

COMMUNICATION DU GROUPE DE TRAVAIL SUR L'ACHAT D'ANTIRÉTROVIRAUX RELATIVE AUX FORMULATIONS PÉDIATRIQUES DE LPV/r

Destinataires : fournisseurs de formulations pédiatriques de LPV/r, gestionnaires de programmes de lutte contre le VIH et divisions logistiques sur les antirétroviraux

Date : 10 janvier 2019

Objet : Coordination de l'approvisionnement et soutien à la mise à l'échelle de formulations pédiatriques de LPV/r

En raison de l'adoption croissante aux formulations pédiatriques de LPV/r, le Groupe de travail sur l'achat d'antirétroviraux¹ a élaboré la communication suivante dans le but de fournir des informations sur les efforts de coordination générale visant à garantir la bonne distribution et la bonne utilisation desdites formulations.

Sommaire

I. INTRODUCTION DE SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES BASÉS SUR DU LPV/r POUR LES ANTIRÉTROVIRAUX PÉDIATRIQUES	1
II. BESOINS ET DEMANDES CROISSANTS DE FORMULATIONS PÉDIATRIQUES DE LPV/r.....	2
III. STRATÉGIE DE COORDINATION ET RECOMMANDATIONS POUR LES FOURNISSEURS DE FORMULATIONS PÉDIATRIQUES DE LPV/r	3
IV. STRATÉGIE DE COORDINATION ET RECOMMANDATIONS POUR LES PROGRAMMES PAYS	4
V. LISTE DES CONTACTS	6
VI. ANNEXE : TABLEAUX DE DOSAGE ET MEMBRES/OBSERVATEURS DU GROUPE DE TRAVAIL SUR L'ACHAT D'ANTIRÉTROVIRAUX	7

I. INTRODUCTION DE SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES BASÉS SUR DU LPV/r POUR LES ANTIRÉTROVIRAUX PÉDIATRIQUES

Depuis 2013, l'OMS recommande les antirétroviraux basés sur du lopinavir boosté par ritonavir (LPV/r) comme traitement de première intention pour tous les enfants de moins de 3 ans, car ils ont démontré une certaine supériorité par rapport aux schémas thérapeutiques contenant de la NVP. Bien que cette recommandation ne soit pas d'aujourd'hui, sa mise en œuvre est lente et peu répandue, en partie à cause du manque de disponibilité des formulations optimales de LPV/r. En 2018, les directives de l'OMS ont été mises à jour pour inclure une préférence pour le dolutegravir (DTG) pour tous les enfants jusqu'à l'âge de 4 semaines minimum. Néanmoins, comme le dosage et les formulations génériques adéquates pour les enfants de moins de 25 kg ne sont pas disponibles, les formulations de LPV/r constituent toujours un composant essentiel du traitement optimal.

Les pastilles orales thermostables de LPV/r 40mg/10mg, (« pellets » en anglais) ont reçu l'approbation provisoire de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis en mai 2015 et sont disponibles à la vente pour les pays depuis mi-2016. Bien que les premières expériences aient permis de garantir que les

¹ La liste complète des membres et des observateurs se trouve à l'annexe.

pastilles orales de LPV/r constituent une alternative sûre, efficace et acceptable à la solution buvable de LPV/r pour les nourrissons et les jeunes enfants, leur adoption est toutefois largement limitée en raison de nombreuses contraintes :

- contraintes d'approvisionnement, qui ont engendré des ruptures de stock dans les premiers pays à les avoir adoptés, ce qui a empêché leur introduction dans d'autres pays ;
- manque de préparation des programmes à l'introduction des pastilles orales de LPV/r, ce qui a abouti à des constats de cas d'utilisation irrationnelle, d'expiration et de gaspillage ;
- stockage de grandes quantités de pastilles orales de LPV/r au niveau national, ce qui a entraîné des retards dans l'exécution d'autres commandes par le fabricant ;
- inquiétudes liées aux coûts, à la sécurité de l'approvisionnement et à la complexité programmatique liée à l'introduction de pastilles orales de LPV/r, entraînant les programmes pays à continuer l'utilisation de schémas thérapeutiques inférieurs contenant de la NVP.

