

LE GUIDE DU COMMUNAUTAIRE POUR LA

RIFAPENTINE

COMME TRAITEMENT DE LA TBCC INFÉCTION



Avril 2019

By: Mike Frick | Révisé par le groupe de conseillers de recherche pour la communauté, Elisabeth Bonomo, Erica Lessem: John Mdluli, Lindsay Mckenna, Regina Osih, et les membres de l'unité de recherche clinique sur la famille (FAM-CRU) le conseil consultatif communautaire

I. INTRODUCTION ET HISTORIQUE

Ce guide résume l'information sur la Rifapentine, un médicament important pour le traitement de la tuberculose (TBCC) infection. Le traitement de la tuberculose infection est une thérapie préventive de TBCC (TPT) et est un des plus puissants moyens de prévenir la TBCC. Lorsqu'elle n'est pas traitée, la TBCC infection peut évoluer vers la TBCC maladie ou active, les formes de TBCC qui rendent les personnes malades et qui est capable d'être transmise d'une personne à l'autre. Mais il y a seulement une petite portion de personnes qui devraient bénéficier du TPT qui la reçoive.

La Rifapentine appartient à la classe des médicaments appelés rifamycine et il est l'épine dorsale du TPT à courte durée. Lorsqu'elle est combinée avec un autre médicament anti tuberculeux appelé isoniazide, la Rifapentine forme le régime 3PH (pris une fois par semaine pendant 12 semaines) et le régime 1PH (pris une fois par jour pendant un mois). Le régime 3PH et 1PH offrent une alternative courte à l'ancien régime/norme standard, appelé thérapie préventive à l'isoniazide (TPI), dans lequel les malades prennent isoniazide tous les jours pour six à 36 mois.

Le TPT a deux objectifs majeurs : 1° Protéger les personnes qui sont déjà infectées par la bactérie de TBCC afin qu'elles ne développent pas la TBCC maladie/active, 2° Sécuriser les personnes qui ne sont pas infectées mais à risque de s'infecter en premier, lorsqu'elles sont exposées à la TBCC. La thérapie préventive est un des meilleurs moyens de garder les individus et les familles sains de la TBCC et qui en retour aide les communautés à devenir et demeurer sans la TBCC.

Nous avons écrit ce guide pour donner aux personnes à risque de TBCC ; aux membres de leurs familles; ainsi qu'aux personnels soignants, les connaissances dont ils ont besoin pour faire le choix éclairé à propos de prendre un régime TPT à base de Rifapentine. Pour que ce choix soit significatif, la Rifapentine doit être disponible, accessible et à un prix abordable, de sorte que ce guide suggère des actions que la population peut prendre pour promouvoir l'équité concernant la Rifapentine. Nous devons donner accès aux nouveaux régimes de TPT 3PH et 1PH à beaucoup de gens si nous espérons mettre fin à la TBCC dans nos familles et nos communautés.

II. L'EFFICACITÉ DE LA THÉRAPIE PRÉVENTIVE DE LA TBCC À BASE DE LA RIFAPENTINE

Des tests larges et multi pays ont établi l'efficacité de régime 3PH et 1PH dans la prévention de la TBCC. PREVENT-TBC, un essai clinique de phase 3 mené par le centre Américain de contrôle et prévention des maladies a évalué l'efficacité du 3PH contre neuf mois de prise journalière d'isoniazide (9H). L'essai clinique a enrôlés 8000 participants et a trouvé/conclu que le 3PH n'était pas inférieur (pas pire que) à 9H dans la prévention de TBCC maladie.¹

PREVENT-TBC a aussi évalué l'effectivité du 3PH chez près de 400 personnes vivant avec VIH (PVVIH) et plus de 900 adolescents et enfants aussi jeunes que âgés de deux ans. Parmi les PVVIH, le 3PH n'était pas inférieur à 9H dans la prévention de la TBCC, et ceux qui prenaient 3PH étaient plus susceptibles de terminer le traitement.² Se basant sur le début de l'essai clinique, les participants ayant le VIH n'étaient

pas sous la thérapie anti rétrovirale(TARV). De nos jours, la TPT devrait être donnée ensemble/ combinée avec le TARV. Lire « Qu'en est-il des personnes vivant avec le VIH ». Les enfants qui prenaient le 3PH dans l'essai clinique PREVENT-TBC se sont bien comportés et étaient plus susceptibles /avaient plus de chance de terminer le traitement que ceux qui recevaient le 9H.³

