

# DEUX COMPRIMÉS PAR JOUR POUR SAUVER DES VIES :

## COMBINAISONS À DOSE FIXE (CDF) DE MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX

Pour que les récentes initiatives visant à multiplier le nombre de patients sous traitement par antirétroviraux (ARV) dans les pays en développement touchent les personnes les plus pauvres et les plus vulnérables au niveau communautaire, plusieurs problèmes majeurs doivent être résolus. Et le plus important d'entre eux concerne la simplification et la standardisation des protocoles thérapeutiques qui permettent aux personnes atteintes du VIH/Sida d'accéder au traitement, même dans les régions où les hôpitaux, les médecins et les laboratoires sont peu nombreux<sup>1</sup>.

Photo: © Stephanie Davies/MSF



Manifestation en faveur des CDF à Durban (Août 2003)

Les *combinaisons à dose fixe* (CDF) d'ARV – c'est-à-dire des comprimés contenant chacun deux ou trois médicaments contre le Sida – sont largement reconnues comme un élément essentiel de la stratégie d'extension des traitements contre le Sida dans les pays en développement. Les *combinaisons à dose fixe* sont recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour le traitement et plusieurs combinaisons génériques ont été pré-qualifiées par l'OMS (voir ci-dessous).

Fort de son expérience des traitements par ARV dispensés dans des environnements aux faibles ressources, Médecins Sans Frontières (MSF) s'est fait le vigoureux défenseur des trithérapies combinées à dose fixe. Actuellement, MSF dispense des traitements par ARV à plus de 11 000 personnes infectées par le VIH/Sida dans plus de 20 pays d'Afrique, d'Asie,

d'Amérique Latine et d'Europe de l'Est, et espère porter ce nombre à 25 000 patients dans 25 pays d'ici fin 2004.

### Les atouts des CDF

Les trithérapies combinées à dose fixe présentent des avantages évidents par rapport aux médicaments ARV pris séparément, tels que :

■ **Facilité d'emploi** : Les patients prennent moins de cachets comprimés – un le matin, un le soir – car chaque comprimé contient la trithérapie complète. Cela facilite l'adhérence au traitement et entraîne de meilleurs résultats cliniques, avantages largement attestés dans le cas, par exemple, des médicaments contre l'hypertension<sup>2</sup>.

■ **Moindre risque de résistance aux médicaments** : Diminuer le nombre de comprimés prescrits réduit le risque de résistance, non seulement parce que



# DOSSIER MSF

## Un seul comprimé, de nombreux brevets

A l'exception de GlaxoSmithKline (GSK), qui combine trois produits (AZT/3TC/ABC), le trizivir qui ne figure pas sur la liste des trithérapies de première ligne recommandées par l'OMS, aucune compagnie détentrice de brevet ne produit actuellement de trithérapies combinées à dose fixe.

Toutes les autres trithérapies combinées à dose fixe associent des médicaments dont les brevets sont détenus par des compagnies différentes. Dans les pays où l'un des médicaments contenus dans une combinaison à dose fixe fait l'objet d'un brevet, les gouvernements peuvent faire appel aux possibilités offertes par leur loi sur les brevets et confirmées par la Déclaration de Doha de 2001<sup>3</sup>, pour émettre une licence obligatoire permettant de produire, importer, vendre et utiliser le produit sous brevet.

Les gouvernements utilisateurs peuvent faire l'objet de pressions de la part des compagnies détentrices de brevet ou de gouvernements qui les soutiennent tels que les Etats-Unis, la Suisse ou l'Union Européenne, pour les dissuader de faire produire des combinaisons à dose fixe par des compagnies génériques. Mais puisque les compagnies détentrices de brevet ne produisent pas cette formulation facile d'emploi à un prix abordable, les gouvernements des pays en développement ont commencé à acheter les combinaisons à dose fixe auprès de producteurs de génériques.

l'adhérence au traitement est rendue plus facile, mais aussi parce que cela réduit le risque que le patient ne prenne qu'un ou deux des trois médicaments prescrits.

