



**Programme des
Nations Unies pour
l'environnement**



Distr.
Restreinte

UNEP/OzL.Pro/ExCom/37/58
21 juin 2002

FRANÇAIS
ORIGINAL: ANGLAIS

COMITÉ EXÉCUTIF
DU FONDS MULTILATÉRAL AUX FINS
D'APPLICATION DU PROTOCOLE DE MONTRÉAL
Trente-septième réunion
Montréal, 17-19 juillet 2002

**PROJET DE LIGNES DIRECTRICES CONCERNANT LES PROJETS
D'INHALATEURS À DOSEURS**

I. INTRODUCTION

1. La 12^e Réunion des Parties (2000) au Protocole de Montréal a discuté de la transition à des inhalateurs à doseur sans chlorofluorocarbones et a décidé, entre autres choses, d'encourager tous les pays visés à l'article 5 à élaborer une stratégie de transition nationale ou régionale proposant des solutions de remplacement réalisables sur le plan économique et technique, et acceptables sur le plan de la santé et de l'environnement, comprenant des critères et des mesures pour déterminer le moment où les inhalateurs à doseur à base de CFC peuvent être remplacés par des produits de remplacement sans CFC; de remettre le texte de cette stratégie au Secrétariat de l'ozone avant le 31 janvier 2005; et de faire parvenir au Secrétariat de l'ozone au 31 janvier de chaque année subséquente, un rapport sur les progrès réalisés dans la transition à des inhalateurs à doseur sans CFC.

2. Au cours de cette même réunion, les Parties ont demandé au Comité exécutif de songer à offrir une assistance technique, financière ou autre aux pays visés à l'article 5 afin de faciliter l'élaboration de stratégies de transition pour les inhalateurs à doseur et la mise en oeuvre des activités approuvées qu'ils contiennent, et d'inviter le Fonds pour l'environnement mondial à songer à offrir la même assistance aux pays à économie en transition admissibles (décision XII/2).

3. Par la suite, la 13^e Réunion des Parties a décidé de demander au Comité exécutif de préparer des lignes directrices pour la présentation des projets sur les inhalateurs à doseur portant sur la préparation de stratégies et de projets d'investissement qui permettraient aux pays visés à l'article 5 de passer à la production d'inhalateurs à doseur sans CFC et de respecter leurs obligations en vertu du Protocole de Montréal (décision XIII/9).

4. En réponse aux décisions XII/12 et XIII/9, le Comité exécutif a décidé à sa 35^e réunion de charger le Secrétariat de préparer, en collaboration avec les agences d'exécution, un document à l'intention du Comité exécutif sur les enjeux associés à l'élaboration de projets pour le sous-secteur des inhalateurs à doseur à base de CFC dans le but de donner suite à la décision XIII/9 de la 13^e réunion des Parties (décision 35/4 c). La 36^e réunion du Comité exécutif a décidé d'examiner le projet de lignes directrices pour les projets d'inhalateurs à doseur à sa 37^e réunion (décision 36/9).

5. Le présent document est remis au Comité exécutif en réponse aux décisions susmentionnées du Comité exécutif et des Parties.

Mandat

6. Le Secrétariat a retenu les services d'un expert international pour la préparation de ce document. Cet expert a participé activement aux recherches menées dans le domaine pharmaceutique, des aérosols et de la technologie par inhalation, et est membre du Comité des choix techniques pour les aérosols du PNUE depuis 1996. Le Secrétariat a préparé un projet de mandat pour la préparation des lignes directrices sur la préparation de projets pour le sous-secteur des inhalateurs à doseur à base de CFC et les a envoyées aux agences d'exécution aux fins de commentaires.

Structure du document

7. Ce document contient trois sections :
- a) Section I : Introduction
 - b) Section II : Aperçu du sous-secteur des inhalateurs à doseur
 - c) Section III : Projet de lignes directrices pour la préparation des stratégies de transition et l'élaboration de projets d'investissement pour l'élimination des CFC dans le sous-secteur des inhalateurs à doseur.

II. APERÇU DU SOUS-SECTEUR DES INHALATEURS À DOSEUR

A. Renseignements généraux

8. Un inhalateur à doseur est un système complexe ayant pour but de fournir une fine vapeur de médicament, dont la taille des particules aérodynamiques est généralement inférieure à 5 microns, à être inhalée directement dans les voies respiratoires pour le traitement des maladies respiratoires telles que l'asthme ou la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

9. Les composantes principales de tous les inhalateurs à doseur sont :
- a) L'ingrédient actif (la drogue) peut être dissout dans l'agent propulseur ou dans un co-solvant (p. ex., l'éthanol) ou en suspension dans l'agent de propulsion. Un agent de surface peut être ajouté afin de faire en sorte que la drogue soit maintenue en suspension et aider à lubrifier la valve doseuse.
 - b) L'agent de propulsion (un gaz liquéfié), habituellement un CFC (CFC-12 et CFC-11, et parfois le CFC-114) et plus récemment le HFC-134a et le HFC-227ea (le HFC porte le nom de HFA dans le sous-secteur des produits pharmaceutiques). De plus, certains travaux préliminaires ont été effectués en utilisant des hydrocarbures comme agents de propulsion.
 - c) La valve doseuse est la composante clé pour mesurer et présenter une dose précise et régulière au patient. Elle est formée de plusieurs composantes de précision en plastique ou en métal. La valve est sertie sur la bouteille.
 - d) La bouteille est habituellement fabriquée en aluminium.
 - e) L'actionneur/embout tient la bouteille et distribue la dose au patient.