L'essai clinique BRIEF-TBC, conduit par le Groupe d'essais cliniques sur le SIDA à l'institut Nationale Américaine de la Santé a évalué l'efficacité de 1PH en comparaison avec 9H. Cet essai clinique de phase 3 a enrôlés 3000 adultes vivant avec le VIH et a évalué la bien-être, l'achèvement du traitement et son efficacité sur 3 années de suivi.⁴ L'essai a prouvé que 1PH n'était pas inférieur à 9H dans la prévention de TBCC et de la mortalité liée à la TBCC ou une cause inconnue. Les participants qui prennent le 1PH avaient beaucoup plus de chance de terminer le traitement que ceux de 9H. Les études approfondies sont planifiées pour évaluer si le 1PH est efficace chez d'autres populations y compris les personnes séronégatives, les enfants et les femmes enceintes.

Le 3PH et le 1PH paraissent efficaces aux essais cliniques, mais fonctionnent-ils dans un monde réel? / Oui! L'expérience programmatique avec le 3PH aux USA, Australie, Taiwan, Pakistan et les autres endroits indique que le régime est sans danger, il est bien accepté par beaucoup de gens qui le prennent, et a un taux élevé de consommation que l'TPI.^{5,6} Les évaluations de 1PH chez les PLVVIH dans lieux de mise en œuvre du programme vont bientôt commencer.

III. LA SÉCURITÉ DE LA THÉRAPIE PRÉVENTIVE DE LA TBC À BASE DE LA RIFAPENTINE

La TPT à base de la Rifapentine est sans danger et bien tolérée. A travers les études, le 3PH paraît présenter moins de risque d'hépatotoxicité que la TPI, et l'essai clinique BRIEF-TB suggère que la 1PH est aussi moins hépatotoxique.^{7,8} Une revue systématique de 15 études comparant la 3PH aux autres régimes de la TPT (principalement le 9H) a trouvé que le 3PH offre la même sécurité et efficacité que les autres régimes préventifs.⁹ Une analyse séparée visant l'efficacité et la toxicité des différents régimes de la TPT avait abouti à des conclusions similaires à propos de sécurité et efficacité du 3PH.¹⁰ En Comparaison avec la TPI, le régime de la TPT à base de la rifamycine peut s'accompagner d'un risque élevé de toxicité hématologique.

Globalement, le 3PH est plus sécurisant pour les personnes qui le prennent seules (auto-administration). D'autres programmes recommandent que les personnes prenant le 3PH aient une visite mensuelle auprès du prestataire de soins de santé pour identifier les effets secondaires défavorables et recevoir l'appui d'adhérence approprié.¹¹

Les effets secondaires rares appelés réactions d'hypersensibilité ont été rapportés dans les essais cliniques que dans l'utilisation programmatique de la Rifapentine.¹² Ces réactions sont souvent caractérisées par le syndrome pseudo-grippal (les symptômes semblables à ceux de la grippe). Quelques personnes ont rapporté avoir expérimenté l'hypotension ou le syncope après avoir pris le 3PH. Les épisodes de l'hypersensibilité ne sont peu fréquents et habituellement résolus rapidement après arrêt de la prise des médicaments, et ce sans séquelles (à long terme). Dans certains cas, les personnes ayant expérimenté l'hypersensibilité ont été hospitalisées. Dans l'essai clinique PREVENT-TB, 3,5% de participants qui ont reçu la 3PH ont eu une réaction d'hypersensibilité qui est apparue plusieurs heures après la prise de la 3^{ème} dose de la 3PH (c-à-d à la 3^{ème} semaine au cours du traitement de 12 semaines).¹³

L'hypersensibilité peut être liée à l'intermittence de l'horaire de la prise d'une dose hebdomadaire de 3PH.¹⁴ Les causes de ces réactions sont inconnues, elles peuvent être dues à la Rifapentine, à l'isoniazide ou à la combinaison de ces deux produits. Beaucoup de médicaments de la TBC causent l'hypersensibilité. Le syndrome pseudo-grippal (les symptômes comparables à ceux de la grippe) a été observé avec intermittence, avec une dose élevée de rifampicine, et rarement avec l'isoniazide. Ceux qui prennent le 3PH devraient être informés à propos de faibles risques d'expérimenter la réaction d'hypersensibilité et enseignés comment reconnaître ses signes (syndrome pseudo-grippal) et contacter immédiatement le prestataire de soins de santé en cas d'effets secondaires.

