



NOTE D'ORIENTATION

NOUVEAU TRAITEMENT À BASE DE LOPINAVIR ET RITONAVIR EN GRANULES (40 MG/10 MG PAR GÉLULE - FLACON DE 120 GÉLULES) ADMINISTRÉES PAR VOIE ORALE : PLANIFICATION DE L'APPROVISIONNEMENT

Cette note stratégique fournit aux responsables de programmes de traitement antirétroviral (TAR), aux partenaires de mise en œuvre, aux responsables des achats et de la chaîne d'approvisionnement et aux autres acteurs concernés des repères essentiels en amont/au cours de l'introduction du nouveau traitement contre le VIH à base de lopinavir boosté par le ritonavir (LPV/r) en granules. Les granules se présentent dans des gélules contenant chacune l'équivalent de 40 mg de lopinavir (LPV) et 10 mg de ritonavir (r). Ces granules peuvent être saupoudrées sur des aliments mous ou accompagnées de lait maternel ou maternisé. Il est à espérer que cette nouvelle forme galénique permettra de résoudre certains des problèmes que posent depuis longtemps les traitements pédiatriques à base de LPV/r disponibles actuellement¹.

Les pays décidant d'intégrer les granules de LPV/r dans leurs directives thérapeutiques nationales relatives au traitement du VIH chez les nourrissons et les jeunes enfants se doivent d'adopter une approche coordonnée de l'introduction, de façon à garantir la fiabilité de la chaîne d'approvisionnement et l'utilisation appropriée et en temps utile du produit par les patients.

Les informations présentées dans cette fiche d'information n'ont pas vocation à remplacer les indications accompagnant le produit telles qu'approuvées par l'organisme de réglementation. Pour obtenir des informations plus détaillées et actualisées, les praticiens sont invités à prendre connaissance de la notice approuvée ainsi que des directives thérapeutiques applicables².

CONTEXTE

Dans ses lignes directrices de 2013, l'OMS recommandait d'administrer aux nourrissons et enfants de moins de 3 ans infectés à VIH un traitement antirétroviral de première intention à base d'abacavir (ABC) ou de zidovudine (AZT) associés à de la lamivudine (3TC) et au LPV/r³.

Jusqu'à présent, les seuls traitements pédiatriques à base de LPV/r disponibles se présentaient sous la forme d'une solution buvable (80 mg/10 mg/ml) nécessitant un transport et un stockage réfrigérés jusqu'au point de distribution, et des comprimés thermostables (100 mg/25 mg) devant être avalés en entier et ne pouvant être concassés, broyés, croqués ou dissous dans un liquide.

Le 21 mai 2015, les granules thermostables de LPV/r (40 mg/10 mg par gélule) ont reçu l'aval provisoire de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour les enfants âgés de plus de 14 jours et pesant 5 kg et plus⁴. Le personnel de santé et les aidants devront recevoir une formation adaptée sur ce nouveau traitement afin d'en garantir la bonne administration.

¹ La **solution buvable LPV/r** contient 42 % d'éthanol et 15 % de propylène glycol et laisse un arrière-goût désagréable. Elle n'est PAS thermostable et nécessite un transport réfrigéré. Elle doit demeurer à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, au moins jusqu'à son arrivée au point de distribution. Elle demeure stable à une température de 25 °C pendant 42 jours (6 semaines) en dehors du réfrigérateur. La solution buvable LPV/r doit être prise pendant les repas. Les **comprimés thermostables de LPV/r** doivent IMPÉRATIVEMENT être avalés en entier et ne doivent EN AUCUN CAS être concassés, broyés, croqués ou dissous avant d'être administrés. Ils peuvent être administrés pendant les repas ou à jeun et conviennent aux enfants pesant 10 kg et plus capables d'avaler des comprimés entiers.