Les granulés oraux thermostables de LPV/r 40mg/10mg (« granules » en anglais) ont été approuvés provisoirement par la FDA des États-Unis en août 2018 et, au moment de cette publication, sont disponibles à la commande pour les pays.

II. BESOINS ET DEMANDES CROISSANTS DE FORMULATIONS PÉDIATRIQUES DE LPV/r

Selon deux analyses réalisées par le Groupe de travail, parmi les 17² pays à faible et à moyen revenus qui ont commencé l'achat de pastilles orales de LPV/r, le besoin en formulations de pastilles orales et granulés oraux de LPV/r 40mg/10mg serait estimé à près de 200 000 boîtes par mois pour les enfants de 3 à 13,9 kg, et même plus si les enfants plus âgés, qui n'arrivent pas à avaler les comprimés, sont pris en compte. La capacité de production de pastilles orales et granulés oraux de LPV/r au premier trimestre de 2019 peut répondre à moins de 50 % des besoins totaux des 17 pays susmentionnés, et ce sans prendre en compte les pays nécessitant un volume important, mais n'ayant pas encore commencé à acheter les pastilles orales de LPV/r, par exemple, l'Afrique du Sud, la Tanzanie et la Zambie.

Il est probable que le besoin mondial réel soit bien plus important que 200 000 boîtes par mois, car d'autres pays ont commencé à acheter des pastilles orales de LPV/r, mais les données sont insuffisantes pour pouvoir faire les mêmes estimations. Comme mentionné ci-dessus, les pays nécessitant un grand volume mais qui n'ont pas encore commencé à acheter pastilles orales ou granulés oraux de LPV/r doivent également être pris en compte lors de l'estimation des besoins et de la demande mondiale.

Les engagements renouvelés des donateurs internationaux d'arrêter les schémas thérapeutiques inférieurs basés sur la NVP (tout en élargissant l'utilisation du LPV/r) auprès des enfants, ainsi que les nouvelles recommandations de l'OMS de 2018, visant à élargir l'utilisation de schémas thérapeutiques basés sur le LPV/r à tous les enfants vivant avec le VIH et ne pouvant pas encore avoir de DTG, poussent le Groupe de travail à prévoir une forte augmentation de la demande de formulations pédiatriques de LPV/r au début 2019, y compris :

- de solutions orales de LPV/r pour les jeunes nourrissons, jusqu'à ce qu'ils soient en mesure de prendre des granules en gélules ou en sachets ;
- des pastilles orales ou granulés oraux de LPV/r 40 mg/10mg pour les nourrissons et les jeunes enfants ;

² Bénin, Burkina Faso, Burundi, Cambodge, Côte d'Ivoire, Eswatini, Éthiopie, Kenya, Malawi, Mozambique, Myanmar, Nigéria, Ouganda, Papouasie-Nouvelle-Guinée, Sénégal, Togo, Zimbabwe.

- de comprimés thermostables de LPV/r 100 mg/25 mg pour les enfants de 10 kg et plus et qui sont en mesure d'avaler des comprimés entiers

Malgré l'augmentation de la production de pastilles orales ou granulés oraux de LPV/r en 2019 et au vu de l'expérience en matière de pastilles orales de LPV/r, il apparaît clairement qu'une coordination et une intervention plus intensives sont nécessaires pour s'assurer que **l'achat, la distribution et l'utilisation sont rationnels pour les formulations de LPV/r pédiatriques, particulièrement de pastilles orales et granulés oraux de LPV/r. Ceci afin de mieux servir les populations qui sont le plus dans le besoin.** Une équipe inter-organisation de grands donateurs, d'agents d'approvisionnement et d'agences de mise en œuvre est à disposition pour fournir l'orientation et le soutien ainsi que pour coordonner de manière à répondre aux besoins du marché et des utilisateurs finaux. Un tel niveau de coordination exigera une collaboration ouverte et une transparence parmi toutes les parties prenantes afin d'obtenir un impact maximal.

