

Stratégie de production: le digluconate de Chlorhexidine à 7,1% pour les soins du cordon ombilical

Comment choisir la stratégie appropriée pour accroître la disponibilité d'un produit médical de qualité, à un prix abordable dans le but de réduire la mortalité néonatale

Informations clés et contexte

- En Janvier 2014, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié de nouvelles directives pour les soins du cordon ombilical:
«Le nettoyage quotidien du cordon ombilical pendant la première semaine de vie du nouveau-né avec de la chlorhexidine (digluconate de chlorhexidine à 7,1 % en solution aqueuse ou sous forme de gel, libérant de la chlorhexidine à 4 %) est recommandé pour les naissances à domicile dans les lieux présentant une mortalité néonatale élevée (plus de 30 pour 1000 nouveau-nés vivants). Il est également recommandé de maintenir le cordon ombilical sec et propre chez les nouveaux-nés, nés dans les établissements de santé et à domicile, dans les milieux à faible mortalité néonatale. Dans certaines situations, l'emploi de la chlorhexidine devrait être encouragé afin d'éviter qu'un produit traditionnel nocif, comme la bouse de vache, ne soit appliqué sur le cordon ombilical.»
- Pour le nettoyage du cordon ombilical, la forme liquide du digluconate de chlorhexidine à 7,1 % s'est avérée suffisamment puissante comme antiseptique, selon les trois essais cliniques contrôlés randomisés en Asie du Sud.^{1,2,3} Une étude de non-infériorité effectuée au Népal⁴ a montré que le digluconate de chlorhexidine à 7,1 %, sous forme de gel, était aussi efficace que la forme liquide.

¹ Mullany LC, Darmstadt GL, Khatry SK, et al. Topical applications of chlorhexidine to the umbilical cord for prevention of omphalitis and neonatal mortality in southern Nepal: A community-based, cluster-randomized trial. *Lancet*. 2006;367(9514):910–918.

² Arifeen SE, Mullany LC, Shah R, et al. The effect of cord cleansing with chlorhexidine on neonatal mortality in rural Bangladesh: A community-based, cluster-randomized trial. *Lancet*. 2012;379(9820):1022–1028.

³ Soofi S, Cousens S, Imdad A, et al. Topical application of chlorhexidine to neonatal umbilical cords for prevention of omphalitis and neonatal mortality in a rural district of Pakistan: a community-based, cluster-randomized trial. *Lancet*. 2012;379(9820):1029–1036.

⁴ Hodgins S, Thapa K, Khanal L, et al. Chlorhexidine gel versus aqueous for preventive use on umbilical stump: A randomized noninferiority trial. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2010;29(11):999–1003.

- En juillet 2013, le digluconate de chlorhexidine à 7,1 % pour les soins du cordon ombilical (libérant de la chlorhexidine à 4 %), qu'il soit sous forme liquide ou de gel, a été inclus sur la liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels destinés à l'enfant dans la catégorie de médicaments destinés aux soins néonataux. Le digluconate de chlorhexidine à 7,1 % est plus concentré que le digluconate de chlorhexidine à 5 % (libérant de la chlorhexidine à 2,8%) qui est listé en tant qu'antiseptique sur la liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels destinés à l'enfant.
- Le digluconate de chlorhexidine à 7,1 %, spécialement formulé pour les soins du cordon ombilical, diffère des autres produits pharmaceutiques et non pharmaceutiques contenant du digluconate de chlorhexidine, tels que les antiseptiques pré-chirurgicaux et oraux, les désinfectants pour surfaces et les désinfectants pour les mains.
- Comme un agent topique pour le nouveau-né, le digluconate de chlorhexidine à 7,1 % doit être conforme aux normes de la Pharmacopée des États-Unis (*United States Pharmacopeia* ou USP); il doit être produit et commercialisé par des laboratoires pharmaceutiques dans le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et conformément aux réglementations locales en vigueur.

