualité et l'accès à ce médicament essentiel.

Le misoprostol pour la prévention et le traitement de l'HPP

Élargir l'accès à des médicaments de santé maternelle abordables et de qualité est un élément essentiel dans les efforts déployés pour réduire la mortalité maternelle.

Introduction

Trois produits de santé maternelle—l'ocytocine, le misoprostol et le sulfate de magnésium—sont les principaux médicaments utilisés pour prévenir et traiter les deux principales causes de mortalité maternelle [3] dans le monde : l'HPP et la pré-éclampsie / éclampsie (PE / E). Bien que ces médicaments soient efficaces dans la prévention de la mortalité maternelle, de nombreux obstacles entravent leur accessibilité, en particulier pour les femmes dans les pays en développement. Élargir l'accès à des médicaments de santé maternelle abordables et de qualité est un élément essentiel dans les efforts déployés pour réduire la mortalité maternelle. Élargir l'accès à ces médicaments commence par combler les lacunes de connaissances liées à la taille et à la dynamique du marché.

Cette analyse commence par un examen de l'HPP, puis traite de la manière dont le misoprostol est utilisé pour gérer l'état de santé, et aborde les défis et les nouvelles innovations visant à accroître l'accès au médicament. De nombreux défis doivent être relevés pour intensifier l'utilisation du misoprostol, notamment les questions sur la qualité du médicament et l'étiquetage approprié. Le rôle du processus de préqualification (PPQ) de l'OMS et la manière d'utiliser le processus pour améliorer la qualité des produits de santé maternelle font actuellement l'objet d'un débat. Ce document évalue ensuite la taille du marché du misoprostol, ainsi que les prix des produits de qualité garantie et non garantie, qui seront utiles pour les fabricants et les organismes d'achat. Enfin, le document établit un cadre visant à façonner le marché du misoprostol pour promouvoir l'utilisation de produits de qualité garantie.

Le cas de l'utilisation du misoprostol

L'HPP[4] est la première cause la plus fréquente de mortalité maternelle dans le monde,[5] et l'OMS estime que la maladie est responsable de huit millions de cas d'HPP chaque année.[6]

Les protocoles de prévention et de traitement de l'HPP recommandent la présence d'accoucheuses qualifiées (AQ) pour assurer la gestion active de la troisième phase de l'accouchement (GATPA), une procédure qui comprend l'utilisation prophylactique d'un utérotonique : un type de médicament qui provoque la contraction de l'utérus pour retrouver un tonus musculaire après la naissance d'un bébé. Les trois médicaments utérotoniques les plus couramment utilisés sont l'ocytocine, le misoprostol et l'ergométrine. Les recommandations de l'OMS encouragent de préférence l'utilisation de l'ocytocine comme médicament de première ligne, mais l'ocyto-

cine nécessite le respect de la chaîne du froid et une administration compétente pour donner des résultats efficaces. Ces deux conditions ne sont pas toujours respectées dans les milieux à faibles ressources.

Le misoprostol est une solution alternative fondée[7] sur des preuves et à faible coût pour la prévention et de traitement de l'HPP lorsque l'utilisation de l'ocytocine n'est ni possible ni durable. Lorsqu'il est produit et distribué selon les normes de qualité, le misoprostol est thermostable et facile à administrer. Il est particulièrement efficace pour une utilisation dans les établissements de santé communautaires tels que ceux dans lesquels plus de 50% des femmes vivant dans les pays moins développés accouchent à savoir à la maison sans la présence de personnel qualifié.[8] La prévention de l'HPP dans le cadre de ces naissances non supervisées par des prestataires qualifiés demeure un défi majeur pour améliorer la survie maternelle, sachant que ces mères n'ont pas accès à des soins qualifiés ou à l'ocytocine. Les données actuelles montrent que la distribution à base communautaire du misoprostol peut être sûre, faisable et acceptable comme intervention de santé publique pour combler cette lacune.[9]

L'OMS recommande une prise de 600 µg par voie orale pour la prévention de l'HPP et de 800 µg de misoprostol par voie sublinguale comme traitement alternatif de première ligne sûr et efficace pour contrôler l'HPP lorsque l'ocytocine n'est pas disponible. Certains prestataires recommandent la voie sublinguale (sous la langue) car c'est la seule voie de traitement qui a été testée lors d'essais contrôlés randomisés. Les avantages de l'administration par voie sublinguale sont un début d'action rapide, une absorption plus rapide, des concentrations sériques plus élevées, une plus grande biodisponibilité et un effet plus durable par rapport à toutes les autres voies.[10]

Les comprimés de misoprostol sont présentés sous différentes concentration, notamment 25, 100 et 200 µg. La concentration la plus fréquente est de 200 µg.[11] Les prix varient d'environ 0,15 dollar par comprimé de 200 µg à 0,48 dollar par comprimé.[12]

Le misoprostol est utilisé dans plusieurs autres cas. Le médicament est efficace et a été conçu à l'origine pour le traitement des ulcères gastriques. Le médicament est un produit abortif efficace et fonctionne bien pour aider les patients en phase post-aiguë. En raison de ces différents usages et des complications dans certains pays liés à son utilisation dans le cadre d'avortements, il peut être difficile d'obtenir l'enregistrement du médicament à des fins de traitement de l'HPP dans certains pays.

Défis relatifs à la disponibilité et à l'utilisation du misoprostol

Le misoprostol est disponible dans plus de 80 pays à travers le monde, principalement pour la prévention des ulcères gastriques. Des directives récentes publiées par l'OMS et la FIGO (Fédération internationale des gynécologues et obstétriciens) comprennent des recommandations fondées sur des preuves pour l'utilisation du misoprostol dans le cadre de l'HPP. Le misoprostol est considéré comme un médicament pouvant sauver des vies dans les pays à faibles ressources. Bien que son caractère vital soit bien reconnu, le misoprostol est souvent disponible par le biais d'une utilisation hors indication, souvent à un prix élevé, ce qui limite sa disponibilité dans les pays à faibles ressources.[13] De nombreux groupes travaillent pour faire en sorte que le misoprostol soit approuvé pour utilisation dans la prévention et le traitement de l'HPP, et pour améliorer sa disponibilité dans les pays en développement.

Plus de 50 versions génériques de marque et sans marque de comprimés de misoprostol de 200 µg sont fabriquées par des sociétés pharmaceutiques dans les pays suivants : Argentine, Bangladesh, Brésil, Chili, Chine, Égypte, France, Inde, Mexique, Pérou, Russie, Corée du Sud, et États-Unis. Certains de ces fabricants produisent le médicament à des fins d'exportation vers les pays à revenu faible et intermédiaire ; cependant, la plupart d'entre eux se consacrent aux marchés locaux. Cytotec (fabriqué par Pfizer) est le produit innovateur et la présentation la plus largement disponible du misoprostol.[14]

En plus des défis liés à l'étiquetage et à la disponibilité, la qualité du misoprostol dans de nombreux pays en développement soulève bien des préoccupations. Enfin, dans certains pays, le misoprostol est un produit politiquement difficile. De nombreux pays appliquent des politiques fortes qui encouragent les femmes à accoucher dans les établissements de santé, où l'ocytocine est généralement disponible. Le fait de promouvoir le misoprostol dans ces environnements revient à reconnaître que de nombreuses femmes n'accouchent pas dans des établissements de santé. Le misoprostol est également un produit abortif efficace et est utile en cas de phase post-aiguë. Dans les pays où l'avortement est controversé, l'on peut craindre que l'amélioration de l'accès au misoprostol pour traiter l'HPP facilite l'accès des femmes à l'avortement.

Exigences relatives au produit

Un nombre limité de fabricants de misoprostol qui garantissent la qualité et qui exportent vers les pays en développement, laissant les acheteurs nationaux et internationaux avec des options d'achat limitées pour les produits de misoprostol de haute qualité.

Qualité du misoprostol

La qualité variable du misoprostol soulève des inquiétudes. Chaque fabricant utilise ses propres protocoles de production, ses normes de qualité, ses prix et sa portée géographique. Cela peut entraîner la production de misoprostol de qualité variable avec de faibles niveaux d'activité, et des normes de qualité et d'emballage inadéquates. Une étude récente de la Fondation Concept, financée par Gynuity Health Projects, a révélé qu'il existait des problèmes avec certains produits analysés pour leur teneur et pureté. Soixante-seize échantillons en provenance d'Argentine, du Bangladesh, du Cambodge, d'Égypte, d'Inde, du Kenya, du Mexique, du Nigéria, du Pakistan, du Pérou et du Vietnam ont été recueillis. Trente-quatre d'entre eux avaient moins de 90% de contenu étiqueté (huit avaient moins de 20%), et après un an de dégradation, 19 des 31 échantillons testés avaient moins de 90% de contenu étiqueté. Avec certains produits, le misoprostol semblait se dégrader rapidement, entre trois mois et un an, sachant que 31 des 58 échantillons contenaient des niveaux d'impuretés supérieurs aux normes de l'industrie. Il convient de noter que cette détérioration du produit n'aurait pas été détectée par les tests de contrôle de la qualité avant expédition.[15]

Selon les recherches menées par la Fondation Concept, les acheteurs ne doivent acheter que des packs à double blister en aluminium, qui contribuent à protéger le produit contre toute dégradation. Malgré ces précautions, des inquiétudes supplémentaires subsistent sur les contrôles environnementaux au cours du processus de fabrication, ainsi que sur la possibilité de médicaments contrefaits.[16]

Du misoprostol de qualité est disponible sur le marché, mais à un prix plus élevé. Cela est en partie dû au nombre limité de fabricants de misoprostol qui garantissent la qualité et qui exportent vers les pays en développement, laissant les acheteurs nationaux et internationaux avec des options d'achat limitées pour les produits de misoprostol de haute qualité. Le surcoût est difficile à absorber pour les gouvernements nationaux ou les acheteurs plus petits limités par les prix, de sorte qu'ils achètent souvent les produits moins chers et de qualité douteuse. Dans certains cas, les agences d'approvisionnement internationales achètent le misoprostol pour une utilisation dans les pays en développement.

Défis posés par la chaîne d'approvisionnement

La conservation dans la chaîne du froid n'est pas nécessaire pour le misoprostol, ce qui représente un avantage considérable par rapport à l'ocytocine. Il peut toutefois se détériorer en cas d'exposition à une forte chaleur ou à de l'humidité lorsque l'emballage n'est pas adéquat.

Innovations actuelles pour relever les défis

Le PPQ de l'OMS

L'Organisation mondiale de la santé a créé le PPQ pour assurer un approvisionnement suffisant en médicaments de qualité qui figurent sur la LME. Le fait de soumettre une demande de préqualification est moins onéreux pour les fabricants que de passer par l'approbation e l'ARS, même si le processus engendre des coûts pour le fabricant pour monter le dossier, voire pour améliorer ses processus de fabrication. Pour chaque médicament soumis au processus de préqualification, un médicament de référence doit avoir préalablement approuvé par une ARS.

L'OMS offre une assistance technique aux fabricants intéressés par la préqualification. La Fondation Concept propose également une assistance technique aux fabricants de produits pour la santé reproductive (SR).

Le GEE est un organe technique indépendant hébergé par l'OMS qui a pour mission de fournir des conseils sur l'utilisation de médicaments qui n'ont pas encore obtenu l'approbation de l'ARS ou la préqualification de l'OMS. Il offre un processus d'examen plus rapide et plus court, et tente de concilier la nécessité d'avoir des médicaments de qualité avec le risque que le processus d'évaluation de la qualité n'est pas totalement achevé. L'approbation du GEE est subordonnée à la présentation du produit pour préqualification dans un délai d'une année.

Avantages et inconvénients pour les fabricants

Dans de nombreux appels d'offres internationaux, tels que ceux émis par les agences de l'ONU ou les donateurs bilatéraux, un produit doit avoir une autorisation de commercialisation délivrée par une ARS ou doit être préqualifié par l'OMS ou doit avoir une autorisation provisoire délivrée par le GEE. Les produits préqualifiés ont accès à un nombre plus important d'appel d'offres que les produits non-préqualifiés. Dans de nombreux cas, les fabricants peuvent facturer un faible surcoût par rapport aux produits non-préqualifiés. En plus d'améliorer l'accès aux appels d'offres, la préqualification permet de montrer que le fabricant est fiable et mise sur des produits de qualité.