III. STRATÉGIE DE COORDINATION ET RECOMMANDATIONS POUR LES FOURNISSEURS DE FORMULATIONS PÉDIATRIQUES DE LPV/r

Le Groupe de travail va continuer à proposer une plateforme dédiée au partage d'informations, y compris des appels réguliers aux fournisseurs de formulations pédiatriques de LPV/r. En outre, le Groupe de travail et les partenaires commenceront à fournir une assistance ciblée aux programmes pays afin de s'assurer de l'état d'avancement des préparatifs à l'introduction des nouvelles formulations de LPV/r. Les donateurs tels que le gouvernement des États-Unis et le Fonds mondial continueront à fournir une assistance aux pays qui adoptent des schémas thérapeutiques basés sur du LPV/r pour les patients pédiatriques, comme par exemple l'achat à l'avance afin de réduire les risques financiers pour les fournisseurs.

Le Groupe de travail a élaboré les recommandations suivantes pour les fournisseurs de formulations pédiatriques de LPV/r :

1. **maintenir une communication étroite avec le Groupe de travail** concernant les changements de capacité de production de formulations de solutions buvables, de pastilles orales et granulés oraux de LPV/r
2. **partager de manière proactive une liste des pays ayant commandé des pastilles orales ou granulés oraux de LPV/r** afin de permettre aux membres du Groupe de travail d'évaluer rapidement si un pays est prêt à introduire les pastilles orales ou granulés oraux de LPV/r, garantissant ainsi que les commandes en cours sont en ligne avec les plans d'introduction et d'expansion
3. pour les fournisseurs de solutions buvables, de pastilles orales et granulés oraux de LPV/r, **envisager d'échelonner les livraisons de commandes importantes des programmes pays par le PEPFAR ou coordonner avec l'USAID afin de livrer aux centres régionaux de distribution (RDCs)**. Ces derniers pourraient ensuite fournir de plus petites quantités de médicaments aux pays, mais de manière plus fréquente, afin que la distribution soit alignée à la consommation, et garderaient un stock tampon centralisé (plutôt que des stocks tampons distincts dans chaque pays)

IV. STRATÉGIE DE COORDINATION ET RECOMMANDATIONS POUR LES PROGRAMMES PAYS

Les donateurs tels que le gouvernement américain, au travers du PEPFAR, et le Fonds mondial s'engageront à fournir une assistance aux pays qui adoptent des schémas thérapeutiques basés sur du LPV/r pour les patients pédiatriques. Cela inclut l'achat à l'avance de granulés oraux de LPV/r par l'USAID afin de garder un stock tampon centralisé d'une certaine quantité dans les centres régionaux de distribution (RDCs) qui pourront distribuer de plus petits volumes de façon régulière aux programmes et ainsi garantir une distribution des granulés oraux de LPV/r correspondant au mieux à la consommation. Ainsi, un plus grand nombre d'enfants dans le monde pourront accéder aux schémas thérapeutiques basés sur du LPV/r, tout en limitant le risque pour les programmes des pays si le taux d'expansion ne correspond pas aux plans d'achats initiaux, ce qui entraînerait des ruptures de stock dans le cas où l'expansion est trop rapide ou des péremptions si, à l'inverse, elle est lente.

De nombreuses ressources sont désormais disponibles pour soutenir les programmes dans la planification et l'introduction de pastilles orales de LPV/r, y compris :

1. **La trousse à outils de PEPFAR pour les pastilles orales de LPV/r :** <https://aidsfree.usaid.gov/resources/toolkits/lpvr-pellet-toolkit> et
2. **La trousse à outils de CHAI pour l'introduction de nouveaux produits pour la lutte contre le VIH :** <https://www.newhivdrugs.org/national-level-planning>

Début 2019, d'autres ressources seront disponibles pour soutenir l'introduction de granulés oraux de LPV/r, y compris des recommandations sur l'administration ainsi que des documents éducatifs.