Production locale pour améliorer la disponibilité

Il existe de multiples stratégies pour assurer l'approvisionnement d'un produit. La production locale est définie comme la production dans les pays à revenus moyens ou faibles (PRMF) par des entreprises appartenant à des intérêts locaux ou des subsidiaries locales d'entreprises multinationales. Les avantages potentiels de la production locale sont l'amélioration de la fiabilité de l'approvisionnement, les économies par rapport aux importations en provenance de l'étranger, le développement de nouvelles capacités d'innovation, la création de meilleures capacités d'exportation et le développement du capital humain. La production locale de produits pharmaceutiques de haute qualité peut aussi entraîner des économies et améliorations de la qualité des produits, en fonction du produit fabriqué et de la surveillance des problèmes de contrôle de la qualité⁵ dans les PRMF. En outre, la production locale permet d'adapter davantage les produits aux préférences culturelles locales. Le profil du produit de digluconate de chlorhexidine à 7,1 % est adapté à la production locale parce que la production de ce produit pour les soins du cordon ombilical ne nécessite pas de principes pharmaceutiques actifs (API), d'équipement ou de procédure pour la production.

Choisir la stratégie appropriée

Il faut prendre en compte plusieurs facteurs pour évaluer si une production locale de digluconate de chlorhexidine à 7,1 % serait l'option optimale permettant aux PRMF d'améliorer la disponibilité de ce produit, à un prix abordable (voir la liste de contrôle à la page 5 pour plus de détails). Dans certaines circonstances, la production locale n'est pas le meilleur choix, notamment dans les cas suivants:

1. L'industrie pharmaceutique du pays est peu développée et ne comporte pas de laboratoires

⁵ Kaplan W, Ritz L, Vitello M. Local production of medical technologies and its effect on access in low and middle income countries: a systematic review of the literature. *Southern Med Review*. 2011;4(2):4-14.

pharmaceutiques capables de:

- a. Produire le digluconate de chlorhexidine à 7,1 % conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).
 - b. D'effectuer des tests de contrôle de la qualité du produit fini dans un laboratoire bien équipé.
2. Le système de réglementation du pays est inadéquat et ne permet pas d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) (c'est-à-dire l'enregistrement du produit ou l'approbation par des autorités de réglementation).
 3. Les politiques et les réglementations ne sont pas favorables à la production locale. L'industrie pharmaceutique est fortement dépendante des matériaux bruts importés, y compris pour les principes pharmaceutiques actifs (API), les excipients et les matériaux d'emballage primaires et secondaires. En l'absence de réglementations favorables à l'importation des matériaux bruts, il serait plus cher de produire le digluconate de chlorhexidine à 7,1 % localement que de l'importer.
 4. La demande du pays en digluconate de chlorhexidine à 7,1 % est trop faible pour justifier une production locale (car le coût d'achat et de livraison du principe actif est trop élevé pour une petite quantité, ou le prix du produit fini est trop élevé lorsque la quantité produite est trop faible).

Dans l'une ou plusieurs de ces circonstances, il peut être préférable d'établir un centre de production dans un autre pays, dans sa région ou ailleurs, disposant déjà d'un secteur pharmaceutique assez développé qui distribuera le digluconate de chlorhexidine à 7,1 % au niveau régional.

Il existe actuellement trois sources pour l'approvisionnement en digluconate de chlorhexidine à 7,1% pour les soins du cordon ombilical:

- Le produit sous forme de gel de marque Chlorxy-G peut être acheté auprès de [Drugfield Pharmaceuticals Ltd.](#) au Nigeria.
- Le produit sous forme de gel de marque Kawach peut être acheté auprès de [Lomus Pharmaceutical Pvt. Ltd.](#) au Népal.
- Le produit sous forme de gel peut être acheté auprès de [Universal Corporation Ltd.](#) au Kenya.
- Le produit sous forme liquide de marque Hexicord peut être acheté auprès de [ACI Limited](#) au Bangladesh.
- Le produit sous forme liquide peut être commandé à partir du catalogue de la [Division des approvisionnements](#) du Fonds des Nations Unies pour l'enfance en utilisant le numéro de produit S1531515.