Par ailleurs, le PPQ peut exiger du fabricant qu'il modernise son usine ou qu'il améliore les processus de fabrication. Lorsque l'organisme d'achat nécessite l'approbation de l'ARS ou la préqualification, les fabricants doivent être sur le même niveau. En revanche, lorsque l'organisme d'achat n'a pas besoin de la préqualification ou de tout autre niveau de qualité similaire, les produits préqualifiés qui respectent les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) peuvent être plus coûteux que les produits non-préqualifiés. Concernant les produits de SR achetés par les organismes nationaux d'achat, la préqualification n'est généralement pas nécessaire par ces organismes. Dans certains cas, cette situation peut conduire à l'utilisation

de produits de santé reproductive de mauvaise qualité dans le pays. Il est donc important d'encourager les acheteurs à se procurer des produits qui sont approuvés par l'ARS ou qui sont préqualifiés, lorsqu'ils sont disponibles.

Les fabricants ont fait remarquer que la modernisation des installations nécessaire à la préqualification et le respect des exigences des inspections de suivi, peuvent augmenter de 5% à 12% le coût de leurs produits. Dans un marché fortement concurrentiel, de nombreux médicaments préqualifiés ou approuvés par l'ARS ne sont pas compétitifs par rapport aux médicaments dont la qualité n'est pas garantie. Les fabricants sont soumis à une certaine pression pour passer par le PPQ, mais beaucoup d'entre eux craignent que le processus ne réduise leurs marges ou n'entraîne l'application de tarifs non-compétitifs.

Situation actuelle de la préqualification du misoprostol

En octobre 2014, deux produits étaient préqualifiés par l'OMS pour le misoprostol (voir le Tableau 1). Les produits préqualifiés à base de misoprostol sont fabriqués par Cipla et Linepharma International, et les deux sont présentés sous forme de double blister en aluminium. Trois autres produits à base de misoprostol sont approuvés par le GEE. Le produit Linepharma n'est pas indiqué pour l'HPP contrairement à celui produit par Cipla.

Tableau 1. Situation actuelle de la préqualification pour l'ocytocine, le misoprostol et le sulfate de magnésium (octobre 2014)[*,†]

	PRÉQUALIFICATION APPROUVÉE	PRÉQUALIFICATION EN COURS	APPROUVÉ PAR LE GEE	ERP IN PROCESS
Ocytocine	-	1	-	1
Misoprostol	2[‡]	-	3	2
Sulfate de magnésium	-	-	-	-

[*] « WHO List of Prequalified Medicinal Products, » http: / / apps.who.int / prequal / query / ProductRegistry.aspx. Accessed October 10, 2014.
[†]Concept Foundation, phone call with Hans Vemer, June 2014.
[‡] « WHO List of Prequalified Medicinal Products, » http: / / apps.who.int / prequal / query / ProductRegistry.aspx. Accessed October 10, 2014. The prequalified misoprostol products are (1) Cipla, 200 µg, Alu / alu blister 1 x 4, 7 x 4, 15 x 4; and (2) Linepharma International, 200 µg, Alu / alu strip 1 x 4, 15 x 4, 30 x 4.

Des études indiquent qu'il suffit que quatre à cinq fabricants produisent un médicament générique pour avoir suffisamment de concurrence et faire baisser les prix au niveau approprié. D'une part, les prix sont abordables pour les consommateurs et d'autre part, les fabricants ont une marge raisonnable.[17] Pour le misoprostol, même s'il subsiste des problèmes pour enregistrer les produits conformément aux indications nécessaires, le processus visant à préqualifier davantage de produits fera probablement baisser les prix des médicaments préqualifiés à un niveau approprié dès qu'il y aura un niveau adéquat de concurrence entre les fournisseurs.

Situation actuelle du marché

Le misoprostol est un médicament important pour la prévention et le traitement de l'HPP lorsque l'ocytocine n'est pas possible ou disponible.

Dynamique du marché

Le misoprostol est un médicament important pour la prévention et le traitement de l'HPP lorsque l'ocytocine n'est pas possible ou disponible. Les fabricants peuvent être réticents à investir dans la production de misoprostol de qualité en raison des défis suivants :

- Manque de connaissances sur la taille du marché et les tendances de l'utilisation du misoprostol
- Investissement en capital supplémentaire requis pour des installations et des processus de fabrication appropriés, sans assurance de gains financiers
- Dans les pays ciblés, l'enregistrement du produit peut être incomplet, ce qui limite la capacité des fabricants à s'élargir sur de nouveaux marchés
- L'association et l'utilisation potentielle du misoprostol pour recourir à l'avortement dans des environnements restreints avec différentes influences politiques, sociales et religieuses peuvent avoir des ramifications politiques ou juridiques.

Résumé de la dynamique du marché du misoprostol

Une analyse du marché actuel de misoprostol a caractérisé la dynamique du marché du misoprostol sur trois niveaux : la politique, le marché et la mise en œuvre (voir le Tableau 2).

Tableau 2. Dynamique du marché du misoprostol sur les trois niveaux

POLITIQUE	
Définition du produit	Le misoprostol a neuf indications obstétriques, mais seuls quelques produits sont homologués pour ces indications. De nombreux produits à base de misoprostol sont homologués pour le traitement des ulcères gastriques et les inserts dans les produits ne fournissent pas d'informations pour les indications obstétricales. L'enregistrement limité de misoprostol à des fins obstétriques, ainsi que l'absence d'inserts spécifiques pour ces indications, obligent les fournisseurs de soins de santé à recalculer les doses appropriées et à ne pas respecter les politiques nationales.

POLITIQUE *(suite)*	
Entreposage du produit	Bien que le misoprostol soit plus stable que l'ocytocine dans les climats tropicaux, il peut se détériorer dans des conditions d'exposition au soleil et à l'humidité. Certains produits sont disponibles en plaquettes thermoformées en feuilles d'aluminium-PVC, qui offrent une protection modérée contre la lumière et l'humidité. Un double emballage en blister en aluminium offre une protection complète contre tout excès de lumière et d'humidité, tout en conservant l'intégrité du produit.
Enregistrement	Deux produits préqualifiés par l'OMS sont actuellement disponibles, même si l'un d'entre eux est homologué pour les patients en phase post-aiguë. Cytotec de Pfizer est approuvé par l'ARS.* Trois produits sont approuvés par le biais du processus du GEE, et deux autres sont en cours d'approbation.
Bailleurs de fonds	Certains bailleurs de fonds financent des programmes liés au misoprostol, en particulier pour les soins en phase post-aiguë. D'autres financent des programmes liés à l'HPP.
Fabrication	La fabrication est concurrentielle, avec une qualité très variable tant au sein du stock d'un même fabricant que dans les stocks de différents fabricants. Des efforts sont en cours pour améliorer la qualité du produit. En outre, l'emballage du misoprostol indiqué pour l'HPP – soit en paquets de 600 µg ou de 800 µg ou qui contiennent un insert de produit contenant des instructions de dosage – n'est pas toujours disponible. Peu de fabricants produisent un blister à trois comprimés, ce qui entraîne des problèmes d'approvisionnement pour les pays en développement. La fabrication de lots, qui varient de 100 000 à 1 million de comprimés, est souvent trop importante pour utilisation par un seul pays et il peut être compliqué de diviser les lots entre les pays sachant qu'ils utilisent souvent un emballage secondaire spécifique qui est susceptible d'augmenter les coûts de production.†
Réglementation	Le misoprostol est inclus sur la LME de l'OMS pour la prévention de l'HPP. Un nombre croissant de pays approuvent actuellement le misoprostol pour des indications obstétricales.

MARCHÉ	
Tarification	Les prix sont très variables et peuvent aller de 0,15 à 0,48 dollars par comprimé de 200 µg.
Qualité	Des problèmes de concentration et de pureté avec certains produits finis ont été identifiés. Une assistance technique est assurée actuellement à six fabricants qui produisent le médicament.
Utilisation	Les variations posologiques importantes pour les indications obstétricales spécifiques peuvent créer une certaine confusion pour les fournisseurs (voir l'Annexe A. Posologie recommandée du misoprostol).
Éducation	Education / formation limitée des prestataires de niveau faible et intermédiaire à l'utilisation du médicament.
Etiquetage du produit	Enregistrement limité du produit pour des indications obstétriques. L'étiquetage et les inserts de l'emballage précisent rarement les doses pour une utilisation obstétricale.

MISE EN ŒUVRE	
Assurer la couverture locale	Le misoprostol est disponible dans de nombreux pays. Plusieurs groupes se penchent actuellement sur des approches optimales à la distribution, y compris la mise en évidence des preuves pour une distribution communautaire.
Maintenir la couverture locale	Dans de nombreux pays, les ventes du secteur privé sont importantes et les établissements du public stockent le médicament. Dans d'autres pays, la disponibilité est faible ou inexistante.

*An SRA is a stringent regulatory authority that is (1) a member of the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH); or (2) an ICH Observer, being the European Free Trade Association as represented by SwissMedic, Health Canada and WHO; or (3) a regulatory authority associated with an ICH member through a legally binding mutual recognition agreement, including Australia, Norway, Iceland, and Liechtenstein. Source: WHO. 2011. *Guideline on Submission of Documentation for Prequalification of Multisource (Generic) Finished Pharmaceutical Products (FPPs) Approved by Stringent Regulatory Authorities (SRAs).*

†Venture Strategies Innovation (VSI). 2012. *Registration Status of Misoprostol in Countries where VSI Operates.*

Part du marché exploitable

Lors de l'estimation des volumes commerciaux misoprostol, la principale hypothèse est que le misoprostol est mieux utilisé dans les établissements de santé communautaire où l'accès à l'ocytocine n'est ni possible ni durable. Dans certains établissements de santé qui n'ont pas les moyens d'assurer le stockage dans la chaîne du froid, le misoprostol est également utilisé. Sur cette base, il existe plusieurs méthodes pour établir des estimations du volume commercial du misoprostol, notamment l'examen des données de disponibilité au niveau des établissements, des données sur les naissances à domicile et des données sur le pourcentage des naissances en présence d'un accoucheuse qualifiée. Ces estimations du volume commercial peuvent alors être comparées avec les données historiques connues sur les achats. Toutes ces méthodes indiquent qu'il existe un marché non satisfait de misoprostol dans les environnements à faibles ressources.

L'ensemble des données du Tableau 3 et des Figures 1–4 peuvent être consultées dans le manuel Excel intitulé Maternal Health Drug Business Assessments, qui accompagne cette analyse et qui est disponible sur le site web de ReproLinePlus.[18] Les feuilles de calcul peuvent être ajustées pour contribuer à établir des prévisions dans un pays ou une région donnée, ou pour intégrer de nouvelles informations sur la disponibilité du misoprostol.

Il convient de noter que tout au long de cette analyse de rentabilisation, Jhpiego ne considère que la taille du marché pour l'utilisation du misoprostol en cas d'HPP. Il est clair qu'il existe un marché supplémentaire considérable qui couvre les ulcères gastriques et les autres utilisations obstétricales, y compris l'avortement et les soins en phase post-aiguë. Cette analyse de rentabilisation ne quantifie pas la taille de ces marchés non négligeables. En conséquence, les fabricants et les décideurs qui lisent ce document doivent considérer que la taille réelle du marché du misoprostol est, en fait, plus élevée que celui qui est quantifié ici. L'objectif de Jhpiego est de quantifier la taille du marché du misoprostol dans le cadre de l'HPP.