Le Groupe de travail a également rédigé les recommandations suivantes pour les programmes pays qui envisagent d'introduire et d'élargir l'utilisation de schémas thérapeutiques basés sur du LPV/r pour les enfants :

1. **Les pays doivent décider d'introduire soit les pastilles orales de LPV/r soit les granulés oraux de LPV/r, mais pas les DEUX.** Bien que le dosage de ces deux formulations soit interchangeable (une gélule de pastilles orales équivaut à un sachet de granulés oraux), les recommandations d'administration et l'emballage diffèrent considérablement. En vue d'éviter toute confusion parmi les agents de santé et les soignants, il est recommandé que les programmes ayant déjà commencé à introduire les pastilles orales continuent à élargir leur utilisation et que les pays qui n'ont pas encore acheté les pastilles orales se tournent vers les granulés oraux. Remarque : les pastilles orales et granulés oraux de LPV/r sont considérées comme équivalents d'un point de vue thérapeutique
2. **Estimer si le programme est prêt à introduire et à assurer l'expansion des schémas thérapeutiques basés sur du LPV/r, notamment :**
 1. mises à jour de politiques nationales et de recommandations de traitement
 2. élaboration de plans de transition à l'échelle nationale, régionale et au niveau de ceux qui donnent les services
 3. stratégies de renforcement des capacités, y compris mentorat et supervision formative continue au niveau de ceux qui donnent les services
 4. systèmes disponibles ou nécessaires pour le suivi de la transition

Un outil d'évaluation de l'état d'avancement des préparatifs à la transition vers les antirétroviraux est disponible à l'adresse suivante : https://optimize.icap.columbia.edu/wp-content/uploads/2018/07/Readiness-Assessment_Finalv2.pdf

D'autres informations sur la transition vers de nouvelles formulations antirétrovirales pédiatriques sont disponibles à l'adresse suivante : <https://www.who.int/hiv/pub/paediatric/transition-paediatric-arv-formulary/en/>

3. Si les programmes pays ne sont pas prêts, ils devraient commencer par s'approvisionner en comprimés thermostables de LPV/r (100 mg/25 mg) pour des patients pédiatriques de plus de 10 kg et en mesure d'avaler des comprimés entiers. Les comprimés de LPV/r (100 mg/25 mg) sont plus petits que ceux pour adultes (200 mg/50 mg). C'est pourquoi les enfants peuvent les avaler plus facilement à un jeune âge. La meilleure approche à adopter pour les patients et les soignants est de changer la formulation prise par les jeunes enfants, de pastilles orales ou granulés oraux au comprimé le plus rapidement possible, car cela simplifie l'administration et réduit le fardeau du nombre de prises. En outre, les coûts sont réduits pour les programmes, car les comprimés thermostables de LPV/r sont nettement moins onéreux que les pastilles orales, granulés oraux et solutions buvables. En outre, puisque, pour des tranches de poids supérieures, il est nécessaire de prendre plusieurs boîtes de pastilles orales ou granulés oraux de LPV/r par mois, le passage aux comprimés thermostables de LPV/r (100 mg/25 mg) permettra de laisser les pastilles orales ou granulés oraux de LPV/r en priorité aux plus jeunes enfants qui n'ont pas d'autres possibilités.