■ **Compétitivité des prix** : Ces comprimés sont généralement vendus à un prix plus abordables que les produits distincts pris séparément. Actuellement, MSF paie moins de 300 US\$ par patient et par an pour les trithérapies combinées à dose fixe de première ligne, et on s'attend à ce

que ce prix descende rapidement à 140 US\$, voire moins<sup>4</sup>.

■ **Moindre pression sur la chaîne logistique** : Il est plus facile de gérer le stockage et la distribution des médicaments si l'éventail de produits à fournir est moins important. L'avantage économique est réel et permet en outre de réduire les risques de ruptures de stocks et donc les interruptions de traitement.

	d4T 40mg/3TC/NVP CDF produites par des compagnies génériques	d4T 40mg + 3TC + NVP Trois produits pris séparément et produits par des compagnies détentrices de brevets
PRIX	270 US\$/an*	562 US\$/an*
NOMBRE DE COMPRIMES PRESCRITS	2 par jour	6 par jour

\* Meilleurs prix (source : "Untangling the web of price reductions: a pricing guide for the purchase of ARVs for developing countries"; 5th edition, (Accès aux ARV : Guide pratique pour décrypter les réductions de prix pour les pays en développement, 5<sup>e</sup> édition), MSF, 1<sup>er</sup> décembre 2003)

Les trithérapies combinées à dose fixe associant stavudine/lamivudine/nevirapine (d4T/3TC/NVP), qui sont l'un des schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS pour les traitements de première ligne, sont les plus largement prescrites dans le cadre des projets MSF.<sup>5</sup> Les bithérapies combinées à dose fixe, telles que le d4T/3TC ou l'AZT/3TC, sont également nécessaires lorsque l'on opte pour des schémas thérapeutiques de première ligne contenant de l'efavirenz (EFV), puisqu'il n'existe pas à ce jour de combinaisons à dose fixe à base d'EFV. Plus de 50 % des patients bénéficiant de programmes MSF reçoivent la trithérapie combinée à dose fixe

d4T/3TC/NVP, et plus de 70 % de ceux récemment pris en charge débutent le traitement avec cette combinaison. Dans le cadre des programmes de traitement par ARV de MSF, les résultats cliniques et les taux d'adhérence au traitement sont encourageants.

Il est urgent de rendre les combinaisons à dose fixe existantes plus largement disponibles, car elles sont efficaces et sauvent des vies. Mais, il est tout aussi indispensable de développer de nouveaux traitements adaptés qui soient mieux tolérés, plus faciles à utiliser et encore plus performants.

---

« L'utilisation massive d'une trithérapie combinée à dose fixe pré-qualifiée par l'OMS – soit un seul comprimé deux fois par jour – est incontestablement la stratégie la plus logique pour que l'initiative 3x5 de l'OMS<sup>6</sup> atteigne ses objectifs. La communauté internationale... a confié à l'OMS la responsabilité de valider la sûreté et l'efficacité d'un large éventail de médicaments et de diffuser cette information auprès des autorités sanitaires des pays en développement. L'OMS le fait avec infiniment de science, de fidélité et d'intégrité.<sup>7</sup> »

Stephen Lewis, Envoyé spécial des Nations-Unies pour le VIH/Sida en Afrique  
(Allocution d'ouverture de la 11e Conférence annuelle sur les rétrovirus et les infections opportunistes, San Francisco, 8-11 février 2004).

---

## Pré-qualification des CDF

La pré-qualification des ARV par l'OMS est devenue un outil essentiel pour les autorités de réglementation pharmaceutique et les acheteurs de médicaments. Les évaluations effectuées par l'équipe de pré-qualification de l'OMS garantissent l'application des normes de qualité internationales. Le processus de pré-qualification de l'OMS est basé sur les normes et les directives internationales qui permettent d'évaluer la qualité et la sûreté des médicaments. Ces normes ont été développées et approuvées par un comité d'experts de l'OMS, auquel participent tous les États membres et tous les organes dirigeants de l'OMS. Les évaluations portent sur les spécifications des principes actifs et des produits finis, sur les méthodes utilisées pour les analyser, sur des données de stabilité et de bio-équivalence, sur la conformité du site de fabrication aux bonnes pratiques de fabrication (BPF), et enfin, sur la situation en matière d'enregistrement. Toutes les références utilisées sont à la disposition du public sur le site web de l'OMS (<http://mednet3.who.int/prequal/hiv/hivdefault.shtml>).