Tableau 3. Epidémiologie de l'HPP

	MONDE	AFRIQUE SUBSAHARIENNE	ASIE DU SUD-EST	ASIE DU SUD
Population	7 137 000 000	926 000 000	612 000 000	1 779 000 000
% population vivant en milieu urbain	52	37	47	32
% population vivant en milieu rural	48	63	53	68
Taux de natalité pour 1 000 habitants*	20	39	19	23
Naissances annuelles	142 740 000	36 114 000	11 628 000	40 917 000
Prévalence de l'HPP (%)†	10,8	10,55	2,6	2,6
Nombre annuel de cas d'HPP	15 416 000	3 774 000	297 000	1 043 384
Nombre annuel de cas d'HPP en milieu rural	7 400 000	2 378 000	157 000	710 000
Naissances dans des établissements de santé (%)	63	48	44	44

	MONDE	AFRIQUE SUBSAHARIENNE	ASIE DU SUD-EST	ASIE DU SUD
% d'établissements où le misoprostol est disponible‡	27	27	27	27

*« World Population Data Sheet, » 2013, Population Reference Bureau, http://www.prb.org/pdf13/2013-population-data-sheet_eng.pdf.
†Calvert, Clara, Sara L. Thomas, Carine Ronsmans, Karen S. Wagner, Alma J. Adler et Veronique Filippi. 2012. "Identifying Regional Variation in the Prevalence of Postpartum Haemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis." PLoS ONE 7 (7): e41114.
‡Smith, Jeffrey, Sheena Currie, Julia Perri, Julia Bluestone et Tirza Cannon. 2012. *National Programs for the Prevention and Management of Postpartum Hemorrhage and Pre-Eclampsia/Eclampsia: A Global Survey, 2012.* Washington, DC: MCHIP et USAID. http://www.mchip.net/sites/default/files/2012%20Progress%20Report_Short%20Report.pdf.

Il existe une certaine incertitude sur le taux de l'HPP dans le monde. Dans une méta-analyse menée en 2012, Calvert et al. ont constaté que dans le monde, le taux de l'HPP est d'environ 10,8%, et celui de l'HPP sévère est de 2,8%. De grandes différences régionales ont été observées, notamment en Asie, qui enregistre un taux d'HPP inférieur à 2,6%.[19]

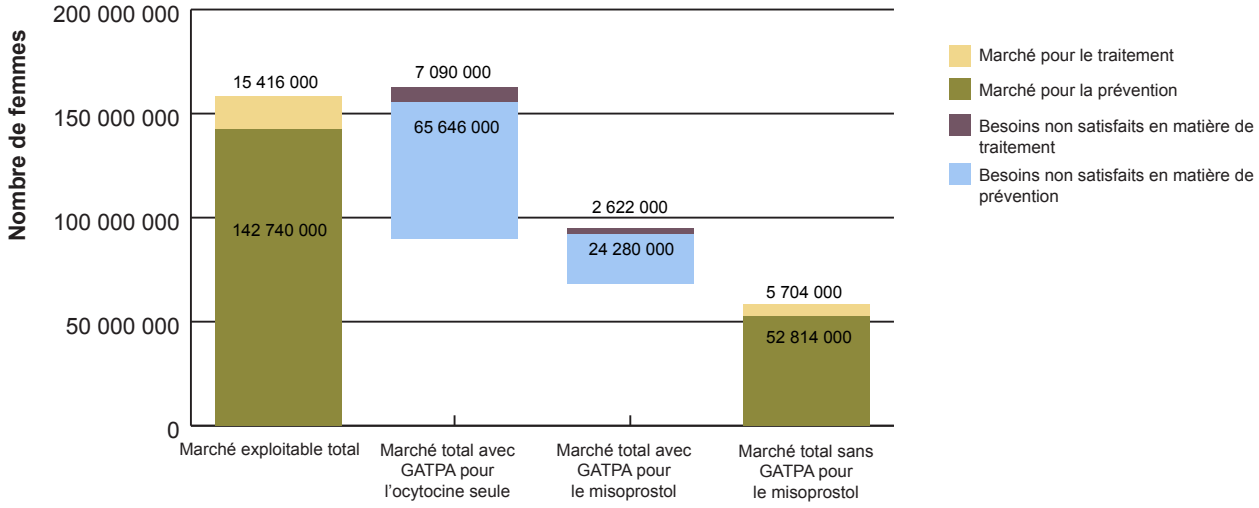
Le protocole pour l'utilisation du misoprostol dans la prévention de l'HPP recommande la prise d'un comprimé de 600 µg ou de trois comprimés de 200 µg par voie prophylactique pour toutes les femmes à la place de l'ocytocine. Une femme souffrant d'HPP doit être traitée avec 800 µg de misoprostol uniquement lorsqu'elle ne peut pas être transportée rapidement vers un établissement de santé où l'ocytocine est disponible. La dose de traitement doit être administrée deux heures ou plus après la première dose préventive.[20]

Dans certains pays, les accoucheuses qualifiées et traditionnelles proposent trois comprimés de misoprostol aux femmes qui ne peuvent pas accoucher dans des établissements de santé. En Éthiopie, par exemple, l'accès au misoprostol est élargi grâce au programme communautaire de soins du nouveau-né, et les TSC distribuent le médicament. Bien que la distribution varie selon les pays, en règle générale les travailleurs de la santé ou les TSC donnent aux femmes le médicament pour utilisation dans le cas où elles n'accouchent pas dans un établissement de santé. Dans d'autres cas, les TSC stockent le médicament et le distribuent aux femmes qui accouchent en dehors d'un établissement. Jhpiego a utilisé le pourcentage de naissances en dehors d'un établissement de santé pour estimer le nombre de femmes qui n'auront pas accès à l'ocytocine, et auront donc besoin de misoprostol pour la prévention et le traitement de l'HPP. Les femmes qui n'ont pas accès à un prestataire qualifié sont plus susceptibles d'accoucher en dehors d'un établissement de santé, et sont des candidates susceptibles de pouvoir bénéficier de misoprostol.

La Figure 1 montre le nombre de cas nécessitant l'utilisation d'ocytocine. Le marché exploitable total est identique pour l'ocytocine et le misoprostol, car il représente le nombre total de femmes nécessitant un utérotonique pour la prévention ou le traitement de l'HPP. Ce marché total représente 142,7 millions de cas de prévention et de 15,4 millions de cas de traitement. Le marché total des cas de misoprostol qui n'ont pas accès à la GATPA—qui fait référence aux femmes qui accouchent en dehors d'un établissement de santé—est d'environ 52,8 millions de doses de prévention et de 5,7 millions de doses de traitement. En outre, il existe une cohorte de femmes représentant 24,3 millions de cas de prévention et de 2,6 millions de cas de traitement qui accouchent dans des établissements de santé ou en présence d'une accoucheuse qualifié qui propose parfois de l'ocytocine

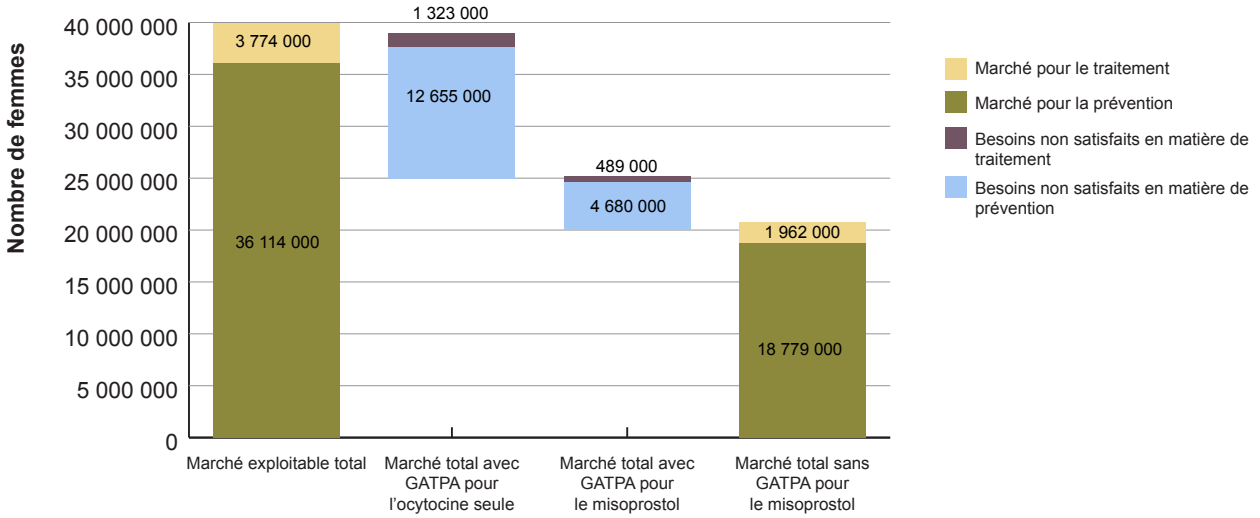
et parfois du misoprostol. Dans ces cas, le misoprostol peut être proposé lorsque l'ocytocine est en rupture de stock. D'autres fois, les femmes qui ont reçu du misoprostol pour accoucher à domicile accouchent finalement dans un établissement de santé. Ces cas sont difficiles à modéliser, sachant que le traitement proposé peut varier en fonction de la situation.

Figure 1. Marché mondial total du misoprostol (prévention + traitement de l'HPP)



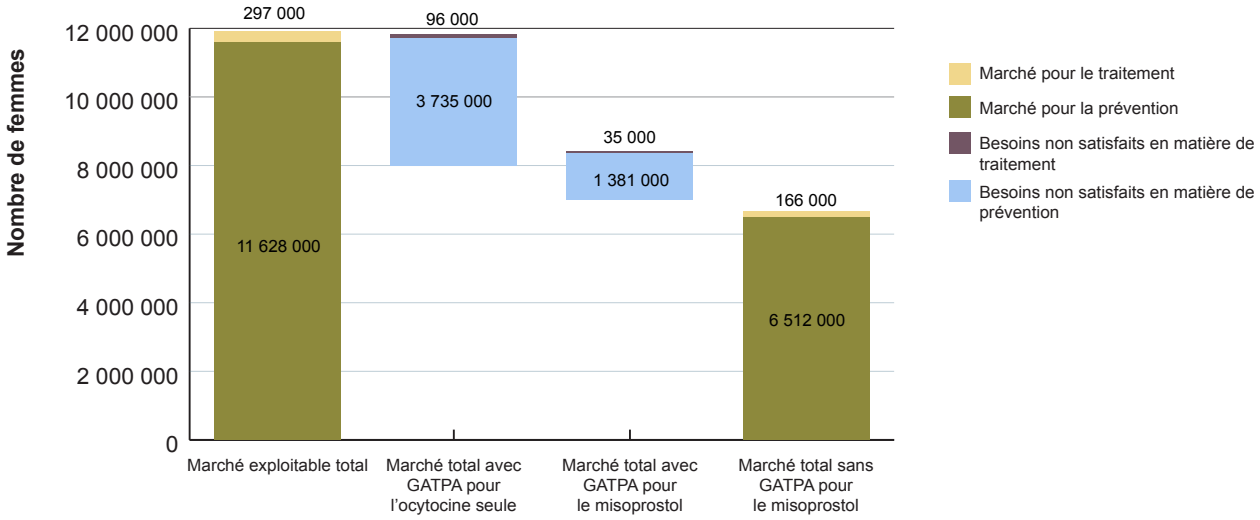
L'Afrique subsaharienne enregistre 36 millions de naissances annuelles, dont la moitié se produit en dehors des établissements de santé et en l'absence de personnel qualifié. Les besoins en misoprostol s'élèvent à 18,8 millions de doses de prévention et à 2,0 millions de doses de traitement. En outre, 4,7 millions de doses de prévention et 500 000 doses de traitement de misoprostol sont nécessaires pour les femmes qui bénéficient de la GATPA, mais pour lesquelles l'ocytocine n'est pas disponible. Il convient de noter à nouveau qu'il existe d'autres indications pour l'utilisation du misoprostol, et ce document ne quantifie que les besoins de misoprostol pour la prévention et le traitement de l'HPP.