Comme les autres médicaments de la classe de rifamycin, la Rifapentine interagit avec beaucoup de

médicaments d'autres pathologies. En outre, il y a quelques importantes choses à considérer pendant l'utilisation de 3PH chez les populations spéciales telles que les femmes enceintes, les enfants et les utilisateurs des drogues.

Que dire à propos des personnes vivant avec le VIH? L'usage de la Rifapentine est sans danger chez les PVVIH, mais les interactions entre Rifapentine et certains antirétroviraux doivent être prises en charge (ou évitées soit en utilisant les autres régimes de TPT, soit en changeant le régime antirétroviral). Le 3PH et le 1PH peuvent être combinés sans danger avec le régime TARV à base de Efavirenz et de Raltegravir. Beaucoup de pays vont bientôt passer au régime thérapeutique de première ligne à base de l'Efavirenz au Dolutegravir (c-à-d le régime TLD composé de Dolutegravir, lamivudine, et tenofovir disoproxil fumarate). Une étude récente a évalué la sûreté et la pharmacocinétique (PC) pour donner le 3PH avec le Dolutegravir (voir la boîte). Il est important de signaler que les PVVIH vivant dans les zones où la malaria ou les infections bactériennes sévères sont endémiques devraient recevoir le régime 3PH ensemble avec cotrimoxazole.

Que dire à propos des enfants et des jeunes gens? Le 3PH peut être prescrit aux adolescents et aux enfants à partir de deux ans d'âge. Le médicament n'est pas encore étudié pour les enfants en dessous de deux ans; néanmoins une étude visant la sécurité et le dosage optimal de 3PH dans ce groupe d'âge va commencer en 2019. L'étude est en train d'utiliser une formulation de 3PH adaptée aux enfants et qui a été développée par Sanofi. Cette formulation est dispersible dans l'eau et est au goût de jus de mangue. En attendant les résultats de cette étude, les nourrissons et les enfants âgés de moins de deux ans qui ont besoin de la TPT peuvent recevoir soit le 3RH, soit le 6H. Les enfants vivant avec le VIH mis sous régime TARV à base de Efavirenz peuvent prendre le 3RH qui est disponible en formulation adaptée à l'enfant, (formulation dispersible dans l'eau et au goût de jus de mangue). Le 6H est préféré pour les enfants vivant avec le VIH mis sous régime TARV à base de Nevirapine, Lopinavir, ou de Dolutegravir parce que ça ne demande pas les ajustements des doses des ARV.

L'Isoniazide est aussi disponible en comprimé dispersible adapté aux enfants. Jusqu'à ce que la formulation pédiatrique 3PH de Sanofi devienne disponible, même les enfants de plus de deux ans peuvent prendre le 3RH ou la TPI s'ils ont des difficultés pour avaler les comprimés suite au nombre de ces derniers. (Voir les informations sur le dosage de la Rifapentine en bas).

Que dire des femmes enceintes? La grossesse augmente le risque de progression de l'infection TBC vers la TBC maladie. La Rifapentine n'est pas actuellement recommandée pour être utilisée chez les femmes enceintes. Cela est dû au manque des données sur la sécurité de donner la Rifapentine pendant la grossesse. La recherche est en cours pour combler ces gaps importants des connaissances.¹⁵ Jusqu'alors les femmes enceintes à risque de TBC peuvent prendre la TPI, bien que quand on commence la TPI pendant la grossesse ou après accouchement exige beaucoup de considérations. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande que les femmes enceintes vivant avec le VIH puissent prendre la TPI, bien que le seul essai clinique sur la TPI dans cette population ait rapporté beaucoup d'effets indésirables sur l'issue de la grossesse chez les femmes ayant pris la TPI pendant la grossesse en comparaison avec celles l'ayant prise après accouchement.¹⁶ Toute femme qui reçoit la TPI pendant la grossesse ou en post partum devra être surveillée de près, spécialement à cause du risque plus élevé d'hépatotoxicité pendant la grossesse et après l'accouchement.¹⁷ La Rifampicine est aussi sans danger en période de grossesse, et quelques cliniciens préfèrent utiliser la TPT à base de la Rifampicine (ex 4R). Les décisions sur le type de régime de la TPT et le moment de commencer le traitement devraient être prises ensemble par les femmes enceintes et les prestataires de soins de santé après évaluation de tous les risques et bénéfices potentiels.