L'agent de propulsion

10. Le HFC-134a et le HFC-227ea sont de nouveaux excipients pharmaceutiques (ingrédients inactifs) conçus dans le but de remplacer à grande échelle et à long terme les CFC utilisés dans les inhalateurs à doseur. Comme l'agent de propulsion est l'ingrédient occupant le plus de

volume dans la formule (souvent plus de 98 pour cent) et que les patients qui utilisent ces drogues sont particulièrement sensibles aux irritations des voies respiratoires ou à la toxicité, ces agents ont du subir une grande batterie de tests. Ainsi, ces deux CFC ont subi les mêmes tests de toxicité que toute nouvelle drogue chimique. Les deux sont approuvés par toutes les sources comme des agents de propulsion pouvant être utilisés dans les inhalateurs à doseur.

11. Tous les inhalateurs à doseur aux HFA contiennent les mêmes composantes physiques que les inhalateurs à doseur à base de CFC (c.-à-d. la drogue, l'agent de propulsion, la bouteille, la valve doseuse et l'actionneur). Par contre, les propriétés physiques très différentes des agents de propulsion à base de HFC ont exigé que des changements importants soient apportés à la technologie de ces composantes.

Inhalateurs à poudre sèche (IPS)

12. Les produits de remplacement de nature différente sans CFC sont de plus en plus courants sur le marché. Le premier inhalateur à poudre sèche (IPS) a été mis sur le marché en 1968. Jusqu'à la fin des années 1980, les IPS n'offraient qu'une dose unique pré-mesurée dans des capsules de gélatine (produits à dose unique). Ces inhalateurs sont encore utilisés de nos jours. La formule des IPS connaît beaucoup de succès pour la plupart des drogues contre l'asthme et ces derniers sont facilement accessibles dans les pays non visés à l'article 5 et certains pays visés à l'article 5.

13. Certains patients préfèrent les IPS car ils sont faciles à utiliser, mais ils ne représentent pas un remplacement thérapeutique satisfaisant des inhalateurs à pression pour tous les patients et toutes les drogues. Les IPS contiennent soit la drogue active seule ou une poudre porteuse (p. ex., le lactose) mélangée avec la drogue. Les particules de la drogue doivent posséder un diamètre aérodynamique suffisamment petit pour se rendre dans les voies respiratoires et s'y déposer. La poudre sèche micronisée peut être inhalée et déposée efficacement dans les voies respiratoires par les IPS chez les patients qui possèdent une capacité respiratoire adéquate et qui, par le fait même, peuvent aspirer suffisamment d'air par le mécanisme. Par contre, les jeunes enfants, certains patients atteints d'asthme grave et certains patients âgés atteints de BPCO ne peuvent pas toujours aspirer de façon adéquate pour assurer l'arrivée d'une quantité optimale du médicament contenu dans l'IPS.

14. Il existe deux types d'IPS :

- a) Les inhalateurs à poudre sèche à dose unique sont des appareils dans lesquels on insère une capsule contenant le médicament. La capsule est ouverte par l'appareil et la poudre est inhalée. La capsule doit être jetée après usage et une nouvelle capsule est insérée pour la prochaine dose. Plusieurs IPS à dose unique ont fait leur apparition sur le marché au cours des dernières années, même dans certains pays visés à l'article 5 où ces appareils donnent la possibilité d'acheter un petit nombre de doses à un prix abordable.
- b) Les inhalateurs à poudre sèche à doses multiples peuvent fournir plusieurs doses sans qu'il soit nécessaire de remplir l'appareil après chaque inhalation. En général, la drogue est contenue dans une cloque (dose discrète) ou un réservoir

muni d'un doseur. Les produits actuels contiennent de quatre à deux cents doses. L'utilisation des inhalateurs à poudre sèche à doses multiples est à la hausse, et cette tendance devrait s'accélérer avec l'accessibilité accrue de drogues offertes en inhalateurs à doses multiples.

Accessibilité des inhalateurs à doseur sans CFC

15. Le premier inhalateur à doseur à base de HFA a fait son apparition sur le marché au Royaume-Uni en 1994 aux fins d'utilisation avec le salbutamol, un agoniste- β_2 à action rapide largement prescrit par les médecins. Aujourd'hui, au moins 60 pays, dont 30 pays visés à l'article 5, vendent au moins un salbutamol en inhalateur à doseur à base de HFA approuvé.

16. Le Comité des choix techniques pour les aérosols estime qu'il y a eu plus de 100 millions d'inhalateurs à doseur à base de HFA produits dans le monde en 2001, ce qui représente approximativement 25 pour cent de la production mondiale d'inhalateurs à doseur, et plus de 70 millions d'IPS à doses multiples. Ces produits de remplacement sont utilisés dans plusieurs pays au monde (rapport de 2002 du Comité des choix techniques et économiques). Un autre agoniste- β_2 (le fénoterol, de Boehringer-Ingelheim) est aussi vendu dans plusieurs pays européens, et on ne trouve plus aucun inhalateur à doseur à base de CFC contenant du salbutamol en Allemagne.