Figure 2. Marché total de l'ASS pour le misoprostol (prévention + traitement de l'HPP)



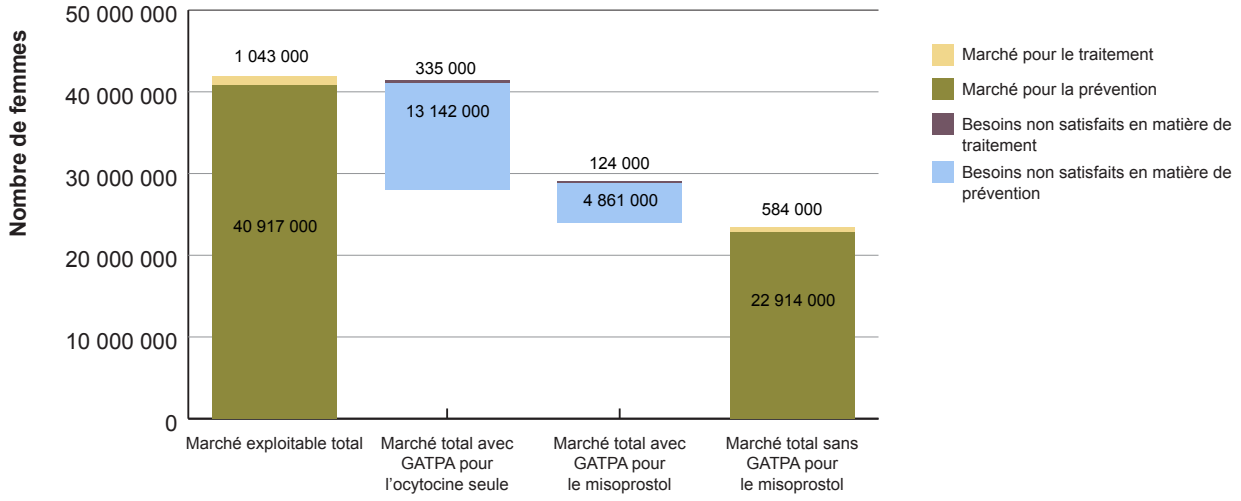
L'Asie du Sud-Est enregistre 11,6 millions de naissances par an. Le taux d'HPP est significativement plus faible, près de 2,6%, et environ 50% des femmes accouchent sans la présence d'un prestataire qualifié, généralement en dehors du milieu sanitaire. Le marché exploitable total pour le misoprostol est 166,000 cas et de 6,5 millions de cas pour le traitement et la prévention de l'HPP respectivement. En outre, 1,4 million et 35 000 doses de prévention et de traitement, respectivement, sont nécessaires pour les femmes qui bénéficient de la GATPA, mais qui n'ont pas accès à l'ocytocine.

Figure 3. Marché total de l'ASE pour le misoprostol (prévention + traitement de l'HPP)



L'Asie du Sud enregistre 40,9 millions de naissances par an. Le taux de l'HPP est inférieur, près de 2,6%, et la moitié des femmes accouchent en l'absence de prestataire qualifié, généralement en dehors d'un établissement de santé. Le marché exploitable total du misoprostol pour l'HPP est 584 000 cas de traitement et de 22,9 millions de cas de prévention. En outre, 4,9 millions de doses de prévention et 124 000 doses de traitement supplémentaires sont nécessaires pour les femmes qui bénéficient de la GATPA, mais qui n'ont pas accès à l'ocytocine.

Figure 4. Marché total de l'Asie du Sud pour le misoprostol (prévention + traitement de l'HPP)



Estimations de la valeur commerciale

Le prix moyen le plus bas par comprimé de 200 µg de misoprostol est 0,15 dollar, ou 0,45 dollar par dose de prévention de 600 µg.[21] Même si la charge de morbidité est la plus élevée en Afrique subsaharienne, les restrictions réglementaires ont empêché certains pays africains de gagner une présence significative sur le marché du misoprostol. À l'extrémité supérieure du marché, le produit innovateur Cytotec de Pfizer est disponible à l'achat au prix de 0,48 dollar par comprimé, ou 1,44 dollar par dose de prévention de trois comprimés.[22] Le traitement de l'HPP à l'aide du misoprostol, qui nécessite quatre comprimés de 200 µg, coûte entre 0,60 dollar et 1,92 dollar.

En revanche, des produits beaucoup moins chers sont disponibles sur le marché, mais leur qualité n'est pas garantie. Le prix moyen du misoprostol au Bangladesh est de seulement 0,16 dollar par dose ; un fabricant égyptien produit un comprimé à 0,09 dollar qui ne coûte que 0,27 dollar par dose.[23] Pour ces produits moins chers, très peu d'informations sur la qualité des produits et sur leur emballage sont disponibles.

Comme montre le tableau 4, 166,9 millions de comprimés de 200 µg de misoprostol sont nécessaires dans le monde chaque année pour prendre en charge les femmes qui accouchent en dehors des établissements de santé,

tant pour la prévention (trois comprimés) que pour le traitement (quatre comprimés) de l'HPP. En Afrique subsaharienne, la prévention et le traitement nécessiteraient 59,3 millions de comprimés de misoprostol, en Asie du Sud-Est 20,6 millions de comprimés et en Asie du Sud, 66,1 millions de comprimés.

Tableau 4. Naissances en milieu communautaire : Nombre de comprimés nécessaires

	MONDE	AFRIQUE SUBSAHARIENNE	ASIE DU SUD-EST	ASIE DU SUD
Doses de misoprostol nécessaires pour la prévention de l'HPP (trois comprimés de 200 µg par dose)	158 441 000	56 338 000	19 535 000	62 763 000
Doses de misoprostol nécessaires pour la prévention de l'HPP (trois comprimés de 200 µg par dose)	8 450 000	3 005 000	1 042 000	3 347 000
Nombre total de comprimés de 200 µg nécessaires	**166 891 000**	**59 343 000**	**20 577 000**	**66 110 000**

En fonction du nombre de comprimés nécessaires, Jhpiego estime que le marché de gros mondial actuel pour les naissances en milieu communautaire représente entre 25 millions et 80,1 millions de dollars en fonction du prix d'achat du misoprostol. En Afrique subsaharienne, le marché actuel se situe entre 8,9 millions de dollars et 28,5 millions de dollars par année, en Asie du Sud-Est il est compris entre 3,1 millions de dollars et 9,9 millions de dollars, et en Asie du Sud, entre 9,9 millions de dollars et 31,7 millions de dollars. (Voir le Tableau 5)

Tableau 5. Taille du marché total de misoprostol (naissances dans la communauté)

		MONDE	AFRIQUE SUBSAHARIENNE	ASIE DU SUD-EST	ASIE DU SUD
Prévention de l'HPP	limite inférieure	$23 766 000	$8 451 000	$2 930 000	$9 414 000
	limite supérieure	$76 052 000	$27 042 000	$9 377 000	$30 126 000
Traitement de l'HPP	limite inférieure	$1 268 000	$451 000	$156 000	$502 000
	limite supérieure	$4 056 000	$1 442 000	$500 000	$1 607 000
Marché total	**limite inférieure**	**$25 034 000**	**$8 901 000**	**$3 086 000**	**$9 916 000**
	limite supérieure	**$80 108 000**	**$28 484 000**	**$9 877 000**	**$31 733 000**

Comme décrit ci-dessus, l'ocytocine n'est pas disponible dans de nombreux établissements de santé. Smith et al ont estimé la disponibilité de l'ocytocine en établissement à 89%, même si l'approvisionnement n'est pas régulier. Ils estiment à 27% le taux de disponibilité du misoprostol pour l'HPP dans les centres de santé. [24]

Le Tableau 6 indique le nombre de comprimés nécessaires en tenant compte des établissements où l'ocytocine n'est pas disponible et où le misoprostol la remplace. Dans le monde, 336,8 millions de comprimés seraient nécessaires : 92,1 millions de comprimés en Afrique subsaharienne, 30,2 millions de comprimés en ASE et 97,2 millions de comprimés en Asie du Sud. Ces chiffres ne tiennent compte que des indications de HPP pour le misoprostol.

Tableau 6. Naissances dans la communauté et en partie dans des établissements de santé : Nombre de comprimés nécessaires

	MONDE	AFRIQUE SUBSAHARIENNE	ASIE DU SUD-EST	ASIE DU SUD
Quantité de misoprostol nécessaire pour la prévention de l'HPP (trois comprimés de 200 µg par dose)	231 282 000	70 379 000	23 679 000	76 078 000
Quantité de misoprostol nécessaire pour le traitement de l›HPP (quatre comprimés de 200 µg par dose)	105 571 000	21 726 000	6 567 000	21 100 000
Nombre total de comprimés de 200 µg nécessaires	**336 853 000**	**92 105 000**	**30 247 000**	**97 178 000**

Ces chiffres représentent un marché mondial variant de 50,5 millions de dollars et 161,7 millions de dollars, entre 13,8 millions de dollars et 44,2 millions de dollars en ASS, entre 4,5 millions de dollars et 14,5 millions de dollars en ASE, et entre 14,6 millions de dollars et 46,6 millions de dollars en AS (Voir le Tableau 7). Ces chiffres seraient considérablement plus élevés si d'autres utilisations pour le misoprostol, y compris les utilisations obstétricales et non obstétricales, étaient incluses.

Tableau 7. Taille du marché total du misoprostol (naissances dans la communauté et en partie dans des établissements de santé)

		MONDE	AFRIQUE SUBSAHARIENNE	ASIE DU SUD-EST	ASIE DU SUD
Prévention de l'HPP	limite inférieure	$34 692 000	$10 557 000	$3 552 000	$36 517 000
	limite supérieure	$111 015 000	$33 782 000	$11 366 000	$36 517 000
Traitement de l'HPP	limite inférieure	$15 836 000	$3 259 000	$985 000	$3 165 000
	limite supérieure	$50 674 000	$10 429 000	$3 152 000	$10 128 000
Marché total	**limite inférieure**	**$50 528 000**	**$13 816 000**	**$4 537 000**	**$14 577 000**
	limite supérieure	**$161 689 000**	**$44 210 000**	**$14 518 000**	**$46 645 000**

À des fins obstétricales, il existe clairement un compromis entre l'ocytocine et le misoprostol. Au fur et à mesure de l'augmentation de la disponibilité de l'ocytocine dans les établissements de santé et du taux de femmes qui accouchent dans les établissements de santé, l'utilisation du misoprostol diminuera pour la prise en charge de l'HPP. Plusieurs programmes visant à accroître le taux des accouchements en établissement sont en place, bien que de nombreuses femmes n'y aient toujours pas accès. Malgré tous les efforts déployés pour encourager les femmes à accoucher dans des établissements de santé, le misoprostol continuera à être nécessaire.

En fin de compte, parce que le misoprostol n'est pas le seul médicament utérotonique disponible, la valeur de ce marché sera équilibrée en fonction des volumes du marché de l'ocytocine. Le nombre de cas d'HPP évités et de vies sauvées en utilisant une telle combinaison de traitements est plus important que si une seule de ces interventions était proposée. Chaque intervention a un avantage distinct : l'ocytocine est plus efficace mais moins accessible, tandis que le misoprostol est moins efficace mais plus accessible. L'utilisation combinée des deux interventions pourrait maximiser la couverture et l'impact sur la santé.

Estimations du volume commercial

Il est très difficile d'estimer la quantité des achats actuels de misoprostol parce que la majorité du produit est acheté par les gouvernements nationaux et les fournisseurs du secteur privé dans les pays en développement, et ces informations ne sont pas rapportées au niveau central. En raison des nombreuses indications du produit, il est impossible de connaître les quantités achetées pour le traitement de l'HPP par rapport aux autres usages.

Les grands organismes d'achat impliqués dans l'achat du misoprostol—UNICEF, FNUAP, IDA, et le Partenariat pour gestion de la chaîne d'approvisionnement (PGCA)—ont fourni les données et le coût par ampoule pour les années 2011 à 2013. Elles sont présentées dans le Tableau 8. Les données montrent une forte augmentation de la quantité d'ocytocine en cours d'acquisition en 2013, probablement en raison d'une attention accrue portée sur le médicament par la Commission des Nations unies pour les produits de survie, et des efforts déployés par d'autres acteurs. Le prix par comprimé variait de 0,15 dollar à 1,48 dollar en 2013. Ce prix élevé est probablement dû au très faible volume et n'est pas considéré comme représentatif sur la base des informations de l'indice international des prix des médicaments et d'autres sources. Les données présentées dans le Tableau 8 sont très limitées en raison de l'absence de données sur les achats au niveau national, et représentent probablement une fraction du marché mondial actuel.