Les femmes qui souhaitent éviter la grossesse devront savoir que la Rifapentine (comme les autres rifamycins) diminue l'efficacité des contraceptifs hormonaux.¹⁸ Ces femmes devraient considérer l'utilisation d'une autre méthode ou l'adjonction d'une autre forme de contraception pendant la prise de la TPT à base de la Rifapentine.

Que dire des personnes sous traitement d'hépatite à virus C(HVC)? Les Rifamycins, y compris Rifapentine ne sont recommandées pour une utilisation concomitante avec beaucoup de médicaments antirétroviraux (DAAs) utilisés pour traiter l'HVC.¹⁹ Cela est lié au fait que les rifamycins peuvent réduire la concentration des médicaments contre l'HVC à des niveaux infra thérapeutiques. Les personnes souffrant d'HVC devraient avoir l'avis de leurs prestataires de soins de santé concernant l'initiation de la TPT à base de la Rifapentine soit avant ou après avoir terminé le traitement contre l'HVC.

Que dire des personnes utilisant des drogues (PUD/UD)? Les PUD/UD ont une prévalence élevée de la TBC infection et une incidence élevée de la TBC maladie.²⁰ La Rifapentine n'a pas été systématiquement étudiée chez les PUD/UD. Toutefois, la Rifampicine est connue pour réduire l'exposition aux thérapies de substitution aux opioïdes (TSO) telles que la Méthadone et la Buprenorphine.²¹ Chez certaines personnes, cela peut entraîner le syndrome de sevrage en opium. Pour cette raison, les personnes qui prennent le 3PH avec TSO devraient être surveillées de près à propos de signes du syndrome de sevrage en opium et d'autres effets secondaires y relatifs. L'augmentation de la dose de Méthadone ou du Buprenorphine pendant la prise des rifamycines peut diminuer le risque du syndrome de sevrage en opium. L'utilisation de la TPI est sans danger chez les PUD, bien qu'il soit important d'assurer un suivi rapproché de la toxicité hépatique.²² L'usage des médicaments(TSO) ne devrait pas être pris comme une couverture rationnelle pour priver quelqu'un de la TPT, c'est la responsabilité des prestataires de soins de santé de gérer proactivement et sans danger les interactions entre les médicaments chez les PUD.

ZOOM: LE 3PH AVEC LE DOLUTEGRAVIR - TRAITEMENT DE BASE DU VIH

En Mars 2019, les investigateurs de la TBC du centre Johns Hopkins et de l'Institut Aurum ont présenté les résultats de l'étude de phase I/II évaluant la sécurité et la pharmacocinétique de la co-administration du 3PH et Dolutegravir. L'étude a enrôlés 60 adultes vivant avec le VIH mis sous TLD (régime TARV à base de Dolutegravir) et 3PH.

L'étude a cherché à répondre à deux questions: 1 est-il sécurisant/sans danger de prendre le 3PH avec un régime TARV à base de Dolutegravir? 2) Si oui, le Dolutegravir a-t-il besoin d'être ajusté? Répondre à ces questions est important parce que le Dolutegravir et le 3PH ont chacun leur avantage sur les régimes alternatifs TARV et TPT, et beaucoup de programmes de VIH et de TBC voudront les utiliser ensemble. Au même moment rifamycins tels que la Rifapentine peut accélérer le métabolisme des ARV dans le corps, y compris le Dolutegravir qui pourrait exiger l'augmentation de sa dose pour maintenir la suppression virale du VIH pendant la prise concomitante de deux traitements.

- 1. Résultats liés à la sécurité:** co-administrer le 3PH avec le Dolutegravir était sans danger, avec très peu d'effets secondaires rapportés. Il n'y avait pas des cas de décès. Tous les 60 participants ont terminé la cure de 3PH.
- 2. Résultats liés à la PC:** La Rifapentine a réduit les concentrations de Dolutegravir, mais pas à un niveau cliniquement significatif, ainsi tous les participants ont reçu la dose standard (50mg/ une fois par jour) sans ajustement. Tous les participants ont vu leur charge virale du VIH restée supprimée pendant la prise du 3PH. Un participant a eu une charge virale détectable/non-supprimée, mais cela s'est manifesté quatre semaines après avoir terminé le 3PH, et cela était jugé être lié à la Rifapentine.