17. Outre les inhalateurs à doseur à base de HFA contenant des agonistes- β_2 , il existe aussi un nombre croissant de médicaments de contrôle vendus dans les inhalateurs à doseur à base de HFA (béclométhasone, fluticasone, cromoglycate di-sodium et sodium nedocromil). De nouveaux produits sont attendus sur le marché au cours des prochaines années. Il faut toutefois noter que certains produits ne peuvent pas être et ne seront pas reformulés pour les inhalateurs à doseur à base de HFA, et que certains produits de remplacement tels que les IPS sont conçus pour ces raisons.

18. Plusieurs entreprises offrent des inhalateurs à doseur à base de HFA et des IPS (3M Pharmaceuticals, aux États-Unis; GlaxoSmithKline, au Royaume-Uni; Boehringer-Ingelheim, en Allemagne; Aventis, en France; Cipla, en Inde; Asta-Medica, en Allemagne; Ivan-Norton Healthcare, aux États-Unis et au Royaume-Uni; Chiesi, en Italie; AstraZeneca, au Royaume-Uni; et Novartis, en Suisse). Ces entreprises ont toutes conçu soit un inhalateur à doseur doté d'une nouvelle technologie à base de HFA ou un IPS pour une ou plusieurs drogues. Plusieurs de ces produits sont protégés par les lois sur la propriété intellectuelle qui s'appliquent à la molécule de la drogue, la méthode de formulation, l'appareil (dans le cas des IPS) ou au processus de remplissage.

19. Le tableau I ci-dessous résume les formulations existantes pour les drogues largement prescrites telles que le salbutamol, le béclométhasone et le budésonide, qui représentent plus de 60 pour cent de tous les inhalateurs à doseur utilisés dans le monde entier. Le reste des formulations représente des drogues pharmaceutiques plus récentes ou moins prescrites telles que le bromure d'ipratropium, le salmétérol, le fluticasone, le formotérol et le budésonide, seules ou combinées.

Tableau 1**Formulations existantes pour le salbutamol, le béclométhasone et le budésonide**

Drogue	Formulation	Compagnie
Salbutamol	Éthanol/Surfactant/134a	3M Pharmaceuticals
		Ivax-Norton Healthcare
	134a seul	GlaxoSmithKline
		Cipla
	Surfactant/A31*	SprayTechnica
Béclométhasone	Éthanol/134a	3M Pharmaceuticals
		Ivax-Norton Healthcare
	Éthanol/134a/Glycerol	Chiesi
Budésonide	Éthanol/134a/Glycerol*	Chiesi
	134a seul	Cipla

* formule expérimentale seulement

Utilisation des inhalateurs à doseur dans les pays visés à l'article 5

20. L'information la plus récente sur le sujet révèle que de 45 à 60 millions d'inhalateurs à doseur à base de CFC ont été utilisés dans les pays visés à l'article 5 en 2001 (tableau 2), ce qui équivaut à 1 100 à 1 500 tonnes de CFC par année. On estime que la vaste majorité de ces inhalateurs à doseur à base de CFC contient du salbutamol ou du béclométhasone (comme ce fut le cas dans les pays non visés à l'article 5).

Tableau 2**Estimation du nombre d'inhalateurs à doseur utilisés en 2001 dans des pays visés à l'article 5 choisis**

Pays	N ^{bre} total d'inhalateurs à doseur (millions)	Inhalateurs à doseur à base de HFA (millions)	% de production par les multinationales
Argentine	3,34	0	87
Brésil	6,13	0	99
Chine	12,89	0	12
Cuba	(*)	(*)	(*)
Inde	9,47	0,720	21
Malaisie	(*)	(*)	(*)
Mexique	1,88	0	98
Pakistan	1,98	0	85
Philippines	1,2	0,680	94
Afrique du Sud	1,95	0,025	53
Thaïlande	(*)	(*)	(*)
Turquie	2,47	0	95
Uruguay	1.27	0.047	(*)

* Données non disponibles à l'heure actuelle

B. Stratégies de transition

21. Au cours des 5 dernières années, plusieurs pays visés à l'article 5 ont élaboré et publié diverses stratégies de transition à des inhalateurs à doseur sans CFC qui tenaient compte des circonstances de leur marché et de leur façon de traiter l'asthme et la BPCO. Les premières stratégies fondées sur une approche thérapeutique à l'élimination des inhalateurs à doseur à base de CFC ont donné lieu à l'élimination de substances ne contenant qu'une seule drogue (une liste détaillée des stratégies existantes est publiée sur le site Internet du Comité des choix techniques et économiques à www.teap.org).

22. Les stratégies de transition sont regroupées en trois catégories :

- a) Molécule par molécule (marque par marque), qui consiste à remplacer une marque bien connue (p. ex., le Ventolin) par un produit à base de HFA.
- b) Objectifs et échéanciers, où les pays ont choisi de réduire le volume de CFC à une date donnée (p. ex., Australie).
- c) Catégorie thérapeutique, dans laquelle on détermine le nombre de produits de remplacement sans CFC nécessaires dans cette catégorie thérapeutique (p. ex., bêta-agonistes) avant que tous les autres produits de cette catégorie à base de CFC soient interdits sur le marché (p. ex., Union européenne).