Tableau 8. Données historiques sur les achats par organismes d'achat internationaux

ORGANISME D'ACHAT	PRODUIT	2011		2012		2013	
		QUANTITÉ D'AM-POULES ACHETÉES	COÛT MOYEN PAR AMPOULE	QUANTITÉ D'AM-POULES ACHETÉES	COÛT MOYEN PAR AMPOULE	QUANTITÉ D'AM-POULES ACHETÉES	COÛT MOYEN PAR AMPOULE
UNICEF	Comprimés de misoprostol de 200 µg	606 568	$0,19	72 000	$0,16	309 328	$0,15
IDA	Comprimé de misoprostol de 200 µg, 60 comprimés	300	$1,46	—	$0,00	2 940	$1,48
IDA	Comprimé de misoprostol de 200 µg, 100 comprimés	—	$0,00	1 719 200	$0,45	863 500	$0,50
FNUAP	Comprimé de misoprostol de 200 µg, 4 comprimésj	474 000	$0,00	36 720	$0,30	—	$0,00
FNUAP	Comprimé de misoprostol de 200 µg, 60 par boîte / blister	—	$0,08	—	$0,48	1 312 620	$0,48
Nombre total de comprimés achetés :		**1 080 868**		**1 829 920**		**2 488 388**	

Bien que ces données soient incomplètes, elles indiquent une demande croissante de misoprostol, au moins par les agences internationales d'approvisionnement.

Construire un marché idéal pour le misoprostol

Un marché sain de misoprostol doit se concentrer sur la qualité, l'équité, la fiabilité de l'approvisionnement, le caractère abordable et durable du produit pour les fabricants.

Le problème de la marchandisation

La marchandisation est un concept commercial dans lequel l'acheteur ne peut pas distinguer—ou décide de ne pas faire la distinction entre—les différentes marques de produits qui prétendent être un même produit. Dans de nombreux cas, les clients se soucient peu de la marque qu'ils achètent, parce qu'ils pensent que les produits sont identiques. De nombreux produits de santé maternelle, y compris le misoprostol, sont soumis à une pression face à la marchandisation.

Le consommateur peut tirer profit du produit en l'achetant au prix le plus bas, mais seulement si le produit est vraiment identique. Dans le cas du misoprostol, de nombreux acheteurs ne sont pas conscients qu'il peut exister un problème de qualité. C'est pourquoi ils traitent tous les produits à base de misoprostol comme s'ils étaient identiques.

Lorsqu'un produit est considéré comme une marchandise, les acheteurs prennent généralement leur décision d'achat en fonction du prix. Cela provoque une course entre les fabricants qui consiste à produire le produit le moins cher afin de prendre des parts de marché. Les fabricants ne sont pas incités à produire des produits de qualité qui peuvent coûter plus chers parce que le consommateur se concentre sur le prix. Les fabricants n'apprécient guère la marchandisation, parce que la course pour le prix le moins cher réduit leurs marges et les oblige à fabriquer le produit le moins cher possible. Certains fabricants tentent de faire des économies sur le processus de production afin de rester compétitifs, ce qui peut compromettre la qualité du produit.

Le misoprostol est considéré par de nombreux acheteurs comme une marchandise alors qu'il ne l'est certainement pas. De nombreux fabricants produisent ce médicament. Il est donc difficile pour les acheteurs de faire la distinction entre les fabricants s'ils ne mesurent pas la qualité. Dans le cas du misoprostol, il existe probablement des différences de qualité entre les produits finis et leurs emballages alors que le processus de fabrication est important. Les acheteurs qui n'achètent que des produits approuvés par l'ARS ou préqualifiés par l'OMS savent qu'un comprimé de misoprostol n'est pas nécessairement identique à un autre comprimé de misoprostol : les processus d'assurance de la qualité garantissent un produit sûr.

Caractéristiques d'un marché sain pour le misoprostol

Un marché sain de misoprostol doit se concentrer sur la qualité, l'équité, la fiabilité de l'approvisionnement, le caractère abordable et durable du produit pour les fabricants. Pour façonner le marché, il est important de comprendre l'état actuel du marché, les interventions possibles pour façonner le marché et la situation idéale du marché (voir le Tableau 9).

Recommandations pendant la phase de transition :

Niveau national :

- Assurer que l'oxytocine est le médicament de première ligne pour la prévention et le traitement de l'HPP.
- Assurer que le stockage, le transport, et le protocole d'administration de l'oxytocine sont corrects dans les directives nationales. Passer en revue les lignes directrices nationales pour assurer que les explications sur le stockage et la manipulation de l'oxytocine sont correctes. Assurer la formation du personnel sur le transport et le stockage de l'oxytocine tant dans le secteur privé que dans le secteur public.
- Envisager l'utilisation des ITT pour vérifier la qualité de l'oxytocine sur tout ou partie des lots du produit.
- Veiller à ce que tous les produits à base d'oxytocine disposent d'une autorisation de commercialisation dans le pays lorsque le produit répond aux normes de qualité nationales et est préqualifié par l'OMS, approuvé par le GEE ou par une autre ARS.
- Définir une politique nationale stipulant que seule l'oxytocine avec préqualification de l'OMS, approbation provisoire du GEE ou approbation de l'ARS peut être utilisée dans le pays. Les acheteurs peuvent également collaborer avec des organismes reconnus au niveau international et autorisés qui se conforment aux processus fixés d'assurance de la qualité.
- L'ANRM doit être encouragée à participer à la procédure collaborative d'enregistrement de l'OMS pour faciliter l'approbation rapide des produits préqualifiés par l'OMS.
- Examiner les plans nationaux prévisionnels pour assurer que l'oxytocine soit commandée et disponible dans les bonnes quantités. L'amélioration des prévisions réduit les commandes en urgence et la taille des expéditions, ce qui a un effet sur la baisse des prix.
- Dans les pays où les achats sont décentralisés, établir des lignes directrices et des programmes de formation pour tous les responsables des achats.
- Effectuer des évaluations périodiques de la chaîne d'approvisionnement de l'oxytocine, tant dans le secteur public que le secteur privé, afin d'assurer la disponibilité du médicament dans tout le pays.
- Encourager les politiques de délégation des tâches pour augmenter le nombre d'agents de santé autorisés à administrer l'oxytocine.

Recommandations pour les partenaires internationaux :

- Collaborer avec l'OMS afin de clarifier les exigences d'étiquetage et de stockage de l'oxytocine. Collaborer avec les fabricants pour améliorer l'étiquetage des produits.
- Organiser des réunions régionales axées sur la qualité des produits de santé maternelle, en recommandant que les acheteurs s'engagent à n'acheter que des médicaments approuvés par l'ARS ou préqualifiés par l'OMS lorsqu'ils sont disponibles.
- Fournir une assistance technique aux fabricants afin de passer les processus de PPQ et GEE de l'OMS lorsqu'ils ne sont pas préalablement approuvés par l'ARS.
- Fournir une assistance technique et aider les pays à améliorer les lignes directrices des appels d'offres pour les marchés publics. Mettre au point des projets de cahiers des charges pour l'oxytocine afin d'assurer la qualité du produit fini. Fournir également des conseils aux pays pour assurer le transport dans la chaîne de froid et le stockage de l'oxytocine.

Tableau 9. Caractéristiques d'un marché sain

	SITUATION IDÉALE	SITUATION ACTUELLE	INTERVENTIONS PROPOSÉES
Qualité	Les femmes qui accouchent et n'ont pas accès à l'ocytocine reçoivent du misoprostol de qualité qui répond aux normes établies et agit comme prévu	Beaucoup de femmes ne reçoivent pas d'utérotonique de qualité	• Encourager les acheteurs à n'acheter que du misoprostol préqualifié ou dont la qualité est garantie • Veiller à ce que les produits soient stockés conformément aux recommandations figurant sur l'étiquette
Équité	Le misoprostol de qualité est disponible pour toutes les femmes ayant accès à des établissements de santé, quels que soient le lieu géographique, le niveau de l'établissement de santé, les capacités à payer, etc.	Le misoprostol de qualité n'est souvent pas disponible dans les zones rurales, dans les pays moins développés et pour les femmes qui accouchent en dehors d'un établissement de santé.	• Encourager l'achat de médicaments préqualifiés uniquement • Améliorer le stockage du misoprostol • Se concentrer sur la disponibilité dans les zones rurales et dans les établissements de santé de niveau inférieur, ainsi que sur les femmes qui accouchent en dehors d'un établissement de santé.
Fiabilité de l'approvisionnement	Un approvisionnement suffisant est disponible pour répondre aux besoins, sans offre excédentaire susceptible d'entraîner un gaspillage ou la péremption des produits.	Le misoprostol est disponible dans la plupart des pays, mais souvent, il n'est pas homologué pour être utilisé en cas d'HPP.	• Assurer l'homologation correcte du produit pour utilisation en cas d'HPP. • Améliorer les prévisions pour assurer l'achat des bonnes quantités de produit sans gaspillage • Améliorer les systèmes de distribution pour assurer que le médicament soit disponible au bon endroit au bon moment
Caractère abordable du produit	Le prix du misoprostol est abordable pour les acheteurs et suffisamment élevé pour encourager les fabricants à poursuivre la production du produit.	Le médicament est relativement bon marché. Les produits de qualité sont un peu plus chers et certains acheteurs ne les achètent pas.	• L'amélioration des prévisions entraîne la baisse des prix • Encourager l'utilisation de la préqualification pour assurer l'achat de produits de qualité à des prix équitables
Durabilité	Les ventes d'e misoprostol rapportent suffisamment d'argent aux fabricants pour qu'ils continuent à le fabriquer et à le vendre là où il est nécessaire.	Il existe de nombreux fabricants et une forte demande de produit. La demande en produits plus chers et de qualité n'est pas suffisante.	• Les acheteurs doivent convenir de n'acheter le produit qu'à partir de la liste des produits préqualifiés ou par l'intermédiaire d'organismes d'achat internationaux approuvés qui réalisent des tests d'assurance de la qualité.

Approche fondée sur le marché

Situation actuelle du marché

Il existe actuellement deux types de marchés pour le misoprostol dans les pays en développement : (1) un marché non réglementé de médicaments à bas prix qui ne sont pas préqualifiés ou approuvés par une ARS, et qui n'ont pas été contrôlés de manière indépendante par des laboratoires d'assurance qualité, et qui sont proposés par plusieurs fabricants ; et (2) un marché plus petit, légèrement plus coûteux qui vend des produits dont la qualité est garantie. Un produit préqualifié par l'OMS est disponible pour l'HPP, ainsi que des produits qui ont obtenu l'approbation du GEE et qui sont en cours de préqualifi-

cation. Des médicaments sont également approuvés par l'ARS, y compris Cytotec.

Le misoprostol est acheté par les bailleurs de fonds internationaux, par le secteur privé, par les gouvernements nationaux et par des prestataires privés. Plus que pour l'ocytocine et le sulfate de magnésium, le secteur privé est un acheteur majeur du médicament. Une quantité importante du produit en cours d'acquisition par le secteur privé et les gouvernements nationaux ne peuvent pas en garantir la qualité. La Fondation Concept a indiqué qu'il existait des problèmes de fabrication avec certains produits à base de misoprostol de qualité non garantie. Ces problèmes de qualité proviennent du mauvais conditionnement et du manque de contrôles environnementaux au cours du processus de fabrication, ce qui provoque une perte de concentration.[25]

Afin de promouvoir l'achat de produits à base de misoprostol abordables et de qualité garantie, un certain nombre d'activités visant à façonner le marché peuvent être utilisées. Ces activités encourageront l'achat de produits sûrs et inciteront les fabricants à montrer la qualité de leurs produits, soit par l'approbation de l'ARS ou la préqualification de l'OMS. La Figure 5 présente le marché actuel, la phase de transition et la phase finale prévue de l'approche de construction du marché proposée.

Phase de transition

Afin de façonner le marché, la réglementation et le changement de politique sont nécessaires. Les donateurs internationaux doivent aider les pays à améliorer leurs systèmes de réglementation, en assurant que médicaments soient enregistrés dans le pays et répondent aux normes de qualité. Les travailleurs de la santé, les pharmaciens et les personnes responsables des achats doivent être formés à l'importance de l'utilisation de misoprostol de qualité garantie et à la manière de le conserver. Les pays qui dépendent fortement des accoucheuses qualifiées doivent envisager des solutions pour que les femmes qui accouchent en dehors des établissements de santé aient accès au misoprostol.