² Le personnel de santé, les aidants et les partenaires de mise en œuvre peuvent consulter la FICHE D'INFORMATION SUR LES GRANULES DE LOPINAVIR ET RITONAVIR (LPV/r) ADMINISTRÉES PAR VOIE ORALE (40 MG/10 MG PAR GÉLULE)

³ <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/index.html>

⁴ La FDA a approuvé l'administration des granules aux enfants pesant plus de 5 kg, même s'il a été prouvé dans le cadre de l'essai clinique CHAPAS 2 mené sur un petit nombre de nourrissons que l'administration aux enfants pesant entre 3 et 4,9 kg ne présentait aucun danger.

CONSIDÉRATIONS IMPORTANTES RELATIVES À L'ADMINISTRATION DU LPV/r AUX NOURRISSONS ET JEUNES ENFANTS

Recommandations à l'intention des responsables de programmes nationaux d'introduction des granules de LPV/r administrées par voie orale

1. Les équipes de programmes nationaux doivent inclure cette nouvelle forme galénique dans leur liste d'achats et inscrire dans les directives thérapeutiques nationales les modalités de prise du traitement pour chaque catégorie de patients, selon son âge et son poids.
2. Elles doivent ensuite concevoir une stratégie accompagnée d'un calendrier en vue de l'introduction du produit et de son utilisation clinique. Les directives doivent impérativement préciser si les granules de LPV/r sont destinées uniquement aux nouveaux patients, ou également aux enfants de moins de 3 ans bénéficiant actuellement d'un traitement à base de NVP ou d'une autre forme galénique de LPV/r.
3. Les équipes de programmes nationaux pourront choisir de recommander l'introduction progressive des granules de LPV/r, la mise en place préalable d'un projet pilote ou l'introduction à l'échelle nationale.
4. Les procédures propres aux différents pays, telles que l'enregistrement du produit, doivent être mises en place afin de faciliter son importation.
5. Les décisions doivent être communiquées aux parties prenantes, y compris au personnel soignant et des achats.

PLANIFICATION DE L'INTRODUCTION DES GRANULES DE LPV/R DANS LES PROGRAMMES NATIONAUX

Mettre sur pied un groupe de travail représentatif, multipartite et transversal composé d'exécutants, de pharmaciens, de membres du personnel (local et international, le cas échéant) de la chaîne d'approvisionnement et des achats, ou solliciter la coopération d'un groupe de travail existant dûment constitué. Ce groupe de travail sera compétent pour prendre des décisions relatives aux questions suivantes :

1. Déterminer les traitements antirétroviraux destinés aux patients des tranches d'âge suivantes :
 - Nouveau-nés et nourrissons allaités au sein ou nourris au lait maternisé (0-6 mois)
 - Nourrissons et jeunes enfants (6 mois-3 ans)
 - Enfants de plus de 3 ans

2. Déterminer le type et la quantité nécessaire de LPV/r pour chaque groupe. Les éléments à prendre en considération en priorité sont résumés dans le tableau suivant :

QUESTIONS	DÉCISION DU PROGRAMME
L'introduction des granules de LPV/r contribuera-t-elle à renforcer le niveau actuel de prise de traitements de première intention à base de LPV/r ?	
L'introduction des granules de LPV/r contribuera-t-elle à augmenter le nombre d'enfants sous traitement ? Si oui, existe-t-il un plan de développement pouvant servir à quantifier la demande prévue ?	
La solution buvable et les comprimés thermostables de LPV/r (100 mg/25 mg) seront-ils toujours disponibles ? Si oui, à quels groupes de patients seront-ils destinés ? En quelle quantité ?	
Combien de patients devraient abandonner les autres formes galéniques de LPV/r au profit des granules ? À quelle date cette transition est-elle prévue ? Combien de temps durera-t-elle ?	
Combien de patients devraient passer d'un traitement à base d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse à un traitement à base de granules de LPV/r ? À quelle date cette transition est-elle prévue ? Combien de temps durera-t-elle ?	
De combien de stocks de solution buvable LPV/r, de comprimés 100 mg/25 mg ou d'autres traitements à base d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse la chaîne d'approvisionnement dispose-t-elle ? Quelles quantités ont été commandées ? Ces commandes peuvent-elles si besoin être ajustées ou annulées ?	
L'introduction des granules de LPV/r va-t-elle entraîner la mise au rebut des stocks existants de solution buvable de LPV/r, de comprimés 100 mg/25 mg ou d'autres médicaments ? Si oui, quelle est la valeur du stock ? Ces pertes peuvent-elles être amorties ? Si non, il convient de prendre en compte le temps nécessaire pour écouler le stock avant l'introduction des granules de LPV/r.	