23. La période de transition des inhalateurs à doseur à base de CFC aux produits sans CFC a varié d'un pays à l'autre selon des facteurs tels que le prix, les différences de pratique médicale et les préférences du patient. Les tendances dans la réduction de l'utilisation des inhalateurs à doseur à base de CFC donnent lieu à une augmentation du nombre d'inhalateurs à doseur à base de HFA et, dans certains pays, à l'introduction d'IPS. Par contre, l'introduction d'inhalateurs à doseur à base de HFA n'entraîne pas toujours une transition réussie. L'expérience vécue dans les pays non visés à l'article 5 révèle que la transition ne réussit qu'en éliminant le produit à base de CFC correspondant dès que le produit de remplacement est facilement accessible sur le marché.

24. Le prix des inhalateurs à doseur étant un facteur très important dans l'utilisation de la thérapie par inhalation, le prix des substances de remplacement pourrait devenir un obstacle majeur à la transition à moins que celui-ci ne dépasse pas le prix des produits à base de CFC comparables. En général, le prix des IPS et des inhalateurs à doseur de marque connue contenant le même médicament est sensiblement le même par dose. Par contre, dans certains pays, il y a une différence de prix appréciable entre les IPS et les inhalateurs à doseur de marque générique de la même drogue. Comme les autorités gouvernementales accordent la préférence aux médicaments moins chers, les pays devront trouver le moyen de faire accepter les solutions de remplacement sans CFC aux autorités concernées. La solution peut consister à demander le retour des médicaments oraux moins chers pour le traitement de l'asthme ou de la BPCO. Ceux-ci sont considérés comme dangereux et non justifiés à des fins médicales.

25. La transition aux inhalateurs à doseur sans CFC ne semble pas être une priorité chez la plupart des spécialistes de la santé qui représentent généralement le point de contact avec les patients qui prennent ces médicaments, malgré les campagnes éducatives de grande échelle dans les pays non-visés à l'article 5. Ce sont les campagnes éducatives et de marketing des compagnies pharmaceutiques qui, dans la plupart des cas, sont responsables de la popularité accrue des produits de remplacement sans CFC, et il est probable qu'il en soit de même dans plusieurs pays visés à l'article 5.

26. La façon la plus efficace de gérer la transition à des inhalateurs à doseur sans CFC a été d'obtenir la collaboration de l'industrie et du gouvernement envers l'objectif commun d'établir des dates fixes pour la fin de la vente de certains inhalateurs à doseur à base de CFC (cette mesure semble avoir réussi en Australie et au Canada).

Transition des inhalateurs à doseur dans les pays visés à l'article 5

27. Il semble que la transition à des produits de remplacement sans CFC se fera en douceur dans plusieurs pays visés à l'article 5 dans le cadre de l'élimination de l'utilisation des CFC. Dans plusieurs cas, les autorités gouvernementales (les ministères de la Santé et de l'Environnement, ensemble) devraient encourager les compagnies pharmaceutiques des pays non visés à l'article 5 à changer leurs inhalateurs à doseur à base de CFC dès que ce sera pratique, que cela répondra aux besoins des patients et que des campagnes éducatives pertinentes auront été mises sur pied.

28. Étant donné que plusieurs pays visés à l'article 5 importent leurs inhalateurs à doseur, les transitions nationales se feront de façon passive. Les sociétés pharmaceutiques multinationales changeront leurs produits à base de CFC en lançant des inhalateurs à doseur à base de HFA, en évaluant rapidement leur acceptation sur le marché et en arrêtant ensuite de fournir le produit correspondant à base de CFC. C'est une approche efficace, en l'absence de mesures législatives gouvernementales, pour effectuer la transition aux inhalateurs à doseur sans CFC. Cette transition sera menée par la volonté des compagnies pharmaceutiques de lancer leurs produits à l'échelle mondiale dès leur apparition sur le marché.

29. Les pays visés à l'article 5 devraient évaluer de façon réaliste leur marché actuel des produits par inhalation (qui fabrique les produits et où ils sont fabriqués) afin de déterminer leur besoin d'assistance technique. Les données sur l'ingrédient actif du produit, l'entreprise de marketing, la participation locale au capital, le pays où l'inhalateur à doseur est produit, et une estimation du nombre d'inhalateurs à doseur utilisés par année, devraient être recueillies.

30. Les pays visés à l'article 5 dont les inhalateurs à doseur à base de CFC sont fabriqués par des entreprises locales auront sans doute besoin de soutien et de conseils pendant la transition. Ils auront non seulement besoin d'assistance pour la conception de formulations de remplacement mais ils auront aussi besoin d'aide pour modifier leurs usines et élaborer des politiques de transition efficaces. Le niveau d'assistance technique variera, selon que la fabrication locale se fait de façon indépendante ou sous licence avec un pays non visé à l'article 5 dont le produit a déjà été développé. Il faudra aussi sans doute déterminer si le changement de formulation d'une drogue en particulier est techniquement réalisable, comme ce fut le cas dans les pays non visés à l'article 5. Cet exercice exigera la collaboration des experts concernés dans le domaine

pharmaceutique et technique afin d'assurer l'utilisation optimale des fonds alloués au développement.