Les organismes d'achat nationaux doivent être encouragés à n'acheter que des produits de qualité garantie. Cet objectif peut être atteint en assurant la formation des organismes d'achat, en rendant accessibles les ressources de formation de l'OMS et des autres partenaires techniques, et en exerçant une pression, si nécessaire, sur les pays qui continuent à se procurer des produits de qualité non garantie Une autre option consisterait à ce que les donateurs financent l'achat de produits plus chers ou subventionnent l'approvisionnement national de ces produits. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la qualité du misoprostol dans les pays en développement, tant au moment de la fabrication que dans la chaîne d'approvisionnement. La formation doit être accessible aux fournisseurs pour améliorer la gestion des médicaments en cas de besoin.

Le fait de mettre l'accent sur l'acquisition et l'utilisation du misoprostol de qualité garantie poussera les petits fabricants de produits de qualité non garantie hors du marché, au moins temporairement. Davantage de gouvernements nationaux et d'organismes d'achat achèteront des médicaments de qualité garantie, augmentant ainsi la taille du marché des médicaments de qualité.

Étape finale de la construction du marché

Au cours de l'étape finale du développement du marché, les fabricants de médicaments de faible qualité et à bas prix prendront conscience qu'il existe

un marché pour des médicaments de qualité garantie à un prix un peu plus élevé. Certains fabricants améliorent leurs installations et se qualifient à travers le processus de préqualification ou d'enregistrement auprès d'une autre ARS.

Parce que la taille du marché pour les médicaments de qualité garantie a augmenté, et parce que les acheteurs au niveau national sont extrêmement sensibles aux prix, le prix des médicaments de qualité garantie diminue pour trouver un nouvel équilibre. Ce prix est inférieur au prix actuel des médicaments de qualité et supérieur au prix des médicaments de mauvaise qualité. Un nouveau marché stable pour des médicaments de qualité garantie a été créé. Comme indiqué précédemment, seuls quatre à cinq fabricants produisent un médicament générique. Ainsi, la concurrence est suffisante pour faire baisser les prix au niveau approprié. D'une part, les prix sont abordables pour les consommateurs et d'autre part, les fabricants font une marge raisonnable.[26] Dans le cas du misoprostol, ces fabricants devraient bientôt avoir des produits approuvés pour la prévention et le traitement de l'HPP.

Figure 5. Une approche fondée sur le marché pour le misoprostol

PHASE	NOMBRE DE FABRICANTS	TAILLE DU MARCHÉ	COÛT	QUALITÉ
Marché actuel A			$	?
Marché actuel B			$$$	✓
Phase de transition A			$	?
Phase de transition B			$$$	✓
Phase finale			$$	✓

Relever les défis liés aux prévisions et aux achats

Les produits de santé maternelle comme le misoprostol sont principalement achetés par les organismes d'achat nationaux et par le secteur privé. Les médicaments de santé maternelle sont essentiels, et les organismes d'achat doivent s'assurer qu'ils achètent les bonnes quantités, qu'ils peuvent les transporter afin qu'ils soient disponibles selon les besoins de tous les établissements de santé. Cela représente un défi majeur pour de nombreux pays.

Les organismes d'achat nationaux doivent déployer plus d'efforts pour améliorer leurs prévisions. Les partenaires internationaux peuvent apporter une assistance technique, et les formules sont disponibles34 pour estimer la quantité de misoprostol nécessaire dans un pays. Le fait de prévoir bien à l'avance les quantités appropriées permet de réduire le coût du produit et d'éviter les ruptures de stock.

Encourager les fabricants

Cette analyse ainsi que la stratégie de construction du marché décrite ci-dessus ont pour objectif de montrer aux fabricants qu'il existe un marché pour les produits de santé maternelle de qualité garantie. Il existe différents types de fabricants sur ce marché, qui ont tous des motifs différents pour fabriquer, ou envisager d'entrer sur le marché, des produits de santé maternelle.

Parce que les médicaments de santé maternelle sont essentiels et que leur qualité est primordiale, un certain nombre de programmes d'incitation ont été mis en place pour encourager les fabricants à investir dans la production de médicaments de haute qualité. De nombreux fabricants ont accès à l'assistance technique et à l'aide apportée par le processus PPQ de l'OMS. Les entreprises sont également susceptibles de vouloir démontrer leur engagement dans la fabrication de médicaments de qualité et l'amélioration de la santé publique. Voir le Tableau 11 pour des mesures incitatives potentielles.

Tableau 10. Inciter les fabricants à produire des médicaments de qualité

TYPE D'ENTREPRISE	DONNÉES COMMERCIALES	INCITATIONS À PRODUIRE DES MÉDICAMENTS DE QUALITÉ GARANTIE
Grand fabricant de produits génériques	• Bien établi, disponibilité de nombreux produits pour toutes les catégories de maladies • D'ores et déjà familier avec la préqualification des autres produits • Ressources financières disponibles pour investissement si nécessaire	• Est susceptible de chercher à offrir un éventail de produits - prêt à prendre une marge plus faible sur certains • Peut considérer que les produits de santé maternelle relèvent de la responsabilité de l'entreprise ou des relations publiques • Investissement supplémentaire minime pour ajouter un nouveau produit préqualifié. Peut recevoir le soutien du processus de PPQ / du GEE de l'OMS et/ou de la Fondation Concept.

TYPE D'ENTREPRISE	DONNÉES COMMERCIALES	INCITATIONS À PRODUIRE DES MÉDICAMENTS DE QUALITÉ GARANTIE
Petit fabricant de produits génériques	• Petites entreprises (<20 millions de dollars de revenus annuels) • Ont tendance à mettre l'accent sur des produits peu nombreux	• Peut recevoir le soutien du processus de PPQ / du GEE de l'OMS et/ou de la Fondation Concept. • Reconnaissent que leur part de marché peut croître à condition d'obtenir la préqualification ; si les concurrents l'obtiennent, elles pourraient perdre des parts de marché
Fabricant local ou régional	• Financé le plus souvent par le gouvernement national à travers des allégements fiscaux ou des règles locales en matière d'achats • Est susceptible de ne pas respecter les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) • La taille de l'entreprise varie	• L'assistance technique provient d'organisations extérieures • Souhaite obtenir la validation de la préqualification, et la possibilité de vendre dans la région

La promotion de l'introduction de fabricants régionaux reste difficile, de même que les aider à démontrer la qualité de leurs produits. Un mécanisme durable pour promouvoir le misoprostol dans les pays serait d'inciter les fabricants régionaux plus petits à appliquer des processus standard de qualité. Une approche bidirectionnelle vers la production et la distribution de misoprostol de qualité consiste à assurer les produits entrent grâce au processus de préqualification de l'OMS et à explorer également les moyens dont les fabricants de misoprostol régionaux pourraient gagner des parts de marché.

Compte tenu de la forte charge de morbidité dans les pays en développement, des opportunités commerciales importantes et une demande croissante sont possibles, ce qui pourrait inciter les fabricants de produits pharmaceutiques à produire du misoprostol de haute qualité. La participation de tous les acteurs clés de la mise à l'échelle du misoprostol de qualité est essentielle pour améliorer l'accès au marché cible : les femmes enceintes dans les milieux à faibles ressources à fort potentiel d'HPP.

Conclusion

Le principal défi pour créer un marché de misoprostol de qualité à un prix raisonnable consiste à collaborer avec les nombreux intervenants, dont certains ont des intérêts concurrents. Jusqu'à présent, de nombreux fabricants potentiels n'ont pas montré leur motivation pour produire du misoprostol de haute qualité en raison de leur perception qu'il s'agit d'un marché négligeable.

Cette analyse a démontré qu'il existe un marché pour le misoprostol de qualité et que la taille du marché est susceptible d'augmenter. Le marché mondial des misoprostol représente entre 25 millions de dollars et 80,1 millions de dollars par année pour la prévention et le traitement de l'HPP. Comme indiqué précédemment, de nombreuses autres utilisations du médicament étant indiquées, la taille potentielle du marché est beaucoup plus grande.

La taille du marché de misoprostol pour la prise en charge de l'HPP variera en fonction de l'accès des femmes à l'ocytocine, le médicament de première ligne contre l'HPP. Si plus de femmes accouchent dans des établissements de santé, l'utilisation du misoprostol diminuera. Cependant, seulement près de la moitié des femmes d'Afrique subsaharienne, d'AS et d'ASE accouchent en général dans des établissements de santé, un chiffre qui demeure obstinément faible. Les besoins en misoprostol continueront à se faire sentir dans le cadre des accouchements dans la communauté. Actuellement, environ 52,8 millions de femmes qui accouchent en dehors des établissements de santé ont besoin de misoprostol pour la prévention de l'HPP, et 5,7 millions de femmes ont besoin d'un traitement à base de misoprostol. De nombreux établissements manquent également d'ocytocine, de sorte que 24,3 millions de femmes supplémentaires qui accouchent dans des établissements de santé ont besoin de misoprostol pour prévenir l'HPP et 2,6 millions de femmes ont besoin de misoprostol pour traiter l'HPP.

La participation de nombreux intervenants est nécessaire pour améliorer la qualité du misoprostol :

- Des recherches complémentaires de l'OMS et des autres partenaires sont nécessaires pour assurer que les pays se procurent du misoprostol de qualité sans rencontrer d'obstacles le long de la chaîne d'approvisionnement.
- Les donateurs internationaux et les agences techniques peuvent fournir une formation et une assistance technique aux pays afin qu'ils évaluent leurs LME nationales et les directives de formation pour assurer que le misoprostol est recommandé pour la prévention et le traitement de l'HPP, et assurer la formation des travailleurs de la santé au stockage et à l'utilisation du produit.
- Les donateurs internationaux peuvent collaborer avec les ANRM sur les processus d'enregistrement des produits et d'assurance de la qualité, afin d'assurer que seuls les médicaments de qualité entrent dans le pays et sont conservés en toute sécurité.
- Les gouvernements nationaux peuvent définir des politiques claires sur la qualité du misoprostol accepté dans le pays, et effectuer des contrôles de routine pour veiller à ce que seuls les produits de qualité garantie soient disponibles dans le pays.
- Les gouvernements nationaux peuvent améliorer leurs prévisions pour garantir un approvisionnement fiable et régulier de misoprostol, et les commandes anticipées plus importantes sont susceptibles d'être plus rentables. Les parte-

naires internationaux peuvent soutenir les organismes d'achat nationaux afin d'améliorer les lignes directrices et les processus de passation des marchés.

- Les fabricants du médicament, et les nouveaux fabricants potentiels, peuvent collaborer avec l'OMS et les autres partenaires internationaux pour assurer la qualité de leurs produits. Le fait de passer par le processus PPQ de l'OMS peut être un excellent moyen pour les fabricants de montrer la qualité de leur produit.

Tandis que le marché du misoprostol se développe, les gouvernements nationaux et les partenaires internationaux doivent travailler ensemble pour assurer que les fabricants font des marges raisonnables et continuent à être encouragés à produire du misoprostol de qualité. Des évaluations continues de la qualité du misoprostol tout au long de la chaîne d'approvisionnement, ainsi qu'une vigilance contre toute contrefaçon ou qualité médiocre, doivent être effectuées régulièrement.