Voir ci-dessous un tableau récapitulatif des estimations de coûts du traitement par patient, par an, selon diverses formulations basées sur du LPV/r :

Weightband	PPPY Costs (USD)			
	ABC/3TC (120 mg/60 mg) Disp. Tablet - 30	LPV/r (40 mg /10 mg) Oral Granules - 120	LPV/r (40 mg/10 mg) Oral Pellets - 120	LPV/r (100 mg/25 mg) Tablets – 60
	\$3.30/pack	\$18.25/pack	\$19.20/pack	\$7.00/pack
3-5.9kg	\$42.90	\$237.25	\$249.60	-
6-9.9kg	\$62.70	\$346.75	\$364.80	-
10-13.9kg	\$82.50	\$456.25	\$480.00	\$140.00
14-19.9kg	\$102.30	\$565.75	\$595.20	\$182.00
20-24.9kg	\$122.10	\$675.25	\$710.40	\$182.00

*Cost per pack comes from GHSC-PSM's December 2018 e-Catalog

**Dosing based on WHO interim guidelines released in Dec. 2018 (Annex 3)

Comme le démontre le tableau ci-dessus, en termes de coûts, il est nettement plus avantageux de faire passer, le plus rapidement possible, les patients pédiatriques (dès qu'ils font plus de 10 kg et sont en mesure d'avaler des comprimés entiers) aux comprimés thermostables de LPV/r (100 mg/25 mg) que de les laisser sous pastilles orales ou granulés oraux de LPV/r.

4. **Élaborer des critères d'éligibilité clairs qui permettront d'établir un ordre de priorité des formulations pédiatriques selon les populations**, et aider à quantifier plus précisément les différentes formulations de LPV/r :
 1. Les nourrissons de moins de 6 mois devraient être prioritaires pour les solutions buvables de LPV/r
 2. Les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 mois à 3 ans devraient être prioritaires pour les pastilles orales ou granulés oraux de LPV/r

3. L'âge auquel les enfants sont en mesure d'avaler des comprimés de LPV/r (100 mg/25 mg) varie entre 3 et 5 ans. Ainsi, il est estimé que 50 % des enfants âgés de 3 à 5 ans continueront à utiliser des pastilles orales ou granulés oraux de LPV/r 40mg/10mg et 50 % pourront utiliser des comprimés thermostables de LPV/r (100 mg/25 mg)
 4. Les enfants de 5 ans ou plus devraient prendre des comprimés thermostables de LPV/r (100 mg/25 mg) jusqu'à ce qu'ils puissent passer à un schéma thérapeutique à base de DTG
5. **S'assurer que les matériels en terme de formation et de dosage sont préparés pour les agents de santé** afin de prescrire aux patients sous schémas thérapeutiques contenant du LPV/r et de les gérer, notamment :
1. éligibilité et orientations en matière de dosage pour les nouvelles formulations pédiatriques de LPV/r
 2. passage des patients sous schémas thérapeutiques basés sur du NVP (ou EFV) au LPV/r
 3. orientation, aide-mémoires et procédures opérationnelles standards sur la manière de former les soignants sur les méthodes d'administration de solution buvable, pastilles orales ou granulés oraux de LPV/r 40mg/10mg
 4. orientation, aide-mémoires et procédures opérationnelles standards sur le passage aux comprimés thermostables de LPV/r par les jeunes enfants, le plus tôt possible
 5. orientation et aide-mémoires pour apprendre aux jeunes enfants comment avaler des comprimés
6. **Surveiller de près le taux d'adoption des pastilles orales ou granulés oraux de LPV/r 40mg/10mg et mettre régulièrement à jour les estimations.** Les estimations devraient être communiquées au Groupe de travail (APWG) qui fournit des prévisions agrégées aux fournisseurs afin de s'assurer que la fabrication est en ligne avec la demande anticipée.
7. **Il est FORTEMENT demandé aux pays de ne pas stocker les pastilles orales ou granulés oraux de LPV/r 40mg/10mg** et il leur est plutôt conseillé, pour des grandes commandes, de prévoir de petites livraisons plus fréquentes et échelonnées, pour mieux aligner l'achat et la consommation. Ainsi le risque de gaspillage est limité dans le cas où l'expansion est plus lente que prévu. Les centres régionaux de distribution de l'USAID (RDCs) conserveront des stocks tampons de granulés oraux de LPV/r afin de sécuriser plus encore la disponibilité de ce médicament. Lorsque les pays passeront des commandes auprès des centres régionaux de distribution (RDCs), les délais seront diminués de un ou deux mois et des livraisons plus fréquentes seront possibles pendant que le taux de consommation est à l'étude.

