THE LANCET
Global Health

Supplementary appendix 1

This translation in French was submitted by the authors and we reproduce it as supplied. It has not been peer reviewed. *The Lancet*'s editorial processes have only been applied to the original in English, which should serve as reference for this manuscript.

This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at thelancet.com/lancetgh on June 17, 2020

Cette traduction en français a été proposée par les auteurs et nous l'avons reproduite telle quelle. Elle n'a pas été examinée par des pairs. Les processus éditoriaux de *Lancet* n'ont été appliqués qu'à l'original en anglais, ce qui devrait servir de référence à ce manuscrit.

Supplement to: Newton PN, Bond KC, on behalf of 53 signatories from 20 countries. COVID-19 and risks to the supply and quality of tests, drugs, and vaccines. *Lancet Glob Health* 2020; published online April 9. http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30136-4.

COVID-19 et les risques liés à l'approvisionnement et la qualité des tests de diagnostic, médicaments et vaccins

Des efforts colossaux autour de l'urgence du COVID-19 sont en cours pour trouver des produits médicaux optimaux pour prévenir l'infection, diagnostiquer, et traiter les patients. Les chaînes de production et d'approvisionnement pour les traitements candidats du COVID-19, et pour la multitude d'autres produits médicaux essentiels, sont considérablement affaiblies par la crise.[1] Les chaînes d'approvisionnement des médicaments majeurs pour d'autres pathologies sont perturbées parce qu'elles sont reconverties aux besoins de la lutte contre le COVID-19, sans preuve suffisante à l'appui.

Sans préparation préalable pour l'assurance qualité des tests de diagnostic, des médicaments et des vaccins, le monde risque une pandémie parallèle de produits de qualité inférieure et falsifiés. Des interventions vitales sont nécessaires au niveau international pour assurer un accès à des produits médicaux sûrs, de qualité garantie et efficaces sur lesquels ~7,8 milliards de personnes dans le monde vont dépendre.

L'histoire nous rappelle que nous devons être vigilants. Pendant la grande peste de Londres le charlatanisme était répandu, et quand l'écorce de quinquina est devenue le remède du paludisme au 17ème siècle, elle a largement été adultérée. Après la seconde guerre mondiale, des pénuries de pénicilline ont conduit à une falsification massive.[2]

Les médicaments de qualité inférieure, dus à des erreurs lors de la chaîne de production/d'approvisionnement, sont entraînés par la réduction des coûts, alors que les médicaments falsifiés, émanant d'une fraude, prospèrent lors des pénuries, en particulier lorsque les acheteurs s'éloignent des chaînes d'approvisionnement réglementées.[3] La pandémie fait peser la menace d'un déferlement de ces deux types, pour tous les produits médicaux, pas seulement ceux utilisés pour le COVID-19. La crise sévit déjà sur de nombreux produits essentiels pour la lutte contre le COVID-19 : masques de protection falsifiés, désinfectants pour les mains, diagnostics in vitro, et allégations mensongères sur les moyens de prévention et traitement.[4] La plupart circulent sur des sites en ligne illégaux/des réseaux sociaux,[5] et sont amenés à prendre de plus en plus d'ampleur. Des allégations insuffisamment étayées concernant l'efficacité de médicaments pour le COVID-19 ont entraîné des pénuries générales de chloroquine et hydroxychloroquine et des overdoses mortelles.[6] Les populations sont angoissées et tentent désespérément de se procurer des produits qui puissent prévenir et traiter le COVID-19. Quand la chloroquine était couramment utilisée contre la paludisme, des versions falsifiées apparaissaient fréquemment.[7] Le paracétamol est à risque; dans le passé des sirops de paracétamol falsifiés ont entraîné la mort de centaines de personnes.[8] Le 'Medicine Quality Monitoring Globe', scrute internet à la recherche d'articles sur les médicaments de qualité inférieure et falsifiés en de multiple langues, mettant à disposition du public des alertes précoces concernant les problèmes de qualité des médicaments.