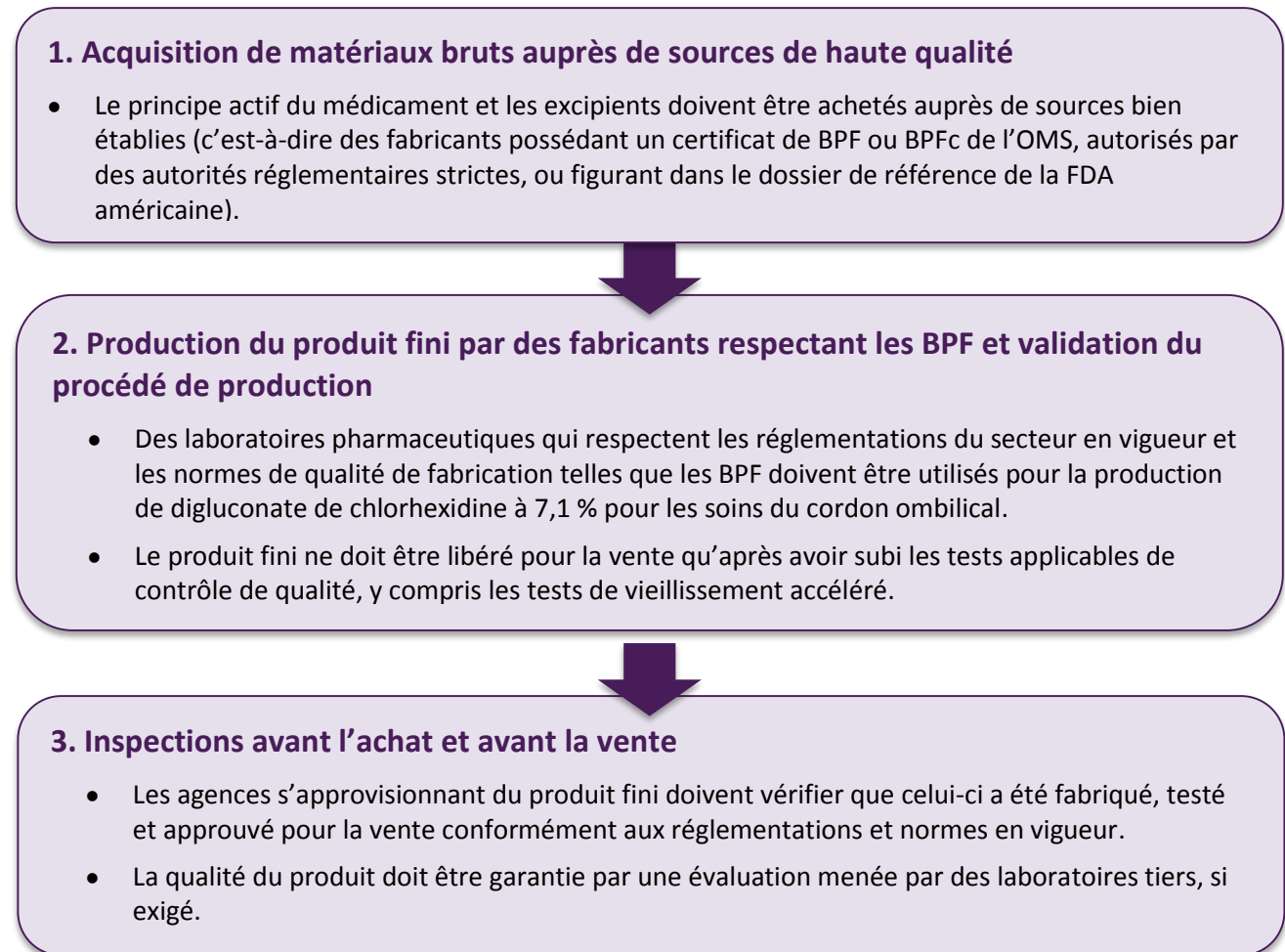
Garantir la qualité du produit

Quelle que soit la stratégie choisie, l'objectif est d'accroître la disponibilité d'un produit de qualité garantie, à un prix abordable. Indépendamment du fait que le digluconate de chlorhexidine à 7,1 % soit produit au niveau local ou régional, la qualité de ce produit doit être garantie. Le plan d'application de la Commission e l'ONU pour les commodités qui sauvent la vie des femmes et des enfants⁶ exige que les laboratoires

⁶ Every Women Every Child. *UN Commission on Life-Saving Commodities for Women and Children Implementation Plan*. 2012. Available at: http://www.everywomaneverychild.org/images/Implementation_plan_Sept_2012.pdf.

pharmaceutiques qui produisent le digluconate de chlorhexidine à 7,1 % pour les soins du cordon ombilical (1) soient certifiés BPF et (2) achètent le principe actif du médicament auprès de fabricants réputés, particulièrement ceux qui respectent les BPF les plus récentes (BPFc). Conformément à cette exigence, la qualité du digluconate de chlorhexidine à 7,1 % pour les soins du cordon ombilical serait assurée à trois niveaux : (1) acquisition de matériaux bruts auprès de sources de haute qualité, (2) production du produit fini par des fabricants respectant les BPF, et (3) inspections avant l'achat et avant la vente par un laboratoire tiers, si exigé (voir figure 1).