POINT CLE A RETENIR : Le 3PH peut être utilisé sans danger avec le régime TARV à base de Dolutegravir sans ajuster les doses de Dolutegravir.

Avec ces résultats, les gouvernements des Etats devraient se sentir confiants d'introduire le 3PH dans les programmes nationaux de lutte contre le VIH, et les bailleurs y compris le PEPFAR et le Fonds Mondial devraient appuyer les pays dans l'approvisionnement en 3PH pour le TPT comme une partie essentielle du paquet de soins Cliniques du VIH.

IV. INFORMATION SUR LE DOSAGE DE LA RIFAPENTINE

La Rifapentine est maintenant disponible en comprimé de 150mg.

- Dans le régime 3PH pour adultes, 900 mg de Rifapentine sont pris avec 900 mg d'isoniazide (sous forme de comprimés de 300 mg), combinés à la vitamine B6. Cela signifie qu'une dose de 3PH exige la prise de 10 comprimés (voir illustration).
- Dans le régime 1PH pour adultes, une dose de 600 mg de Rifapentine est prise avec 300 mg d'isoniazide combinée à la vitamine B6. Cela veut dire que chaque dose de 1PH exige la prise de six comprimés.

La diminution du nombre de comprimés de 3PH et 1PH pourrait améliorer l'acceptabilité par le fait que cela rend plus facile la prise de toutes les doses en entier. Beaucoup de fabricants des médicaments génériques sont entrain de développer des nouvelles formulations de la Rifapentine qui pourrait réduire le nombre de comprimés en offrant la Rifapentine comme comprimé de 300 mg, ou en mettant ensemble 300 mg de Rifapentine et de isoniazide dans une combinaison à dose fixe (FDC).





Quand faut-il prendre la Rifapentine: Si possible, les gens devraient prendre la Rifapentine avec nourriture, d'autant plus que prendre le médicament pendant le repas (surtout repas avec graisses) augmente la biodisponibilité de la Rifapentine.

Ne soyez pas surpris: les comprimés de Rifapentine sont de couleur rouge et ceux qui les prennent peuvent remarquer que leurs urines, sueurs ou larmes changent en rouge ou orange. Cet effet n'est pas nuisible et va disparaître aussitôt le traitement fini.

ILLUSTRATION: Per-Dose Pill Count of 3HP and 1HP by Different Formulations of Rifapentine and Isoniazid

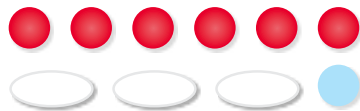
3HP = 900 mg isoniazid (INH) with 900 mg rifapentine (RPT), plus vitamin B6

1HP = 300 mg of INH with 600 mg of RPT, plus vitamin B6

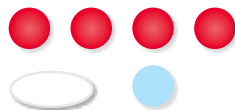
 = Rifapentine (RPT)  = Isoniazid (INH)  = Vitamin B6  = INH/RPT

Pill count with tablets of INH = 300 mg and RPT = 150 mg

3HP



1HP



Pill count with an INH/RPT fixed-dose combination (INH 300 mg, RPT 300 mg)

3HP



1HP



V. ACCÈS À LA RIFAPENTINE

La Rifapentine est un vieux médicament, découvert pour la première fois en 1960. Cela signifie que la licence sur la Rifapentine a expiré depuis longtemps.²³ En dépit de cette longue histoire et aux barrières liées au manque de propriété intellectuelle, l'accès à la Rifapentine est limitée à cause de son prix élevé, nombre limité de fournisseurs de qualité assurée, et au manque de d'enregistrement au-delà de quelques pays (voir tableau).

Récemment, Sanofi était le seul fournisseur de la Rifapentine de qualité assurée. Ce monopole a contribué au prix élevé de ce médicament. Au début de 2019, un fabricant des génériques basé en Inde a sollicité l'obtention de la préqualification auprès de l'OMS pour la formulation à dose fixe (FDC) de 3PH.²⁴ Au moins, un autre fabricant des génériques va bientôt solliciter la préqualification pour la Rifapentine. L'introduction des formulations génériques de qualité assurée de la Rifapentine devrait améliorer la disponibilité, l'accessibilité et l'abordabilité en instaurant la compétition entre plusieurs fournisseurs. Mais pour s'assurer que la Rifapentine devient équitablement accessible à toutes les personnes éligibles à la TPT, l'action et la vigilance des activistes sont exigées.