3. Prévoir la formation des professionnels de santé sur les modalités de prescription et d'administration des granules de LPV/r. Des informations supplémentaires à l'intention des professionnels de santé, des aidants et des partenaires de mise en œuvre sont désormais disponibles sur le site Internet de l'Équipe de travail inter-institutions sur la prévention et le traitement de l'infection à VIH chez les femmes enceintes, les mères et leurs enfants (IATT)⁵.
4. Établir des budgets révisés tenant compte des modifications susmentionnées : coût du produit, coût du programme, supports de formation et de sensibilisation, coûts de la chaîne d'approvisionnement (y compris amortissements si besoin).
5. Assurer la visibilité de la demande en contrôlant l'utilisation du produit par les patients et en procédant à des ajustements en fonction des besoins signalés.
6. Élaborer le plan de mise en œuvre et le publier.

⁵ NOTA PRÁTICA DA FICHA SOBRE O LOPINAVIR E RITONAVIR (LPV/r) PELLETS ORAIS 40 MG/10 MG POR CÁPSULA

À partir des décisions du groupe de travail, les responsables des achats pourront affiner leurs prévisions de la demande en formules pédiatriques utilisées dans le pays en y incluant des paramètres tels que le nombre estimé de patients, le calendrier de l'introduction et le nombre probable de patients supplémentaires bénéficiant de traitements à base de LPV/r (qu'il s'agisse d'une transition ou d'un nouveau traitement). Ils pourront ensuite comparer la demande effective aux stocks existants et aux commandes en cours afin de préparer de nouvelles commandes, notamment de granules de LPV/r. Il est conseillé de commander suffisamment de granules de LPV/r pour constituer des stocks de sécurité afin de parer à une éventuelle multiplication imprévue des prises lors de la phase d'introduction.

Le tableau ci-dessous contient la liste des posologies pour quantifier les besoins en LPV/r en fonction du poids du patient.

POSOLOGIE SIMPLIFIÉE EN FONCTION DU POIDS, GRANULES DE LPV/R (40 MG/10 MG), SOLUTION BUVABLE (80 MG/20 MG/ML) ET COMPRIMÉS THERMOSTABLES (100 MG/25 MG)

POIDS (KG)	NOMBRE DE GRANULES DE LPV/R (GÉLULES DE 40 MG/10 MG)		SOLUTION BUVABLE DE LPV/R (80 MG/20 MG/ML)		NOMBRE DE COMPRIMÉS DE LPV/R (100 MG/25 MG)	
	Matin	Après-midi	Matin	Après-midi	Matin	Après-midi
3-4.9 kg ⁶	2	2	1ml	1ml	NR	NR
5 - 5.9kg	2	2	1 ml	1 ml	NR	NR
6 - 9.9kg	3	3	1.5ml	1.5ml	NR	NR
10 - 13.9kg	4	4	2ml	2ml	2	1
14 - 19.9kg	5	5	2.5ml	2.5ml	2	2
20 - 24.9kg	6	6	3ml	3ml	2	2
25 - 29.9kg	7	7	NR	NR	3	3
30 - 34.9 kg	8	8	NR	NR	3	3

NR = non recommandé

D'après la notice de Cipla approuvée par la FDA et les recommandations posologiques de l'OMS concernant les antirétroviraux (2013)⁷.