Figure 1: Assurance qualité à trois niveaux



Ressources

Pour plus d'informations à propos de la chlorhexidine pour les soins du cordon ombilical

Prière de visiter la page de ressources techniques à propos de la chlorhexidine pour les du cordon ombilical sur le site Healthy Newborn Network à : <http://www.healthynewbornnetwork.org/page/chlorhexidine-umbilical-cord-care-resource-page>

Le groupe de travail sur la chlorhexidine (Chlorhexidine Working Group; CWG)

Le groupe de travail sur la chlorhexidine (CWG) est une collaboration internationale des organisations vouées à la promotion de l'utilisation du digluconate de chlorhexidine à 7,1% (libérant de la chlorhexidine à 4%) pour les soins du cordon ombilical à travers le plaidoyer et l'assistance technique.

Les membres sont des individus représentant:

- PATH [CWG Secretariat]
- ayzh
- Bill & Melinda Gates Foundation
- Boston University
- Burnet Institute
- Centre for Infectious Disease Research in Zambia
- Clinton Health Access Initiative
- Drugfield Pharmaceuticals Ltd. (Nigeria)
- Duke University:
 - o Global Health Institute
 - o Center on Globalization, Governance & Competitiveness
- GSK (UK)
- Global Health Action
- Jhpiego
- John Snow, Inc.
- Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
- Lomus Pharmaceuticals Pvt. Ltd. (Nepal)
- Maternal Child Survival Program
- PSI
- Promoting the Quality of Medicines/ United States Pharmacopeia
- Save the Children/Saving Newborn Lives
- Systems for Improved Access to Pharmaceuticals and Services/Management Sciences for Health
- United Nations Children's Fund
 - o Programme Division
 - o Supply Division
- United States Agency for International Development
- Universal Corporation Ltd. (Kenya)
- University of Illinois at Chicago School of Nursing
- World Health Organization

¹ Mullany LC, Darmstadt GL, Khatri SK, et al. Topical applications of chlorhexidine to the umbilical cord for prevention of omphalitis and neonatal mortality in southern Nepal: A community-based, cluster-randomized trial. *Lancet*. 2006; 367(9514):910–918.

² Arifeen SE, Mullany LC, Shah R, et al. The effect of cord cleansing with chlorhexidine on neonatal mortality in rural Bangladesh: A community-based, cluster-randomized trial. *Lancet*. 2012;379(9820):1022–1028.

³ Soofi S, Cousens S, Imdad A, et al. Topical application of chlorhexidine to neonatal umbilical cords for prevention of omphalitis and neonatal mortality in a rural district of Pakistan: a community-based, cluster-randomized trial. *Lancet*. 2012; 379(9820):1029–1036.

⁴ Hodgins S, Thapa K, Khanal L, et al. Chlorhexidine gel versus aqueous for preventive use on umbilical stump: A randomized noninferiority trial. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2010; 29(11):999–1003.

⁵ Kaplan W, Ritz L, Vitello M. Local production of medical technologies and its effect on access in low and middle income countries: a systematic review of the literature. *Southern Med Review*. 2011; 4(2):4–14.

⁶ Every Woman Every Child. *UN Commission on Life-Saving Commodities for Women and Children Implementation Plan*. 2012. Available at: http://www.everywomaneverychild.org/images/Implementation_plan_Sept_2012.pdf.