De nombreuses interventions pour le diagnostic, le traitement et la prévention du COVID-19 sont testées.[9] Si des produits montrent leur efficacité contre le COVID-19, ils n'atteindront leur objectif global que si ceux dans le besoin y accèdent rapidement. Ils doivent être abordables et accessibles, de qualité garantie, sans comportement protectionniste ni détournement de leur utilisation contre le paludisme, les maladies auto-immunes, ou le VIH/SIDA. Des

politiques robustes et un engagement du public doivent s'opposer à des interventions inefficaces risquant le gaspillage des ressources et causant des préjudices. Nous devons dès à présent planifier de manière stratégique pour assurer une production globale, l'accès, la protection et la surveillance des chaînes d'approvisionnement face à des pénuries inévitables, des hausses des prix et des comportements protectionnistes. Nos destins sont liés pour vaincre cette pandémie et tous produits utiles doivent être reconnus comme des biens mondiaux. L'impact sur l'accès aux autres produits, tels que les tests de diagnostic pour le VIH, doit être minimisé.

Afin d'optimiser la demande et l'approvisionnement à l'échelle internationale, un partage coordonné de l'information est impératif entre les autorités de réglementation pharmaceutiques sur les autorisations des essais cliniques, sur les protocoles d'utilisation contrôlée en situation d'urgence d'interventions non homologuées et les utilisations hors autorisation de mise sur le marché, ainsi qu'une notification exhaustive et rapide des pénuries de principes actifs et produits finis par l'industrie et les agences de réglementation pharmaceutiques. Avec la suspension des inspections en personne par de nombreux régulateurs, une meilleure utilisation des mécanismes de reconnaissance mutuelle et la mise en commun complète des informations entre régulateurs sont cruciales.[10] Une supervision réglementaire efficace, la préqualification d'urgence, des méthodes d'authentification robustes, et des politiques d'approvisionnement soutenant la qualité et évitant les politiques d'exportation restrictives, le marché informel et les sites internet illégaux, combinés à des campagnes fiables d'engagement du public seront nécessaires pour réduire le risque de médicaments de qualité inférieure et falsifiés.

Peu de nations possèdent des systèmes de réglementation pharmaceutique considérés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme performants et intégrés, ce qui résulte en une vulnérabilité de la plupart des populations aux médicaments de qualité inférieure et falsifiés. Des mécanismes innovants régionaux tel que l'African Vaccine Regulatory Forum devraient faire partie de la solution à cette urgence. Lorsque des thérapeutiques et des vaccins efficaces contre le COVID-19 seront approuvés, des chaîne de production, de distribution et la surveillance après mise sur le marché intensives, globales et coordonnées seront nécessaires pour protéger le public de défaillances lors de la fabrication et l'approvisionnement, de protocoles de fabrication inadéquats, et des criminels vendant des produits falsifiés.[11] Une évaluation robuste des tests de diagnostics, avant et après la mise sur le marché pour assurer l'exactitude des données sera vitale; de mauvais tests étant potentiellement pire que l'absence de test.

Si un produit prouve son efficacité, des dispositifs capables de détecter s'il contient la quantité de principe actif spécifiée et une dissolution du principe actif adéquate seront essentielles pour renforcer la surveillance après la mise sur le marché. Plusieurs machines portatives sont actuellement disponibles mais avec peu de preuves indépendantes de leurs performances. Il y a peu de données sur quels médicaments elles peuvent détecter; aucune n'a encore prouvé la capacité de quantifier divers principes actifs de façon fiable.[12] Il sera nécessaire de les intégrer aux systèmes nationaux de réglementation, et à la stratégie 'prévenir, détecter et intervenir' de l'OMS en utilisant les pharmacopées de référence publiques.

La qualité des médicaments est susceptible d'engendrer la peur, le désarroi, exacerbée par le risque de désinformation.

Tout en espérant que les efforts menés par l'OMS et les coalitions internationales accélèreront la recherche sur le COVID-19 qui fournira des outils pour combattre cette pandémie, nous devons nous assurer que les produits médicaux demeurent de qualité et restent abordables, en particulier dans les pays à faibles revenus, ne deviennent un dommage collatéral.