V. LISTE DES CONTACTS

Pour toute aide ou demande d'informations, veuillez contacter :

- Martin Auton (GF) : Martin.Auton@theglobalfund.org
- Wesley Kreft (PFSCM) : wkreft@nl.pfscm.org
- Christine Malati (PEPFAR-USAID) : cmalati@usaid.gov
- George Siberry (PEPFAR-USAID) : gsiberry@usaid.gov
- Deborah Carpenter (PEPFAR-CDC) : vgp7@cdc.gov
- Martina Penazzato (OMS) : penazzatom@who.int
- Carolyn Amole (CHAI) : camole@clintonhealthaccess.org
- Nandita Sugandhi (ICAP à la Columbia University) : nss14@columbia.edu

VI. ANNEXE : TABLEAUX DE DOSAGE ET MEMBRES/OBSERVATEURS DU GROUPE DE TRAVAIL SUR L'ACHAT D'ANTIRÉTROVIRAUX (APWG)

Weightband	Daily Dosing			
	LPV/r (80 mg/20 mL) Oral Solution	LPV/r (40 mg /10 mg) Oral Granules	LPV/r (40 mg/10 mg) Oral Pellets	LPV/r (100 mg/25 mg) Heat-Stable Tablets
3-5.9kg	2 mL	4 sachets	4 caps	-
6-9.9kg	3 mL	6 sachets	6 caps	-
10-13.9kg	4 mL	8 sachets	8 caps	3 tabs
14-19.9kg	5 mL	10 sachets	10 caps	4 tabs

Source : Recommandations mises à jour de schémas thérapeutiques antirétroviraux de première et de seconde intentions et prophylaxie post-exposition et recommandations sur le diagnostic précoce du VIH chez les nourrissons : orientations intermédiaires. Complément aux orientations consolidées de 2016 sur le recours aux antirétroviraux dans le traitement et la prévention de l'infection à VIH. Genève : Organisation mondiale de la santé, 2018 (WHO/CDS/HIV/18.51). Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Des orientations complètes sur le dosage sont disponibles à l'annexe 3 des schémas thérapeutiques de traitements de l'OMS, mise à jour de 2018, à l'adresse suivante :

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277395/WHO-CDS-HIV-18.51-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Membres du Groupe de travail sur l'achat d'antirétroviraux
Agence des États-Unis pour le développement international (USAID) (PEPFAR)
Agence de financement et d'achat de produits pharmaceutiques (PFSA)
Agence de fournitures médicales du Kenya (KEMSA)
Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) (PEPFAR)
Clinton Health Access Initiative (CHAI)
Coordonnateur pour les États-Unis de la lutte mondiale contre le sida (S/GAC) (PEPFAR)
Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF)
Le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme
Partenariat pour la gestion de la chaîne d'approvisionnement (PFSCM)
Programme de gestion des achats et de la chaîne d'approvisionnement
Programme des Nations Unies pour le développement (PNUD)
Organisation des États des Caraïbes orientales (OECO)
Organisation panaméricaine de la Santé (PAHO)
Unitaid

Observateurs du Groupe de travail sur l'achat d'antirétroviraux
AfroCAB
Communauté de brevets sur les médicaments
Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation (EGPAF)
Enfants et VIH en Afrique (EVA)
ICAP de l'Université de Columbia
Initiative sur les médicaments pour les maladies négligées (DNDi)
Médecins Sans Frontières (MSF)
Organisation mondiale de la santé (OMS) - Département en charge du VIH
Société internationale sur le sida (IAS)