31. Le produit reformulé doit être complètement caractérisé, tant du point de vue de l'efficacité en clinique que de la sécurité, même si les attentes sur le plan de la conception des essais en clinique varient d'une agence de réglementation à l'autre. Les demandes particulières d'études de réglementation varieront d'un pays à l'autre, et certains pays voudront se fier sur l'approbation d'autorités « compétentes » existantes pour obtenir leur autorisation de mise sur le marché (p. ex., une licence de produit accordée au Royaume-Uni pourrait autoriser la vente d'un produit dans d'autres pays sans qu'il soit nécessaire d'effectuer d'autres essais en vertu du « certificat de vente libre » ou du certificat de produit pharmaceutique).

32. En connaissant la gamme d'inhalateurs vendus au pays, ces données peuvent ensuite être utilisées pour établir la stratégie de transition la plus efficace possible pour ce pays. On estime que dans plusieurs cas, le nombre de produits par inhalation sera limité et consistera surtout en du salbutamol et du bécloéthasone. Un simple échancier d'élimination de ces produits conforme aux échanciers d'autorisation des produits établis par réglementation constitue l'approche la plus efficace.

C. Propositions de projets d'investissement

33. Étant donné que plusieurs compagnies de pays non visés à l'article 5 ont élaboré des inhalateurs à doseur à base de HFA convenables contenant du salbutamol et du bécloéthasone, il semble logique que les pays visés à l'article 5 veuillent, par l'entremise de leurs agences gouvernementales, tenter d'avoir accès à cette technologie pour développer et produire ces produits.

34. La première étape dans l'élaboration de ces propositions consiste à compiler les statistiques du marché des inhalateurs et évaluer où les besoins sont les plus élevés. Comme indiqué ci-dessus, plusieurs pays visés à l'article 5 n'auront pas à préparer de projets d'investissement car la transition sera effectuée par des pays non-visés à l'article 5. Les propositions de projets de transition à une technologie d'inhalateurs à doseur sans CFC des pays visés à l'article 5 qui produisent des inhalateurs à doseur devraient clairement décrire :

- a) Le produit (molécule de drogue) faisant l'objet d'une nouvelle formulation.
- b) La technologie de remplacement existante pour la molécule de drogue faisant l'objet d'une nouvelle formulation (de quelle façon et par quelle méthode le produit sera fabriqué).
- c) Les données disponibles pour faire une comparaison avec le produit à base de CFC, y compris sur le plan de la stabilité (p. ex., transmission de la dose, comparaison de la taille des particules – impaction à cascade ou impacteur double).
- d) Mesures de réglementation et de politique nécessaires à l'obtention de l'autorisation de mise en marché, y compris le besoin d'effectuer d'autres essais

en clinique.

- e) Description de l'équipement de référence (dont la capacité de production installée et le niveau de production actuel) ainsi que la consommation annuelle de CFC.
- f) L'échéancier de développement de la nouvelle formulation.
- g) Rôle de l'élimination des CFC dans le sous-secteur des inhalateurs à doseur dans le cadre du plan d'élimination des CFC proposé par le gouvernement.

Catégories de coûts différentiels

35. La production type d'un inhalateur à base de HFC se fait sensiblement de la même façon que la production d'inhalateurs à doseur à base de CFC. Il existe essentiellement deux façons de fabriquer des inhalateurs à doseur.

- a) Sous pression, où le gaz ou le gaz plus la drogue sont conduits sous pression dans la valve doseuse.
- b) Rempli à froid, où la formule est refroidie à basse température (- 40 °C), remplie à l'état liquide, et la valve est sertie sur la bouteille.

Coûts d'investissement

36. Les coûts différentiels de la reconversion varieront selon l'équipement de référence existant, la méthode de fabrication et le volume de production. À titre d'exemple, le coût d'une nouvelle chaîne de remplissage à haute vitesse (12 millions de bouteilles par année) varie de 2 millions \$US à 3 millions \$US, tandis que le coût d'une chaîne de remplissage plus lente (6 millions de bouteilles par année) varie de 1,2 à 1,5 million \$US.

37. Il peut être possible dans plusieurs cas, lorsque le volume de production est relativement petit (1 million de bouteilles ou moins), d'adapter la chaîne de production existante à une technologie à base de HFC. Les coûts estimés varient de 200 000 \$US à 400 000 \$US, selon la configuration de la chaîne et le produit rempli. Le cas échéant, il faut aussi évaluer l'équipement de référence, le type de produit rempli et le volume de production annuel afin d'identifier les pièces de la chaîne à adapter. Des discussions en personne avec les fournisseurs d'équipement de remplissage d'inhalateurs à doseur faciliteront les comparaisons des coûts de fabrication.

38. En ce qui concerne les IPS, le produit le remplacement le plus plausible (p. ex., pour un inhalateur à doseur à base de CFC rempli de salbutamol) serait un appareil à réservoir de poudre (p. ex., ClickHaler, Innovata Biomed, au Royaume-Uni). Ce dispositif est muni d'un compteur (qui informe le patient du nombre de doses qui restent) ce qui ne permet pas de faire de comparaisons valables. Par contre, les coûts d'investissement typiques pour un volume de production de 5 à 10 millions par année sont de 2,8 à 4,0 millions \$US. Les coûts d'investissement pour les IPS à doses multiples et à compteur individuel sont encore plus élevés (de l'ordre de 8 à 10 millions \$US). Cependant, ils ne constituent pas une solution de remplacement viable, à l'heure actuelle, comme simple remplacement.