Annexe A. Posologie recommandée du misoprostol[28]

INDICATION	POSOLOGIE	NOTES
Prophylaxie de l'HPP (Post-partum)	600 µg par voie orale, dose unique[a]	• Inclus dans *la Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels* • Exclure le deuxième jumeau avant l'administration
Traitement de l'HPP	800 µg par voie sublinguale, dose unique[b]	—
Avortement incomplet (1er trimestre)	600 µg par voie orale, dose unique[c] **ou** 400 µg par voie sublinguale, dose unique[c]	• Inclus dans *la Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels* • Laisser agir pendant 1 à 2 semaines (sauf en cas de saignements importants ou d'infection)
Avortement manqué (1er trimestre)	800 µg par voie vaginale toutes les 3 heures (max x2)[d] **ou** 600 µg par voie sublinguale toutes les 3 heures (max x2)[d]	Administrer 2 doses, puis laisser agir pendant 1 à 2 semaines (sauf en cas de saignements importants ou d'infection)
Mort fœtale intra-utérine (2e trimestre)	13–17 semaines : 200 µg par voie vaginale toutes les 6 heures (max x4)[e] 18–26 semaines : 100 µg par voie vaginale toutes les 6 heures (max x 4)[e]	Réduire de moitié la dose si césarienne précédente
Mort fœtale intra-utérine (3e trimestre)	25 µg par voie vaginale toutes les 6 heures[f] **ou** 25 µg par voie orale toutes les 2 heures[f]	Réduire les doses chez les femmes qui ont subi une césarienne
Pré-instrumentation de la maturation cervicale (1er trimestre)	400 µg par voie sublinguale 2 à 3 heures avant la procédure[c] **ou** 400 µg par voie sublinguale 2 à 3 heures avant la procédure[c]	Utiliser pour insertion du dispositif intra-utérin, avortement médicalisé, dilatation et curetage, hystéroscopie
Déclenchement du travail (3e trimestre)	25 µg par voie vaginale toutes les 6 heures[f] **ou** 25 µg par voie orale toutes les 2 heures[f] **ou** 25 µg dissous dans 200 mL d'eau, prendre 25 mL toutes les heures	• Inclus dans *la Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels* • Assurez-vous d'utilisez la dose correcte - tout surdosage peut entraîner des complications • Ne pas utiliser suite à une césarienne
Avortement provoqué (1er trimestre)	800 µg par voie sublinguale toutes les 3 heures (maximum x 3 toutes les 12 heures)[c] **ou** 800 µg par voie sublinguale toutes les 3 heures (maximum x 3 toutes les 12 heures)[c]	Dans l'idéal, utilisation 48 heures après une dose de 200 mg de mifépristone
Avortement provoqué / Interruption de grossesse (2e trimestre)	400 µg par voie vaginale toutes les 3 heures (max x5)[c] **ou** 400 µg par voie sublinguale toutes les 3 heures (maximum x 5)[c]	• Efficacité maximale lorsqu'il est utilisé 48 heures après une dose de 200 mg de mifépristone

Références

[a]Lignes directrices de la FIGO : Le misoprostol dans la prévention de l'hémorragie du postpartum, 2012.
[b]Lignes directrices de la FIGO : Le misoprostol dans le traitement de l'hémorragie du postpartum, 2012.
[c]OMS / RHR. Avortement sécurisé : directives techniques et stratégiques à l'intention des systèmes de santé (2ème édition), 2012.
[d]Gemzell-Danielsson, K., P.C. Ho, R. Gomez Ponce de Leon, A. Weeks et B. Winikoff. 2007. « Misoprostol to Treat Missed Abortion in the First Trimester. » *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 99 (Suppl. 2): S182–S185.
[e]Gomez Ponce de Leon, R. D. Wing et C. Fiala. 2007. « Misoprostol for Intrauterine Fetal Death. » *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 99 (Suppl. 2): S190–S193.
[f]Recommandations de l'OMS pour le déclenchement du travail, 2011.

Annexe B. Le processus de préqualification de l'OMS

Objectif du processus de préqualification de l'OMS

Les produits pharmaceutiques de mauvaise qualité sont fréquents dans de nombreux pays. Les produits de mauvaise qualité peuvent contenir des quantités inappropriées ou défectueuses d'ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA), d'impuretés ou d'ingrédients étrangers qui sont susceptibles d'avoir des effets indésirables.[29]

En principe, pour qu'un médicament soit approuvé pour prescription dans un pays, une entreprise pharmaceutique doit obtenir une autorisation de commercialisation délivrée par l'organisme national ou supranational qui approuve les médicaments dans ce pays. L'autorisation de mise sur le marché est un processus coûteux.

Une ARS est un organisme qui est reconnu mondialement pour la qualité de son travail, et l'approbation d'une ARS sera souvent suffisante pour que les donateurs ou les organisations non gouvernementales achètent un produit. Les ARS les plus connues sont la FDA américaine, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, et l'Australian Therapeutic Goods Administration.

L'Organisation mondiale de la santé a créé le PPQ pour assurer un approvisionnement suffisant en médicaments de qualité qui figurent sur la LME. Le fait de soumettre une demande de préqualification est moins onéreux pour les fabricants que de passer par l'approbation de l'ARS, même si le processus engendre des coûts pour le fabricant pour monter le dossier, voire pour améliorer ses processus de fabrication. Pour chaque médicament soumis au processus de préqualification, un médicament de référence doit avoir préalablement approuvé par une ARS.

Processus

La préqualification s'applique aux médicaments, aux dispositifs médicaux, aux diagnostics et aux vaccins. La plupart des médicaments qui peuvent être préqualifiés doivent figurer sur la LME de l'OMS ou être recommandés par le FNUAP et l'UNICEF. Pour les médicaments, le PPQ évalue l'innocuité, l'efficacité et la qualité d'un produit, et inspecte également le fabricant du produit. L'OMS préqualifie également les laboratoires sous-contrat qui effectuent les tests. L'OMS publie une liste de tous les médicaments préqualifiés.[30]

En termes de médicaments, des produits préqualifiés sont disponibles pour le VIH, la tuberculose, le paludisme, la santé reproduction (SR) et la grippe.[31] Il existe quelques produits pour des besoins particuliers, tels que le zinc.[32]

Le fabricant de médicaments soumet préalablement une manifestation d'intérêt au bureau de préqualification de l'OMS. Ensuite, le fabricant soumet un dossier, qui comprend un échantillon de produit et des données sur la qualité, la bioéquivalence, les spécifications et la stabilité. Le dossier est examiné par des évaluateurs qualifiés, et un rapport d'évaluation est délivré au fabricant. Les évaluateurs peuvent demander des informations supplémentaires auprès du fabricant.

Une équipe d'inspecteurs rend également visite au fabricant pour inspecter l'usine et vérifier la bonne application des BPF. Un laboratoire certifié par l'OMS évalue le produit pharmaceutique fini Lor-

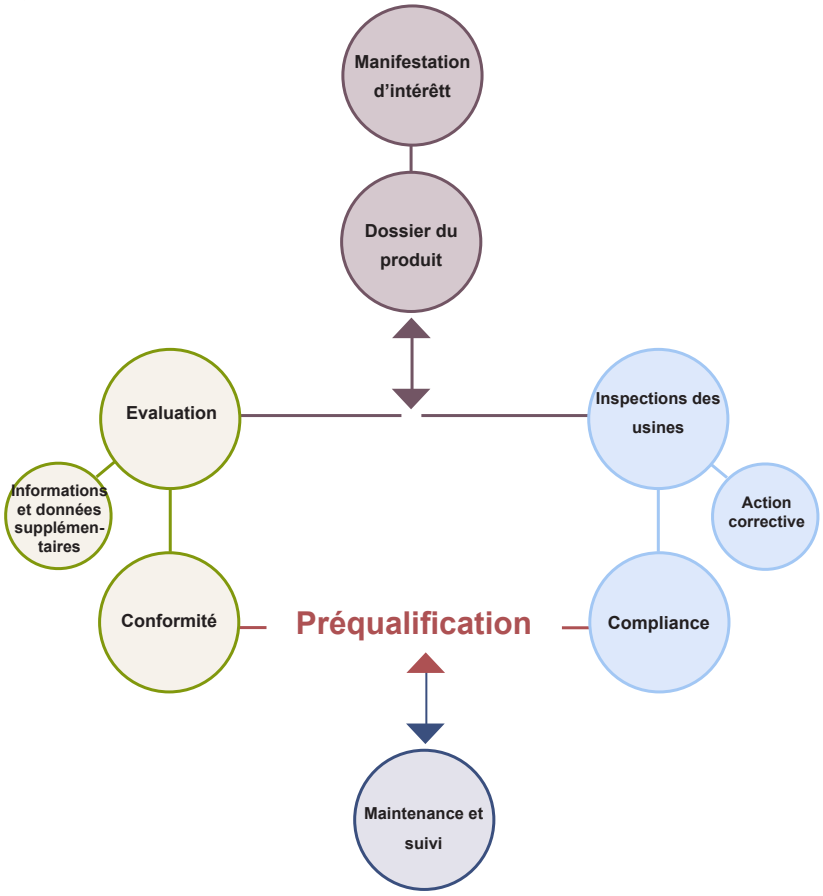
sque l'IPA n'a pas encore été préqualifié, l'usine où l'IPA est produit peut également être inspectée.

Lorsque le dossier et les inspections sont satisfaisants, le produit est préqualifié. Une liste de tous les produits préqualifiés est disponible sur le site de l'OMS.[33]

Une fois qu'un produit est préqualifié, un processus de conformité et d'inspection se poursuit en continu pour assurer le respect des BPF. Selon l'OMS, la préqualification d'un produit nécessite environ 20 mois—y compris une période consacrée aux questions et aux réponses et aux autres problèmes de conformité.

Dans certains cas limités, les fabricants ne disposent pas de l'approbation de l'ARS ou de la préqualification de l'OMS, mais sont en mesure de satisfaire les organismes d'achat en leur soumettant des informations détaillées sur la qualité et l'ouverture de leurs usines à des inspections indépendantes. L'OMS offre une assistance technique aux fabricants intéressés par la préqualification. La Fondation Concept propose également une assistance technique aux fabricants de produits pour la santé reproductive (SR). En outre, l'OMS s'efforce également d'augmenter le nombre de laboratoires certifiés de contrôle de la qualité qui peuvent tester la qualité des produits soumis au processus de préqualification ou en cours de certification pour la préqualification.

Figure B1. Le PPQ de l'OMS*



*Smid, Milan, et al. « Introduction to WHO Prequalification of Medicines Programme: Essential Requirements. « Présentation données lors de la réunion « Faciliter l'accès des industries pharmaceutiques arabes au programme de préqualification de l'OMS, Amman, 13 juin 2013.

GEEs

Le GEE est un organe technique indépendant hébergé par l'OMS qui a pour mission de fournir des conseils sur l'utilisation de médicaments qui n'ont pas encore obtenu l'approbation de l'ARS ou la préqualification de l'OMS. Il offre un processus d'examen plus rapide et plus court, et tente de concilier la nécessité d'avoir des médicaments de qualité avec le risque que le processus d'évaluation de la qualité n'est pas totalement achevé.

Dans le cadre d'un GEE, un groupe d'experts se réunit deux fois par an et examine les documents d'évaluation en vue de déterminer si le produit est susceptible d'être préqualifié. Le GEE note les dossiers de 1 à 4 :[34]

1. Aucune objection à l'achat : Les acheteurs peu-

vent se procurer ce médicament.

2. Aucune objection à l'achat : Les acheteurs peuvent se procurer ce médicament lorsqu'aucun autre médicament n'est disponible.
3. Objection : Le médicament peut être acheté lorsque les avantages l'emportent sur les risques.
4. Objection : Ne pas acheter ce médicament.

Les produits classés dans les catégories 1 ou 2 doivent soumettre un dossier complet pour la préqualification dans un délai d'une année.

Avantages et inconvénients pour les fabricants

Dans de nombreux appels d'offres internationaux, tels que ceux émis par les agences de l'ONU ou les donateurs bilatéraux, un produit doit avoir une autorisation de commercialisation délivrée par une ARS ou doit être préqualifié par l'OMS. Les produits préqualifiés ont accès à un nombre plus important d'appel d'offres que les produits non-préqualifiés. Dans de nombreux cas, les fabricants peuvent facturer un faible surcoût pour des produits préqualifiés par rapport aux produits non-préqualifiés.

En plus d'améliorer l'accès aux appels d'offres, la préqualification permet de montrer que le fabricant est fiable et mise sur des produits de qualité. La présélection est la meilleure façon pour les produits génériques d'obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Par ailleurs, le PPQ peut exiger du fabricant qu'il modernise son usine ou qu'il améliore les processus de fabrication. Bien qu'une première demande de préqualification n'entraîne aucun frais, les améliorations exigées peuvent s'avérer coûteuses. Lorsque l'organisme d'achat nécessite l'approbation de l'ARS ou la préqualification, les fabricants doivent être sur le même niveau. En revanche, lorsque l'organisme d'achat n'a pas besoin de la préqualification, les produits qui répondent aux critères des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) peuvent être plus coûteux que les produits non-préqualifiés. Concernant certains produits de SR, qui sont souvent achetés par les organismes d'achat nationaux, la préqualification n'est pas exigée. Dans certains cas, cette situation peut conduire à l'utilisation de produits de santé reproductive de mauvaise qualité dans le pays. Il est donc important d'encourager que les donateurs encouragent les acheteurs à se procurer des produits qui sont approuvés par l'ARS ou qui sont préqualifiés, lorsqu'ils sont disponibles.

