

TRANSITION VERS DE NOUVEAUX SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES POUR LE TRAITEMENT DE L'INFECTION À VIH – QUESTIONS LIÉES À LA GESTION DES ACHATS ET DE LA CHAÎNE D'APPROVISIONNEMENT

MARS 2014



La présente note d'orientation donne des conseils en vue d'une transition progressive vers l'utilisation de nouveaux schémas thérapeutiques, comme recommandé par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Elle est destinée aux partenaires de la mise en œuvre, aux administrateurs de programmes de traitement antirétroviral (TAR), aux directeurs des achats et aux autres parties concernées.

À terme, l'objectif est de garantir un approvisionnement continu en antirétroviraux (ARV) et d'assurer une mise en œuvre rapide et efficace des nouvelles lignes directrices de l'OMS en matière d'utilisation des ARV, avec une transition sans heurts vers les nouveaux schémas thérapeutiques recommandés, en veillant à éviter le gaspillage et à écouler avant leur date d'expiration les médicaments qui ne sont plus recommandés.

Contexte

Les Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH : recommandations pour une approche de santé publique de l'OMS de 2013 recommandent de privilégier les schémas thérapeutiques contenant du ténofovir (TDF) en combinaison avec de la lamivudine (3TC) et de l'émtricitabine (FTC) ou du ténofovir (TDF) en combinaison avec de l'émtricitabine (FTC) et de l'EFV, de préférence sous forme d'association d'ARV en doses fixes. Les revues systématiques comparatives de la littérature montrent que ces deux schémas thérapeutiques sont associés à un moindre risque de survenue d'un événement indésirable grave et à une meilleure réponse thérapeutique que les autres options à administrer en une ou deux prises quotidiennes disponibles actuellement. Les données montrent également que l'efficacité et la tolérance de l'EFV sont supérieures à celles de la névirapine (NVP), y compris en cas d'association avec du TDF et du 3TC (ou avec du TDF et du FTC) dans des schémas thérapeutiques administrés en une prise quotidienne. En outre, l'OMS recommande que, du fait de la toxicité mitochondriale cumulative de la stavudine (d4T), les pays cessent d'utiliser cet ARV comme option privilégiée de première intention.

La mise en application de ces nouvelles recommandations implique que près d'un million de patients encore sous d4T fin 2012 effectuent une transition vers des schémas thérapeutiques contenant du TDF. Une décision doit également être prise quant à la manière de prendre en charge les 2 à 4 millions de patients sous schéma thérapeutique contenant de la zidovudine (AZT) et les 4,6 à 5,8 millions de patients sous schéma thérapeutique contenant de la NVP. Les modifications de schémas thérapeutiques apportées par le passé ont montré qu'une transition à grande échelle est une entreprise majeure qui nécessite de planifier méticuleusement la gestion de la chaîne d'achat et d'approvisionnement des médicaments, tout en apportant des orientations claires afin de donner des informations utiles pour les pratiques de prescription.

Les recommandations en faveur d'une part d'un traitement associant trois ARV pour toutes les femmes enceintes et toutes les femmes allaitant au sein pour la prévention de la transmission de la mère à l'enfant et d'autre part de la mise en route d'un traitement pour les adultes dont le nombre de CD4 est inférieur ou égal à 500 cellules/mm³ s'accompagneront également d'une augmentation de la demande en ARV.

Défis

La mise en application de ces nouvelles recommandations impose de relever trois grands défis en rapport avec la chaîne d'approvisionnement :

1. Les fournisseurs d'associations de TDF/FTC/EFV (TEE) et de TDF/3TC/EFV (TLE) en doses fixes actuellement agréés* prévoient que leur capacité de production, élargie en 2013 par de nouvelles capacités de production de TEE et de TLE, sera suffisante pour satisfaire la demande accrue de ces formulations en 2014. Quelques difficultés d'approvisionnement restent cependant à prévoir à court terme, les pays ayant déjà changé pour un traitement de première intention à base de TDF n'ayant pas encore établi de stock tampon.
2. Actuellement, il faut compter en moyenne 4 à 8 mois de délai entre la commande et la livraison des formulations TEE et TLE, y compris la durée de fabrication et de livraison dans le pays.
3. Les acheteurs et les partenaires de la mise en œuvre ayant des patients actuellement sous traitement à base de d4T, d'AZT ou de NVP disposent de stocks et ont des commandes en cours. Ceux-ci doivent être pris en compte dans le mécanisme de transition afin d'éviter la survenue de ruptures de stock, d'éviter le gaspillage de ces médicaments et d'écouler ces médicaments avant leur date de péremption.

* Approuvés ou pré-approuvés par la US Food and Drug Administration, ou présélectionnés par l'OMS.



RECOMMANDATIONS

Les administrateurs de programmes doivent planifier soigneusement et déterminer avec leurs fournisseurs à quel rythme augmenter les quantités de produits à base de TDF et d'EFV mises à leur disposition. La transition devra se faire progressivement. Il est fortement recommandé d'établir un programme échelonné de manière à garantir un approvisionnement adapté à la demande prévue. Les approches suggérées sont les suivantes :