Coûts d'exploitation

39. Les coûts d'une production continue d'inhalateurs à doseur à base de HFA varieront sans doute en fonction du volume. Lorsque le fonctionnement des chaînes (installation, essais et formation) est connu, les principes de fonctionnement sont sensiblement les mêmes pour les technologies à base de CFC et de HFA, tout comme les coûts d'une production continue.

40. Par conséquent, un supposant un volume de production d'au moins UN million d'UNITÉS par année et un prix du CFC et des HFA semblable, les coûts de la plupart des inhalateurs à doseur devraient aussi être semblables, sauf pour les valves, comme l'indique le tableau 3.

Tableau 3

Estimation des coûts d'exploitation des inhalateurs à doseur à base de CFC et de HFA

Description	Inhalateur à doseur à base de CFC (\$US/100)	Inhalateur à doseur à base de HFA (\$US/100)	Différence (\$US/100)
Ingrédient actif (p. ex., salbutamol)	4	4	0
Bouteille	6	6	0
Valve	40-45	60-70	20-25
Agent de propulsion :			2
CFC	5		
HFA		7	
Excipients	2-3	0-3	-2-0
Actionneur	10	10	0

41. La plus grande différence se situe au niveau du coût de la valve (peut atteindre 0,25 \$US par bouteille si tous les besoins en matière d'essais sont les mêmes). Ces coûts varient selon les caractéristiques techniques de l'inhalateur à doseur et la méthode de remplissage (à froid ou sous pression; compatible avec l'éthanol, etc.). Cependant, le prix de la valve devrait augmenter à mesure que le volume des inhalateurs à doseur à base de CFC diminue, ce qui devrait réduire les écarts encore plus. Réciproquement, plus le volume des inhalateurs à doseur à base de HFA augmentera, plus le coût des valves descendra. Le coût de la bouteille peut varier si elle a besoin d'un revêtement.

42. Quoiqu'il en soit, l'augmentation nette des coûts d'exploitation pour produire un million de bouteilles sera, à l'origine, de l'ordre de 250 000 \$US.

D. Accès à la technologie des inhalateurs à doseur à base de HFA et des IPS

43. En plus des coûts d'investissement (pour l'installation d'une nouvelle chaîne de remplissage ou l'adaptation d'une chaîne existante) et des coûts d'exploitation (surtout le coût de remplacement des valves), des coûts associés au développement du produit, la stabilité et les

études cliniques (jusqu'à 2 ans) pourraient s'avérer nécessaires pour enregistrer le produit. Ces coûts peuvent varier de 1 à 3 millions \$US.

44. Un des moyens de surmonter cet obstacle dans les pays visés à l'article 5 pourrait être de conclure un accord de licence avec une compagnie pharmaceutique dont le produit a déjà été développé et qui peut fournir efficacement les composantes nécessaires, ce qui réduirait les coûts de production. Le paiement de redevances permettrait d'obtenir l'accès au produit plus rapidement et à moindre coût.

45. Des accords de concession réciproque de licences ont été conclus avec les grandes compagnies pharmaceutiques pour les technologies à base de HFC (p. ex., 3M Pharmaceuticals et Ivax/Norton Healthcare ont récemment conclu un accord pour la technologie du béclo méthasone bien que le contenu de l'entente n'ait pas été divulgué au public). Il faut prévoir le paiement de petites redevances (en général un paiement forfaitaire (de 2 à 4 millions \$US) à la signature de l'accord ou un paiement de quelques cents par bouteille) lorsque la technologie est protégée par un brevet.

46. Dans les pays où les brevets n'existent pas ou que leur application est difficile à assurer, il est possible que l'accès à la technologie en échange d'une place plus importante sur le marché (c.-à-d., en créant une co-entreprise dans le pays) soit un facteur suffisant pour motiver la compagnie pharmaceutique possédant des produits développés à se montrer intéressée par une telle proposition.

47. L'agence gouvernementale du pays visé à l'article 5 et les compagnies pharmaceutiques devront discuter directement de la façon dont la technologie sera transférée.

48. Les paiements pour ce type de technologie sont habituellement de l'ordre de quelques cents par vente ou encore, ils peuvent se faire sous forme de partage des revenus des ventes d'un produit déjà développé.

III. LIGNES DIRECTRICES POUR LA PRÉPARATION DES STRATÉGIES DE TRANSITION ET L'ÉLABORATION DE PROJETS D'INVESTISSEMENT POUR L'ÉLIMINATION DES CFC DANS LE SOUS-SECTEUR DES INHALATEURS À DOSEUR

1. Ces lignes directrices ont pour but d'aider les agences d'exécution et bilatérales à préparer des projets d'investissement pour le remplacement des CFC utilisés dans les inhalateurs à doseur.