Une fois qu'un médicament est préqualifié ou a obtenu l'approbation d'une ARS, le fabricant doit encore enregistrer le produit dans chaque pays. Ce processus peut être lent, fastidieux et coûteux. L'OMS expérimente actuellement des procédures pour accélérer l'enregistrement des produits préqualifiés.

Un défi supplémentaire relatif à la préqualification est que l'OMS n'évalue pas les indications du produit, mais seulement le produit lui-même. Dans certains cas, par exemple, le misoprostol pourra être préqualifié, mais les indications ne couvriront pas la prévention ou le traitement de l'HPP.

Situation actuelle de la préqualification des utérotoniques et du sulfate de magnésium

En date du mois d'octobre 2014, seuls les produits à base de misoprostol avaient une préqualification. Un produit à base d'ocytocine est en cours de PPQ, il n'y a pas de produit à base de sulfate de magnésium (voir le Tableau B1).

Tableau B1. Situation actuelle de la préqualification pour l'ocytocine, le misoprostol et le sulfate de magnésium (octobre 2014)[*,†]

	PRÉQUALIFICATION APPROUVÉE	PRÉQUALIFICATION EN COURS	APPROUVÉ PAR LE GEE	GEE EN COURS
Ocytocine	-	1	-	1
Misoprostol	2[‡]	-	3	2
Sulfate de magnésium	-	-	-	-

[*]« WHO List of Prequalified Medicinal Products, » http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx. Accessed October 10, 2014.
[†]Concept Foundation, phone call with Hans Vemer, June 2014.
[‡]« Liste de l'OMS des produits médicaux préqualifiés ». http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx. Consulté le 10 octobre 2014. Les produits préqualifiés à base de misoprostol sont (1) Cipla, 200 µg, blister alu/alu 1 x 4,7 x 4,15 x 4 ; et (2) Linepharma International, 200 µg, plaquette alu/alu 1 x 4, 15 x 4, 30 x 4.

Annexe C. Remerciements

Jhpiego tient à remercier les nombreuses personnes qui ont fourni des conseils et des informations dans le cadre de cette analyse.

- Concept Foundation—Hans Vemer, Peter Hall, Lester Chinery
- Venture Strategies International—Richard Lowe et Shannon Bledsoe
- Jhpiego—Deepti Tanuku, Courtney Chang, Rachel Beecroft, Sam Dowding, Jamie Klemp, John Varallo, Deborah Stein, Meera Sarathy, Renata Kepner
- WomanCare Global—Chastain Fitzgerald
- Family Care International—Shafia Rashid
- Population Services International—Dana Tilson, Jeremy Hand
- Gynuity Health—Rasha Dabash
- Partenariat pour gestion de la chaîne d'approvisionnement—Henk den Besten
- PATH—Steve Brooke
- Management Sciences for Health—Beth Yeager
- Agence des États-Unis pour le développement international—Debbie Armbruster
- Population Council—Saumya RamaRao
- Fondation IDA—Leontien Ruttenburg et Michiel de Goeje
- Universal Corporation Ltd., Kenya—Palu Dhanani
- UNICEF—Francisco Blanco, Paul Pronyk
- FNUAP—Liuichi Hara

References

[1]Seligman, Barbara et Xingzhu Liu. 2006. *Economic Assessment of Interventions for Reducing Postpartum Hemorrhage in Developing Countries.* Bethesda, Md.: Abt Associates Inc. http://www.abtassociates.com/reports/EconReducPPHDevCo.pdf.

[2]Organisation mondiale de la santé 2013. *Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels: 18e liste.* http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1. Consulté au mois d'octobre 2014.

[3]Les deux principales causes sont (1) l'HPP et (2) la PE/E. L'HPP ou des saignements vaginaux excessifs supérieurs à 500 millilitres après l'accouchement, est responsable d'environ 25% de tous les décès maternels dans le monde. Dans l'ensemble, 10% à 15% des décès maternels directs sont associés à la PE / E. Source : Wilson, Rachel, Kristy Kade, Abiah Weaver, Arianna De Lorenzi, Beth Yeager, Sheena Patel, Kabir Ahmed, Deborah Armbruster, Jennifer Bergeson-Lockwood. 2012. *Medicines for Maternal Health: Préparé pour la Commission des Nations unies sur les produits essentiels pour la survie des femmes et des enfants.*

[4]La cause la plus fréquente de l'HPP est l'atonie utérine, c'est-à-dire la défaillance de l'utérus à se contracter après l'accouchement.

[5]Abou Zahr, C. 2003. « Global Burden of Maternal Death and Disability. » *Br Med Bull* 67: 1–11.

[6]Wilson, Rachel, Kristy Kade, Abiah Weaver, Arianna De Lorenzi, Beth Yeager, Sheena Patel, Kabir Ahmed, Deborah Armbruster, Jennifer Bergeson-Lockwood. 2012. Medicines for Maternal Health: *Préparé pour la Commission des Nations unies sur les produits essentiels pour la survie des femmes et des enfants.*

[7]Le misoprostol est efficace pour prévenir l'HPP dans les milieux communautaires, mais n'est pas aussi efficace que l'ocytocine. Alfirevic, Z., J. Blum, G. Walraven, A. Weeks et B. Winikoff. 2007. « Prevention of Postpartum Hemorrhage with Misoprostol. » *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 99: S198–S201.

[8]« State of the Word's Children, » 2014, UNICEF, http://www.unicef.org/sowc2014/.

[9]Bien que l'ocytocine soit le principal utérotonique recommandé par l'OMS pour la prévention de l'HPP, elle doit être stockée dans les conditions de la chaîne du froid. Tant la réfrigération que la chaîne du froid ne sont souvent pas disponibles, accessibles ou abordables aux niveaux annexes des infrastructures de santé dans les milieux à faibles ressources. De même, l'ocytocine n'est pas disponible pour les femmes qui accouchent en dehors des établissements de santé. Alfirevic, Z., J. Blum, G. Walraven, A. Weeks et B. Winikoff. 2007. « Prevention of Postpartum Hemorrhage with Misoprostol. » *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 99: S198–S201.

[10]Tang, O. S., H. Schweer, H. W. Seyberth, S. W. H. Lee, and P. C. Ho. 2002. « Pharmacokinetics of Different Routes of Administration of Misoprostol. » *Hum Reprod* 17 (2): 332–336.

[11]Wilson, Rachel, Kristy Kade, Abiah Weaver, Arianna De Lorenzi, Beth Yeager, Sheena Patel, Kabir Ahmed, Deborah Armbruster, Jennifer Bergeson-Lockwood. 2012. Medicines for Maternal Health: *Préparé pour la Commission des Nations unies sur les produits essentiels pour la survie des femmes et des enfants.*

[12]Le prix du misoprostol est variable. Les auteurs ont estimé que le prix le plus bas était de 0,15 dollar, extrait de Wilson, Rachel, Kristy Kade, Abiah Weaver, Arianna De Lorenzi, Beth Yeager, Sheena Patel, Kabir Ahmed, Deborah Armbruster, Jennifer Bergeson-Lockwood. 2012. *Medicines for Maternal Health: Préparé pour la Commission des Nations unies sur les produits essentiels pour la survie des femmes et des enfants.* Nous avons estimé le plus le plus élevé de 0,48 dollars, extrait de « AccessRH Product Catalog, » 2014, AccessRH, http://www.myaccessrh.org/products. Ces prix ont été confirmés à travers des discussions menées avec des experts et sont conformes aux prix affichés dans le document « International Drug Price Indicator Guide, » 2013, MSH, http://erc.msh.org/dmpguide/index.cfm?search_cat=yes&display=yes&module=dmp&language=english&year=2013.

[13]Accelovate. 2012. *Increasing Production of High-Quality Misoprostol for Low-Resource Settings.*

[14]PATH. 2012. *Misoprostol for Maternal Health: Product Brief.* Coalition pour les produits de santé reproductive.

[15]Hall, P. 2014. *What Do We Know About the Quality of Misoprostol Products?* Washington, DC: Concept Foundation.

[16]Hall, P. 2014. *What Do We Know About the Quality of Misoprostol Products?* Washington, DC: Concept Foundation.

[17]Berndt, Ernst R., Richard Mortimer, Ashoke Bhattacharjya, Andrew Parece et Edward Tuttle. 2007. « Authorized Generic Drugs, Price Competition, and Consumers' Welfare. » *Health Affairs* 26 (3): 790–799.

[18]« ReproLinePlus, » 2014, Jhpiego, reprolineplus.org.

[19]Calvert, Clara, Sara L. Thomas, Carine Ronsmans, Karen S. Wagner, Alma J. Adler et Veronique Filippi. 2012. « Identifying Regional Variation in the Prevalence of Postpartum Haemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. » *PLoS ONE* 7 (7): e41114.

[20]Alfirevic, Z., J. Blum, G. Walraven, A. Weeks et B. Winikoff. 2007. « Prevention of Postpartum Hemorrhage with Misoprostol. » *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 99: S198–S201.

[21]Informations provenant d'entretiens et du guide « International Drug Price Indicator Guide, » 2013, MSH, http://erc.msh.org/dmpguide/resultsdetail.cfm?language=English&code=MIS200T&str=200%20mcg&desc=Misoprostol&pack=new&frm=TAB-CAP&rte=PO&class_code2=22.1.&supplement=&s_year=2013&year=2013&word.

[22]« AccessRH Product Catalog, » 2014, AccessRH, http://www.myaccessrh.org/products. Consulté au mois d'octobre 2014.

[23]Accelovate. 2012. *Increasing Production of High-Quality Misoprostol for Low-Resource Settings.*

[24]Smith, Jeffrey, Sheena Currie, Julia Perri, Julia Bluestone et Tirza Cannon. 2012. *National Programs for the Prevention and Management of Postpartum Hemorrhage and Pre-Eclampsia/Eclampsia: A Global Survey, 2012.* Washington, DC: MCHIP et USAID.

[25]Hall, P. 2014. « Quality of Misoprostol and Oxytocin Products. » Présentation faite à la Coalition pour les produits de santé reproductive. Octobre 2014.

[26]Ernst R. Berndt, Richard Mortimer, Ashoke Bhattacharjya, Andrew Parece et Edward Tuttle. 2007. « Authorized Generic Drugs, Price Competition, and Consumers' Welfare. » *Health Affairs* 26 (3): 790–799.

[27]Malik, Maheen et Beth Yeager. 2014. *Estimation of Unmet Medical Need for Essential Maternal Health Medicines.* Arlington, VA: Management Sciences for Health.

[28]Adaptation de « Clinical Guidelines, » 2012, Misoprostol in Obstetrics and Gynaecology, www.misoprostol.org/File/guidelines.php [basé sur les lignes directrices de la FIGO].

[29]Hall, Peter. « The WHO Prequalification of Medicines Programme. » Présentation faite au Gynuity Health Projects The Product Problem: Pathways for Making Misoprostol Available for Postpartum Hemorrhage Meeting, New York, March 24, 2011.

[30]« Liste de l'OMS des produits médicaux préqualifiés. » http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx.

[31]Rägo, Lembit. « Prequalification of Medicines. » Presentation given at UN Prequalification of Diagnostics, Medicines and Vaccines 5th Consultative Stakeholders Meeting, Genève, 11 février 2010.

[32]Rägo, Lembit. « Prequalification of Medicines. » Présentation faite lors de la Cinquième réunion consultative des parties prenantes sur la préqualification des diagnostics, des médicaments et des vaccins, Genève, 11 février 2010.

[33]« Liste de l'OMS des produits médicaux préqualifiés. » http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx.

[34]OMS. 2012. Groupe d'experts en évaluation : Document de réflexion. http://apps.who.int/prequal/info_press/documents/ERP_article.pdf