PNN et KCB déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt. PNN reçoit des financements de Wellcome et l'University d'Oxford. Les opinions exprimées sont celles des auteurs et ne représentent pas nécessairement celles de leurs employeurs.

Copyright © 2020 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY 4.0 license.

**Paul N Newton, Katherine C Bond, au nom des 54 signataires de 20 pays †*

paul@tropmedres.ac

†Les signataires sont listés dans l'appendix 3

For the Medicine Quality Monitoring Globe see https://www.iddo.org/medicine-qualitymonitoring-globe

[Kindly translated by Dr Céline Caillet & Professor Philippe Guerin]

Centre for Tropical Medicine and Global Health, Nuffield Department of Medicine, and Infectious Diseases Data Observatory, University of Oxford, Oxford OX3 7FZ, UK (PNN); Lao-Oxford-Mahosot Hospital-Wellcome Trust Research Unit, Microbiology Laboratory, Mahosot Hospital, Vientiane, Laos (PNN); Faculty of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK (PNN); School of Public Health, Boston University, Boston, MA, USA (PNN); and Network Strategies for Health, North Bethesda, MD, USA (KCB)

1 Guerin PJ, Singh-Phulgenda S, Strub-Wourgaft N. The consequence of COVID-19 on the global supply of medical products: why Indian generics matter for the world. *F1000Res* 2020; published online April 1. DOI:10.12688/f1000research.23057.1.

2 Newton PN, Timmerman B. Fake penicillin, the Third Man, and Operation Claptrap. *BMJ* 2016; **355:** i6494.

3 Pisani E, Nistor AL, Hasnida A, et al. Identifying market risk for substandard and falsified medicines: an analytic framework based on qualitative research in China, Indonesia, Turkey and Romania. *Wellcome Open Res* 2019;**4:** 70.

4 WHO. Medical Product Alert N°3/2020: falsified medical products, including in vitro diagnostics, that claim to prevent, detect, treat or cure COVID-19. March 31, 2020. https://www.who.int/news-room/detail/31-03-2020-medical-product-alert-n-3-2020 (accessed April 3, 2020).

5 US Department of Justice. Justice Department files its first enforcement action against COVID-19 fraud. March 22, 2020. https://www.justice.gov/opa/pr/justice-department-files-its-first-enforcement-action-againstcovid-19-fraud (accessed April 3, 2020).

6 Politi D. Nigeria reports chloroquine poisonings as Trump keeps pushing drug against coronavirus. https://slate.com/news-and-politics/2020/03/nigeria-chloroquine-poisonings-trump-pushing-drug-coronavirus.html (accessed April 3, 2020).

7 Newton PN, Green MD, Fernández FM, Day NJP, White NJ. Counterfeit anti-infective medicines. *Lancet Infect Dis* 2006; **6:** 602–13.

8 Schier J, Rubin C, Miller D, et al. Medication-associated diethylene glycol mass poisoning: a review and discussion on the origin of contamination. *J Public Health Policy* 2009; **30:** 127–43.

9 Maguire BJ, Guérin PJ. A living systematic review protocol for COVID-19 clinical trial registrations. *Wellcome Open Res* 2020; published online April 2. DOI:10.12688/wellcomeopenres.15821.1.

10 Bond KC, Huntley-Fenner G, Rägo L. For medicines regulators, reliance is a global imperative. Feb 27, 2020; https://www.statnews.com/2020/02/27/medicine-regulators-reliance-global-imperative/ (accessed April 3, 2020).

11 World Health Organization. WHO global surveillance and monitoring system for substandard and falsified medical products. 2017. http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js23373en/ (accessed April 3, 2020).

12 Vickers S, Bernier M, Zambrzycki S, Fernández FM, Newton PN, Caillet C. Field detection devices for medicines quality: a systematic review. *BMJ Glob Health* 2018; 3: e000725. *BMJ Glob Health* 2018; **3**: e000725.