Stratégies de transition

2. Pour le besoin de l'élaboration des stratégies de transition (plan d'action), les pays visés à l'article 5 peuvent être classés sommairement en fonction du nombre d'inhalateurs à doseur utilisés par année au pays, et le fait que ces inhalateurs à doseur soient produits localement ou importés. Voici une classification sommaire visant à définir le soutien financier du Fonds multilatéral pour les stratégies de transition :

- a) Les petits consommateurs d'inhalateurs à doseur, utilisant un million ou moins d'inhalateurs à doseur par année (moins de 25 tonnes de SAO par année) dont les produits sont généralement importés, auront besoin d'une assistance minimale. L'expérience acquise dans les pays industrialisés où les inhalateurs à doseur à base de CFC sont surtout fournis par des multinationales révèle que les produits de remplacement des CFC peuvent être introduits rapidement à l'intérieur du cadre de réglementation du pays, et les inhalateurs à doseur à base de CFC qu'ils visent à remplacer, éliminés.
- b) Les gros consommateurs d'inhalateurs à doseur, utilisant plus d'un million d'inhalateurs à doseur par année, dont les produits sont généralement importés. Ces pays auront besoin de plus d'assistance pour déterminer la gamme de produits actuellement vendus dans leur pays, préparer un plan d'action pour la transition et communiquer ces renseignements aux médecins et aux patients asthmatiques.
- c) Les pays producteurs où les inhalateurs à doseur sont généralement produits par les compagnies nationales, des co-entreprises entre des compagnies de pays visés à l'article 5 et des compagnies de pays non visés à l'article 5; des compagnies appartenant en partie à un pays non visé à l'article 5 et/ou une entreprise d'un pays non visé à l'article 5. Voici où sera dirigé la part la plus importante de l'appui financier qui devrait être offert pour l'élaboration et la dissémination des plans d'action pour la transition, et l'accès au produits de remplacement sans CFC.

Renseignements exigés

3. De l'information de base sur le secteur des inhalateurs à doseur à base de CFC d'un pays devra être recueillie et constituera une condition préalable à l'élaboration d'une stratégie de transition.

4. Voici l'information nécessaire pour l'élaboration d'une stratégie de transition dans un pays visé à l'article 5 :

- a) Le volume d'inhalateurs à doseur à base de CFC utilisé par type de molécule, ainsi que la catégorie thérapeutique et la facilité à obtenir des produits de remplacement sans CFC sur le marché (dont les IPS).
- b) Une liste des compagnies qui fabriquent et/ou vendent des inhalateurs à doseur à base de CFC, le pourcentage de la participation locale au capital et les volumes de production/vente (unités par année).
- c) Une description des mesures législatives/de réglementation existantes s'appliquant aux essais et aux exigences pour l'approbation de nouvelles drogues, plus particulièrement les inhalateurs à doseur et les IPS.

5. Les gros utilisateurs d'inhalateurs à doseur (plus d'un million d'inhalateurs à doseur par année) devront fournir les renseignements suivants, en plus des renseignements précédents.

- a) Une description de l'accessibilité anticipée aux inhalateurs à doseur sans CFC et la faisabilité de remplacer les inhalateurs à doseur par d'autres produits (p. ex., IPS).
- b) Un sommaire des sources les plus probables de produits de remplacement (p. ex., développement local, licence de technologie, création de co-entreprises).
- c) L'échéancier proposé pour l'introduction d'inhalateurs à doseur sans CFC et la durée proposée de la période de transition pendant laquelle les inhalateurs à doseur à base de CFC et sans CFC seront en vente sur le marché en même temps.
- d) Une description des programmes de sensibilisation proposés destinés aux professionnels de la santé et aux patients et visant à leur expliquer les raisons de changer d'inhalateur.
- e) Une description des mesures de surveillance proposées pendant la période de transition et les mesures correctives qui seront imposées si les objectifs de réduction originaux ne sont pas atteints.

6. Les pays producteurs d'inhalateurs à doseur devront fournir de l'information de référence sur les installations de production d'inhalateurs à doseur à base de CFC existantes en plus de l'information demandée aux gros utilisateurs d'inhalateurs à doseur. Ces renseignements sont :

- a) Une courte description du procédé de production, par type de drogue, y compris la capacité installée et la capacité actuelle.
- b) Une liste de tous les inhalateurs à doseur à base de CFC produits par ingrédient actif; le volume annuel des CFC, et le nombre de valves et de bouteilles utilisé au cours des 3 dernières années.

- c) Une description du type d'équipement utilisé sur chaque chaîne de production et le nombre de chaînes sur les lieux de production.
- d) Une description des contrats de licence ou des accords de transfert technologique en place pour les inhalateurs à doseur à base de CFC.
- e) Une déclaration du pourcentage de participation locale au capital.

7. Ces travaux préparatoires doivent se faire en consultation avec les principaux intervenants du sous-secteur des inhalateurs à doseur, qui sont sans doute les ministères de la Santé et de l'Environnement, ainsi que le ministère des Douanes, les associations de patients et autres organisations non-gouvernementales (ONG) concernés.

8. Le coût de l'élaboration des stratégies de transition varie de 30 000 \$US pour les petits consommateurs d'inhalateurs à doseur, à 50 000 \$US pour les gros consommateurs d'inhalateurs à doseur et les producteurs d'inhalateurs à doseur.

Lignes directrices pour les projets d'investissement

9. Les pays où les inhalateurs à doseur sont fabriqués par des entreprises locales auront besoin d'assistance pour le développement de formules de remplacement, la modification des chaînes de production et le respect de toutes les obligations en matière de réglementation nécessaires pour obtenir un contrat de licence. Le niveau d'assistance variera selon que la fabrication locale est faite à titre indépendant ou dans le cadre d'un contrat de licence.

10. Les propositions de projet doivent respecter toutes les règles et les politiques en vigueur du Fonds multilatéral adoptées par décision du Comité exécutif.