Liste de contrôle pour la prise de décisions sur la production

Questions	Oui/Non	Resources CWG disponibles
Aptitude et capacité des laboratoires pharmaceutiques		
Les laboratoires pharmaceutiques de votre pays possèdent-ils un certificat de BPF octroyé par les autorités de réglementation locale, ainsi qu'une licence de fabrication pour leurs produits actuels?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Certains laboratoires pharmaceutiques de votre pays produisent-ils déjà des agents topiques sous forme liquide ou de gel?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
La capacité actuelle des laboratoires pharmaceutiques est-elle adéquate pour la fabrication du digluconate de chlorhexidine à 7,1 % pour les soins du cordon ombilical? <i>[Remarque : le caractère adéquat de la capacité de fabrication doit être évalué par des inspecteurs formés en matière de BPF.]</i>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<ul style="list-style-type: none"> • US Monographies USP des produits finis (sous forme liquide et de gel) • Guide du fabricant • Liste des laboratoires pouvant tester la qualité du produit fini
Les laboratoires pharmaceutiques sont-ils au courant des sources de principe actif pharmaceutique, d'excipients et d'autres matériaux bruts de haute qualité?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<ul style="list-style-type: none"> • Liste des sources de principe actif pharmaceutique de haute qualité
Les laboratoires pharmaceutiques ont-ils fait preuve de stabilité financière au cours du temps? <i>[Remarque : les états financiers des trois à cinq dernières années peuvent être utilisés pour vérification.]</i>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Étant donné la taille du marché domestique du digluconate de chlorhexidine à 7,1 %, les laboratoires pharmaceutiques sont-ils disposés à vendre ce produit aux acheteurs du secteur public à des prix abordables?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<ul style="list-style-type: none"> • Outil d'estimation de la taille du marché
Coût abordable		
Étant donné la taille du marché domestique du digluconate de chlorhexidine à 7,1 % pour les soins du cordon ombilical, le principe actif pharmaceutique, les excipients et les autres matériaux peuvent-ils être obtenus auprès de sources de haute qualité à un prix raisonnable?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	



Questions	Oui/Non	Resources CWG disponibles
[En cas d'importation du principe actif pharmaceutique] Les taxes et droits d'importation de l'API ont-ils un impact significatif sur le prix du produit fini?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<p>Le digluconate de chlorhexidine à 7,1 % pour les soins du cordon ombilical peut-il être produit à moindre coût au niveau local par rapport à l'importation d'un produit de digluconate de chlorhexidine à 7,1 %?</p> <p>[Remarque : le prix et les coûts associés à l'importation d'un produit de Lomus ou à l'achat à partir du catalogue de la Division des approvisionnements de l'UNICEF peuvent être utilisés comme point de référence.]</p>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Pérennité		
Les laboratoires pharmaceutiques sont-ils capables de maintenir l'approvisionnement en digluconate de chlorhexidine à 7,1 %, étant donné la taille du marché domestique, le prix du produit et les coûts de production?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<ul style="list-style-type: none"> • Outil d'estimation de la taille du marché
Si la taille du marché domestique est trop faible pour permettre de maintenir l'approvisionnement:		
Les pays avoisinants ont-ils des marchés viables auxquels le digluconate de chlorhexidine à 7,1 % pourrait être exporté?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Des zones ou réglementations commerciales pourraient-elles faciliter l'exportation de digluconate de chlorhexidine à 7,1 % pour les soins du cordon ombilical, tout en maintenant un prix abordable pour l'utilisateur final?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Les laboratoires pharmaceutiques de votre pays sont-ils capables de répondre à une demande régionale plus importante?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Les laboratoires pharmaceutiques de votre pays sont-ils capables d'exporter et de commercialiser les agents pharmaceutiques aux pays avoisinants?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	

La liste de contrôle pour la prise de décisions sur la production a été développée sur base des renseignements obtenus auprès des sources suivantes:

Guimier J, Lee E, Grupper M. *Process and Issues for Improving Access to Medicine: The evidence base for domestic production and greater access to medicines*. London: DIFID Health Systems Resources Center; 2004. Available at: [http://www.who.int/3by5/capacity/4\)processes_issues_improvingaccess.pdf](http://www.who.int/3by5/capacity/4)processes_issues_improvingaccess.pdf).

Kaplan W. *Local Production and Access to Medicines in Low and Middle Income Countries: A literature review and critical analysis*. Geneva: World Health Organization; 2011. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19061en/s19061en.pdf>.

Bate R. *Local Pharmaceutical Production in Developing Countries: How economic protectionism undermines access to quality medicine*. London: International Policy Network; 2008. Available at:
http://www.policynetwork.net/sites/default/files/local_drug_production.pdf.

Kaplan W, Laing R. *Local Production of Pharmaceuticals: Industrial Policy and Access to Medicines*. Washington, DC: The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2005. Available at:
http://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/KaplanLocalProductionFinal5b15d.pdf.