VI. PRISE D'ACTION! MESSAGES CLÉS DE PLAIDOYER

La thérapie préventive de la TBCC sauve des vies. Il n'y a pas de doute que la TPT sauve des vies, prévient la maladie et évite la souffrance. Certaines de ces preuves avérées viennent de l'étude TEMPRANO, qui a évalué la TPI parmi les PVVIH en Côte d'Ivoire. Les participants recevant TPI ont eu une réduction de 37% de mortalité, indépendamment du fait qu'ils soient sous TARV avec ceux qui étaient sous TPI et TARV jouissant d'une plus grande protection contre une maladie sévère et la mort.²⁵ Beaucoup de millions de morts de TBC devraient être évité si la TPI avait été enregistrée à travers le monde quand l'OMS avait recommandé son utilisation programmatique en 2008.²⁶ Le schéma court de la TPT à base de Rifapentine pourrait avoir un plus grand potentiel de sauver des vies humaines. Les activistes devraient demander que la TPT soit donnée à toutes les personnes à risque de TBC et éveiller la conscience des gens sur la TPT dans les communautés affectées par TBC afin qu'elles exigent l'accès à la TPT comme leur droit.

Le prix de Rifapentine doit baisser! Le prix élevé de la Rifapentine mis par Sanofi est un obstacle majeur pour son utilisation à travers le monde dans un court terme. L'accès équitable et durable à la Rifapentine dépendra de la réduction substantielle du prix. Se basant sur le coût de fabrication de la Rifapentine, et supposant le volume suffisant des ventes, la 3PH pourrait coûter quelque chose comme 10\$ par malade (et ne devrait pas coûter plus de 15\$ par malade dans des volumes bas). Pour atteindre ce point de prix qui est plus à la portée, beaucoup de choses doivent se passer:

1. Les fournisseurs supplémentaires doivent entrer dans le marché. L'entrée attendue au marché d'au moins deux fabricants des génériques est un signe que le monopole de Sanofi sur la qualité assurée de Rifapentine se terminera. Tous les fournisseurs doivent fixer le prix de Rifapentine à la portée des programmes TBC.
2. Les volumes doivent monter et les acheteurs devront travailler ensemble pour mettre en commun et négocier au bas prix. Mettre en commun les besoins en achetant la Rifapentine par le truchement de Global Drug Facility(GDF) pourrait aider à consolider la demande et créer un marché dynamique positif, prévisible qui pourrait encourager le prix à tomber pendant que le volume augmente.
3. Les activistes devraient appuyer l'entrée des fabricants des génériques; pousser Sanofi et les compagnies des génériques à fixer un prix raisonnable pour le médicament; construire une demande communautaire pour la Rifapentine; encourager les gouvernements de mettre en commun la demande en achetant la Rifapentine par le biais de GDF.

TABLEAU: LA RIFAPENTINE SUR LE MARCHÉ ET DANS LE DÉVELOPPEMENT À UN STADE AVANCÉ

Quelles entreprises fabriquent de la Rifapentine?	Quels sont les produits à base de Rifapentine qu'ils fabriquent?	Combien coûte la Rifapentine ?	Où la Rifapentine est-elle enregistrée pour le traitement de l'infection tuberculeuse ?
Sanofi	RPT 150 mg comprimé	<p>Aux États-Unis :</p> <p>RPT 150 mg = Blister de 24 \$ / 24 comprimés</p> <p>-</p> <p>Cela équivaut à 72 \$ pour le RPT dans un cours complet de 3HP</p> <p>-</p> <p>Via le Global Drug Facility :</p> <p>RPT 150 mg = Blister de 15 \$ / 24 comprimés</p> <p>Cela équivaut à 45 \$ pour le RPT dans un cours complet de 3HP</p>	<p>A partir du 1er Mars, 2019, Sanofi a enregistré Rifapentine dans les États-Unis (2014), Taiwan (2017), Hong Kong (2017), les Philippines (2018), la Thaïlande (2018), l'Indonésie (2018), et l' Afrique du Sud (2018).</p> <p>Cela comprend 4 sur 30 haut - TB - pays à charge et 3 sur 30 haut - TB / VIH - pays du fardeau.</p> <p>En outre, Sanofi a déposé une demande d'enregistrement de Rifapentine en Inde.</p>
Sanofi	<p>Comprimé 3PH FDC dispersible dans l'eau pour enfants (100 mg INH, 100 mg RPT)</p> <p>Comprimé autonome RPT dispersible dans l'eau pour enfants (100 mg de RPT)</p>	En cours d'évaluation dans un essai clinique; pas encore sur le marché	N/A
Fournisseur générique 1	Tablette FDC 3HP (300 mg INH, 300 mg RPT)	Approbation du PQ de l'OMS et du Fonds mondial en attente (soumission du PQ de l'OMS en février 2019; accepté pour examen par le Fonds mondial en mars 2019)	N/A
Fournisseur générique 2	RPT 300 mg comprimé	En développement; Soumission de l'OMS au PQ prévue en 2019	N/A