- [1] Mise en route d'un schéma à base de TDF chez les nouveaux patients remplissant les critères pour recevoir un traitement, en utilisant de préférence des associations de TLE ou de TEE en doses fixes.
- [2] Transition des patients actuellement sous schéma thérapeutique à base de d4T vers un schéma thérapeutique à base de TDF :
 - Pour les patients présentant des signes cliniques de toxicité liée au d4T, remplacer immédiatement par du TEE ou du TLE.
 - Pour les patients présentant des signes d'échec thérapeutique, changer pour un traitement de deuxième intention associant TDF/3TC ou TDF/FTC plus du lopinavir/ritonavir (LPV/r) ou de l'atazanavir/ritonavir (ATV/r), comme recommandé dans les lignes directrices de l'OMS de 2013.
 - Pour les patients ne présentant que des signes minimes ou pas de signes de toxicité liée au d4T, remplacer dès que possible le schéma thérapeutique à base de d4T par du TEE ou du TLE dans le cadre d'un programme échelonné visant à utiliser les stocks actuels et les commandes en cours de d4T. Aucune nouvelle commande de formulations à base de d4T ne doit être planifiée.
- [3] Transition des patients actuellement sous schéma thérapeutique à base d'AZT ou de NVP vers du TEE ou du TLE à réaliser dans le cadre d'un programme échelonné visant à écouler les stocks actuels et les commandes en cours et en tenant compte du

rythme auquel les nouvelles quantités de produits à base de TDF peuvent être commandées et livrées. Dans la pratique, il est suggéré que les programmes nationaux de TAR envisagent de suivre la séquence suivante :

- Pour les patients présentant des signes d'échec thérapeutique, changer pour un traitement de deuxième intention associant TDF/3TC (ou TDF/FTC) plus LPV/r ou ATV/r (en assurant une surveillance de la fonction rénale), comme recommandé dans les lignes directrices de l'OMS de 2013 sur l'utilisation des ARV.
- Pour les patients présentant des signes cliniques de toxicité liée à l'AZT ou à la NVP, changer immédiatement pour du TEE ou du TLE. Les nouvelles commandes de formulations à base de NVP ou d'AZT ne doivent être prévues que dans le contexte des traitements de première intention et/ou de deuxième intention de remplacement.
- Pour les patients qui développent une tuberculose alors qu'ils sont sous traitement associant AZT/3TC/NVP, changer immédiatement pour du TLE ou du TEE, la NVP n'étant pas recommandée comme l'une des options privilégiées et l'utilisation du TLE ou du TEE permettant de réduire le nombre de comprimés à prendre et d'améliorer l'observance du traitement de l'infection à VIH et du traitement antituberculeux.
- Pour les patients qui ne présentent pas de problème de toxicité ou d'échec thérapeutique, remplacer dès que possible par du TEE ou du TLE. L'utilisation de l'AZT est également associée à une toxicité mitochondriale qui peut apparaître plus lentement qu'avec le d4T. L'EFV présente une supériorité clinique par rapport à la NVP en termes de suppression de la charge virale et de durée avant l'apparition d'un échec thérapeutique ; de plus, le succès virologique est également plus fréquent chez les personnes qui reçoivent un schéma

thérapeutique à base d'EFV. En l'absence d'échec thérapeutique, le changement pour des schémas thérapeutiques contenant du TDF et de l'EFV n'est pas préjudiciable en termes de développement d'une résistance du VIH aux ARV.

Il convient également de reconnaître que tous les pays ne pourront pas effectuer la transition simultanément ou au même rythme. D'autres facteurs doivent être pris en considération. Par exemple, dans les zones à forte prévalence d'infection à VIH-2, l'achat et l'utilisation d'associations d'ARV en doses fixes associant deux ARV (TDF avec 3TC, FTC avec TDF et AZT avec 3TC) pourraient encore constituer une option privilégiée, celle-ci permettant de disposer de flexibilité pour combiner une base d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse avec des inhibiteurs de la protéase pour le traitement de première intention des patients infectés par le VIH-2. Des conseils sur ces défis à relever et sur la manière dont les pays et les programmes peuvent coordonner leur transition et leurs besoins en produits peuvent être obtenus auprès des instances ci-après :

- OMS : Service des médicaments et produits diagnostiques concernant le sida. Personne à contacter : Vincent Habiambere (habiamberev@who.int).
- Gouvernement des États-Unis d'Amérique : Supply Chain for Health Division, Office of HIV/AIDS at the United States Agency for International Development (USAID) (chaîne d'approvisionnement pour la Division de la santé ; Bureau du VIH et du sida de l'Agence américaine de développement international). Personnes à contacter : Christine Malati (cmalati@usaid.gov), Mike Hope (mhope@usaid.gov) ou pour toute question : USGTx@usaid.gov.
- Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme. Personnes à contacter : Martin Auton (Martin.Auton@theglobalfund.org) ou Ade Fakoya (ade.fakoya@theglobalfund.org).
- UNITAID. Contacter Taufiqur Rahman (rahmant@unitaid.who.int).

Conclusions

La transition vers les nouveaux schémas thérapeutiques permettra aux patients de bénéficier des traitements les plus efficaces. Elle peut être menée à bien pour autant qu'elle soit soigneusement planifiée et coordonnée. Il est entendu qu'elle ne pourra pas être entièrement

déployée immédiatement dans tous les pays et pour tous les groupes de patients. Les difficultés d'approvisionnement en nouvelles formulations contenant du TDF et de l'EFV s'estompent cependant progressivement. L'achat de ces formulations étant encore quelque peu limité, il est important de s'assurer que les patients ne sont pas à risque de devoir

faire face à une interruption de traitement. Pour que cette transition se fasse sans heurts, sans interruption des traitements en cours et le plus rapidement possible, il est essentiel que les administrateurs de programmes et les fournisseurs coopèrent et collaborent étroitement.

Pour toute information, veuillez contacter :

Organisation mondiale de la Santé
Département VIH/sida
20, avenue Appia
1211 Genève 27
Suisse

Courriel : hiv-aids@who.int
Site Web : <http://www.who.int/hiv/fr>
© OMS 2014



NOTE D'ORIENTATION

SERVICE DES MÉDICAMENTS ET PRODUITS
DIAGNOSTIQUES CONCERNANT LE SIDA