Description de l'équipement de référence

11. De l'information détaillée sur les installations de production des inhalateurs à doseur à base de CFC devra être fournie afin d'assurer l'utilisation efficace de l'appui financier disponible. Cette information comprend :

- a) Une description du procédé de production, par type de drogue, comprenant la capacité installée et la capacité actuelle, le volume annuel de CFC et le nombre de valves et de bouteilles utilisées au cours de 3 dernières années.
- b) Une liste de tous les inhalateurs à doseur à base de CFC produits, par ingrédient actif.
- c) Une description du type d'équipement utilisé pour chacune des chaînes de production, et du nombre de chaînes sur les lieux de production.
- d) Une description des contrats de licence ou des accords de transfert technologique en place pour les inhalateurs à doseur à base de CFC.
- e) Une déclaration du pourcentage de participation locale au capital.

12. En principe, tout projet portant sur la fabrication d'un nouveau produit de remplacement sans CFC ne s'appliquera qu'à ce produit. Il ne comprendra pas l'adaptation pour l'utilisation d'une nouvelle valve ou de nouvelles bouteilles, si celle-ci s'avère nécessaire.

Adaptation

13. Certains équipements existants pourront être reconvertis pour la fabrication de produits sans CFC, selon le type d'équipement utilisé à l'heure actuelle et le produit sans CFC qui sera produit. L'équipement de remplissage tournant (volume élevé) ne peut pas être adapté efficacement et devra être remplacé.

14. L'adaptation de l'équipement est possible, et devrait entraîner des coûts de 200 000 \$US à 400 000 \$US, selon la chaîne de production et sa capacité. Toute demande d'appui financier doit comprendre tous les détails des étapes nécessaires à l'adaptation de la chaîne, ainsi que :

- a) Une analyse de faisabilité technique et économique détaillée de l'adaptation de la chaîne de production existante.
- b) Une description du ou des produits prévus ainsi que les volumes de production planifiés avec l'équipement adapté, y compris les détails de la formule, si possible, des bouteilles et des valves.
- c) Une description des principales pièces d'équipement qui peuvent être adaptées, et de ceux qui les adapteront.
- d) L'échéancier proposé pour la reconversion à un procédé manufacturier d'inhalateurs à doseur sans CFC.
- e) Les grandes lignes des essais et des vérifications, ainsi que des délais nécessaires pour obtenir l'enregistrement d'un nouvel inhalateur à doseur pharmaceutique.
- f) Une estimation des coûts d'exploitation permanents des nouvelles installations comparativement à la production actuelle.

Nouvelle chaîne de production

15. La fabrication de l'inhalateur à doseur à base de HFA pourrait exiger l'installation d'une nouvelle chaîne de production. Cette situation exigerait le même genre d'analyse que ci-dessus. L'installation d'une nouvelle chaîne peut coûter de 1 à 4 millions \$US, et exige donc des arguments probants. La demande de projet doit inclure :

- a) Une analyse de faisabilité technique et économique détaillée de l'installation d'une nouvelle chaîne de remplissage pour le produit de remplacement (un inhalateur à doseur à base de HFA ou un IPS).
- b) Une description du ou des produits prévus ainsi que les volumes de production planifiés avec l'équipement adapté, y compris les détails de la formule, si possible.

- c) Une description des principales pièces d'équipement dont l'installation est essentielle pour la fabrication du produit de remplacement.
- d) Un échéancier proposé pour la reconversion au produit de remplacement.
- e) Les grandes lignes des essais et des vérifications, ainsi que des délais nécessaires pour obtenir l'enregistrement d'un nouvel inhalateur à doseur pharmaceutique.
- f) Une analyse comparative des coûts d'exploitation de l'inhalateur à doseur à base de CFC et du produit de remplacement.

Transfert technologique

16. La dernière solution pour le produit de remplacement serait qu'une entreprise d'un pays visé à l'article 5 (ou le pays) discute avec les compagnies pharmaceutiques internationales concernées (y compris les compagnies appartenant à des pays visés à l'article 5) afin de conclure une entente donnant accès aux produits déjà développés et produits dans les pays non visés à l'article 5. Les ententes d'accès possible pourraient porter sur :

- a) L'approvisionnement du produit fini.
- b) Le transfert de la technologie à l'entreprise du pays visé à l'article 5 aux fins de production locale.
- c) Une co-entreprise créée dans le but de produire le produit de remplacement localement.

17. Le coût de l'accès à la technologie variera selon de l'existence ou de l'absence de brevets pour protéger le produit envisagé et l'application possible de ces brevets dans les pays visés à l'article 5.

18. Il existe des accords de concession réciproque de licences dans ce domaine technologique qui dépendent des produits et des pays. Le paiement se fait généralement par un paiement forfaitaire unique à la signature suivi de droits de licence (généralement un faible pourcentage des ventes ou une redevance par bouteille), s'il y a lieu.

19. Les discussions avec les compagnies pharmaceutiques internationales sont encouragées (y compris les compagnies appartenant aux pays visés à l'article 5) afin de déterminer si certaines compagnies veulent aider à rendre leurs produits accessibles à un plus grand marché. Ces discussions pourraient donner lieu à des propositions de projet qui devraient comporter une justification économique. Ils peuvent s'avérer une meilleure solution que l'adaptation de l'équipement existant ou l'installation de nouvelles chaînes de production sur le plan économique.