Le projet de pré-qualification de l'OMS consiste à évaluer les produits génériques et les produits originaux. Dans le cas des médicaments génériques, les normes appliquées par l'OMS aux médicaments multisources sont utilisées dans l'évaluation des dossiers (y compris les études de bio-équivalence) et les contrôles de bonnes pratiques de fabrication.

Les évaluations des dossiers sont effectuées par un groupe d'experts externes qui apportent leur appui et leur expertise à l'équipe permanente de l'OMS. L'équipe est constituée de représentants nommés par les autorités de réglementation pharmaceutique de divers pays, dont l'Afrique du Sud, l'Allemagne, le Brésil, le Canada, le Danemark, l'Espagne, l'Estonie, la Finlande, la France, la Hongrie, l'Indonésie, la Malaisie, les Philippines, la Suède, la Suisse, la Tanzanie et le Zimbabwe.

Les inspections des sites de fabrication sont menées par des experts de l'OMS, les membres

d'un réseau reconnu d'inspecteurs (les pays adhérents au Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme, tels que le Canada, la France, l'Italie, la Suisse et les Pays-Bas).

Les médicaments suivants, utilisés en traitement de première ligne, sont recommandés et ont été pré-qualifiés par l'OMS (liste mise à jour le 28 janvier 2004) :

### Trois trithérapies combinées à dose fixe :

- d4T 40 mg/3TC/NVP de Cipla (Triomune 40)
- d4T 30 mg/3TC/NVP de Ranbaxy (Triviro LNS 30)
- d4T 40 mg/3TC/NVP de Ranbaxy (Triviro LNS 40)

### Six bithérapies combinées à dose fixe :

- d4T 40 mg/3TC de Ranbaxy (Coviro LS 40)
- d4T 30 mg/3TC de Ranbaxy (Coviro LS 30)
- 3TC/AZT de Ranbaxy (Avocomb)
- 3TC/AZT de Cipla (Duovir)
- 3TC/AZT de GSK (Combivir)
- 3TC/AZT de Hetero (Zidolam).

## Le rôle des autorités nationales de réglementation pharmaceutique

La responsabilité finale de l'évaluation et de l'agrément des médicaments revient aux autorités de réglementation pharmaceutique de chaque pays, et non aux organisations internationales ou aux donateurs. Ce sont les autorités nationales de réglementation pharmaceutique qui doivent garantir la qualité, la sûreté et l'efficacité des médicaments dont elles autorisent la mise sur le marché. C'est aussi cet organisme qui est chargé du suivi permanent de l'assurance qualité et de la pharmacovigilance. Selon les ressources humaines et financières dont ils disposent, et compte-tenu de la difficulté d'évaluer les nouveaux produits, les pays peuvent soit effectuer eux-mêmes l'évaluation des dossiers et l'inspection des BPF, soit s'en remettre à la liste de pré-qualification de l'OMS pour décider ou non d'approuver un médicament.

Certains pays ont mis en place des procédures d'enregistrement accélérées pour les produits figurant sur la liste de pré-qualification de l'OMS.

A ce jour, des trithérapies combinées à dose fixe d4T/3TC/NVP génériques ont été enregistrées par

« **Ma santé s'est considérablement améliorée, tout comme celle de ma femme. Les quintes de toux et les infections auxquels j'étais sujet ont cessé. Je n'ai plus ce sentiment pénible de prendre trop de médicaments. C'est vraiment fantastique de ne plus avoir à prendre qu'un comprimé matin et soir.** »

James Kamau, bénéficiaire du programme de traitement par ARV de MSF au Kenya

les autorités de réglementation pharmaceutique du Burundi, du Cameroun, du Congo Brazzaville, de la Côte d'Ivoire, du Ghana, de la Guinée, du Honduras, de l'Inde, du Kenya, du Liberia, de Macao, du Malawi, du Nigeria, de l'Ouganda, du Pérou, de la République centrafricaine, de la Sierra Leone, de la Tanzanie, de l'Ukraine, de la Zambie et du Zimbabwe.