⁷ La FDA a approuvé l'administration des granules aux enfants pesant plus de 5 kg, même s'il a été prouvé dans le cadre de l'essai clinique CHAPAS 2 mené sur un petit nombre de nourrissons que l'administration aux enfants pesant entre 3 et 4,9 kg ne présentait aucun danger. Les granules peuvent être administrés aux nourrissons dans cette tranche de poids s'ils sont capables de les avaler.

⁸ Annexe 7, http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes/WHO_CG_annex_7.pdf

INFORMATIONS SUR LES GRANULES THERMOSTABLES DE LPV/r (40 MG/10 MG) ADMINISTRÉES PAR VOIE ORALE

1. Approbation de la FDA : 21 mai 2015.
2. Format commercial : 120 gélules par flacon PEHD.
3. Durée de vie du produit : 24 mois (conservation à une température inférieure à 30 °C).
4. Prix par flacon de 120 gélules : 19,20 dollars (prix départ usine de juin 2015). Les économies qui devraient être réalisées sont dues à la disparition de la chaîne du froid durant le transport et le stockage (aujourd'hui nécessaire pour la conservation de la solution buvable de LPV/r) et au poids et au volume inférieurs des granules par rapport à cette dernière. Le personnel chargé des achats peut aider à calculer le prix de départ total de chaque produit à des fins de comparaison.
5. Les granules de LPV/r devraient être disponibles à l'achat à partir du 4^e trimestre 2015. Les délais de livraison seront fonction du nombre de commandes passées auprès du fournisseur. Il est conseillé aux pays de lancer le processus d'achat dès maintenant afin de passer des commandes fermes au fournisseur dans les plus brefs délais.
6. Pour toute information à jour sur la disponibilité des stocks, contacter le Groupe de travail sur l'achat d'antirétroviraux pédiatriques le plus tôt possible. Pour toute autre information, y compris sur les décisions cliniques ou politiques nationales, contacter le sous-comité de l'IATT chargé de la liste des formulations optimales.

CONTACTS

Groupe de travail sur l'achat d'antirétroviraux pédiatriques

Wesley Kreft (wkreft@nl.pfscm.org)

Martin Auton (Martin.Auton@theglobalfund.org)

Sous-comité de l'IATT chargé de la liste des formulations optimales

Martina Penazzato (penazzatom@who.int)

Nandita Sugandhi (nsugandhi@clintonhealthaccess.org)

David Jamieson (djamieson@pfscm.org)

Marianne Gauval (mgauval@clintonhealthaccess.org)

Atieno Ojoo (aojoo@unicef.org)

Vincent Habiyaambere (habiyaamberev@who.int)

Clause de non-responsabilité :

La présente publication est le fruit du travail de l'Équipe de travail inter-institutions sur la prévention et le traitement de l'infection à VIH chez les femmes enceintes, les mères et leurs enfants (IATT), un groupe composé d'organisations multilatérales, gouvernementales et non gouvernementales œuvrant pour le renforcement des partenariats et programmes mondiaux, régionaux et nationaux pour la survie des femmes enceintes, des mères et des enfants vivant avec le VIH. Créée en 1998, l'IATT est coprésidée par le Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Pour plus d'informations sur l'IATT, consulter : <http://www.emtct-iatt.org/about/>.

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'UNICEF ou de l'OMS aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillés sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'UNICEF ou l'OMS, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'UNICEF et l'OMS ont pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'UNICEF ou l'OMS ne sauraient être tenus responsables des préjudices subis du fait de son utilisation.

La présente publication a été élaborée par l'IATT et ne reflète pas nécessairement le point de vue de l'UNICEF ou de l'OMS.

Copyright : © Fonds des Nations Unies pour l'enfance et Organisation mondiale de la Santé - 28 septembre 2015