Des bithérapies combinées à dose fixe AZT/3TC ont été enregistrées dans plus de 40 pays en développement, dont le Brésil, l'Afrique du Sud, l'Ouganda, l'Ukraine, le Burundi et l'Inde.

Des bithérapies combinées à dose fixe d4T/3TC ont été enregistrées au Burundi, au Cameroun, au Congo Brazzaville, en Côte d'Ivoire, au Gabon, au Honduras, en Inde, au Liberia, à Macao, au Malawi, au Nigeria, en Sierra Leone et au Zimbabwe.

1 Simplifier le traitement par antirétroviraux pour les pays à haute prévalence. Rapport d'un atelier organisé par MSF, Nairobi, 20 septembre 2003.

2 <http://www.medscape.com/viewarticle/465716>

3 Déclaration de Doha sur les ADPIC et la santé publique adoptée par les membres de l'OMC lors de la conférence ministérielle de l'OMC organisée à Doha (Qatar) en 2001.

4 En octobre 2003, la Fondation Clinton a annoncé qu'elle avait négocié des prix avec plusieurs compagnies productrices de génériques et de matières premières. Cela s'est traduit par le prix le plus bas jamais annoncé pour une trithérapie, soit 140 US\$ par personne et par an (pour la *combinaison à dose fixe* de d4T/3TC/NVP).

5 Les principes directeurs pour le traitement publiés par l'OMS le 1er décembre 2003 recommandent de privilégier l'un des schémas thérapeutiques de première ligne suivants : d4T/3TC/NVP, d4T/3TC/EFV, AZT/3TC/NVP ou AZT/3TC/EFV. [http://www.OMS.int/3by5/publications/guidelines/en/arv\\_guidelines.pdf](http://www.OMS.int/3by5/publications/guidelines/en/arv_guidelines.pdf)

6 Lancée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2003, cette initiative vise à ce qu'en 2005, trois millions de personnes dans les pays en développement soient mises sous traitement par antirétroviraux (ARV).

7 Traduction MSF

### Des morts prématurées qui pourraient être évitées

- Dans les pays en développement, plus de 40 millions de personnes vivent avec le VIH/Sida.
- Plus de six millions d'entre elles ont un besoin clinique urgent de traitement par antirétroviraux (ARV). Pourtant seules 400 000 y ont accès, dont un tiers dans un seul pays, le Brésil.
- On estime à environ 8000 le nombre de personnes qui, chaque jour, meurent de complications liées au Sida.

**MSF soutient les évaluations professionnelles effectuées par l'équipe de pré-qualification de l'OMS. Le projet a reçu l'appui d'autres agences de l'ONU, dont l'UNICEF, l'ONUSIDA et le FNUAP, ainsi que du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, de Columbia University MTCT-Plus Initiative et de la Banque mondiale. Lors d'une récente réunion de l'OMS (du 15 au 17 décembre 2003 à Genève), le projet a été vivement approuvé par les participants, parmi lesquels des experts de l'US Food and Drug Administration (FDA), de l'Australian Therapeutic Goods Administration (TGA) et de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).**

MSF est une organisation humanitaire médicale internationale qui apporte son aide dans le cadre de plus de 500 programmes d'aide médicale dans 80 pays. MSF a reçu le prix Nobel de la paix en 1999.



Médecins Sans Frontières, **Campagne pour l'accès aux médicaments essentiels**  
Rue de Lausanne 78, CP 116, 1211 Genève, Suisse

**Telephone:** ++41-(0)22-8498 405 **Fax:** ++41-(0)22-8498 404

**Email:** [access@geneva.msf.org](mailto:access@geneva.msf.org) **Web:** [www.accessmed-msf.org](http://www.accessmed-msf.org)