ERP = Comité d'examen d'experts du Fonds mondial pour les produits pharmaceutiques; FDC = combinaison à dose fixe; INH = isoniazide; mg = milligramme; NA = non disponible ; PQ = préqualification de l'OMS; RPT = Rifapentine

Remarque:

1. La Rifapentine est également enregistrée au Chili, bien que ce produit ne soit pas fabriqué par Sanofi.
2. La Rifapentine est produite en Chine, même si e i s produit i s pas la qualité assurée.

La Rifapentine est un bien public mondial. Le prix élevé de la Rifapentine est indéfendable en considérant que les financements publics assurent la vaste majorité de la recherche sur le 3PH et le 1PH. Sanofi n'est pas l'innovateur original concernant la Rifapentine. Commercialisée par une seule firme pharmaceutique pendant plus de cinq décennies, la Rifapentine a eu beaucoup de propriétaires privés et surtout des bienfaiteurs publics.²⁷ Le public a le droit de bénéficier des investissements publics en science. Sanofi et les autres fabricants ont ainsi l'obligation de faire en sorte que la Rifapentine soit accessible à tous, d'une manière qui honore le statut des médicaments comme un bien mondial développé premièrement grâce aux ressources publiques. Les activistes devraient tenir Sanofi et les fabricants des génériques responsables pour fixer le prix abordable de la Rifapentine en enregistrer le médicament dans le monde entier.

L'approvisionnement de la TPT doit toujours se baser sur le respect des droits humains et des personnes. Prendre la TPT(ou non) doit toujours être un choix individuel fait avec beaucoup d'informations et sans contrainte. Par définition, les personnes avec la TBC infection ne sont pas malades, et par conséquent ne présentent aucun risque aux autres. Le risque que l'infection TBC progresse vers TBC maladie est plus élevé pour quelques groupes tels que les PVVIH, les plus jeunes enfants et les personnes qui viennent juste de contracter l'infection. En général, seulement 5-10% des personnes avec infection TBC vont développer une TBC maladie à un certain moment de leur vie. Le traitement amène toujours le risque d'effets secondaires, ainsi, comprendre le risque individuel/ le bénéfice de commencer la prise de la TPT est nécessaire pour prendre une décision éclairée. Les orientations éthiques de l'OMS sur la tuberculose indiquent clairement que prendre la TPT ne devrait jamais être obligatoire.²⁸ Les activistes devraient éveiller la conscience des gens sur la TPT à base de la Rifapentine, et partager les connaissances sur comment prévenir la TBC dans les communautés et s'assurer que l'effort sur la prévention contre la TBC est basée sur le respect des droits humains et de la prise de décision individuelle.

VII. VAINCRE LA RÉSISTANCE POUR METTRE EN ŒUVRE LA TPT

Les activistes entendront beaucoup d'excuses pour non mise en œuvre de la TPT. Quelques excuses habituelles pour ne pas implémenter la TPT sont mentionnées ci-dessous, ensemble avec l'évidence et les arguments que les activistes utiliser pour les vaincre.

EXCUSE: il n'y a pas un bon test pour l'infection TBC ou pour prédire qui va progresser de l'infection TBC vers la TBC maladie , ainsi nous ne savons pas qui traiter avec la TPT.

RÉPONSE: les directives de l'OMS n'exigent pas un test pour détecter l'infection TBC avant d'initier la TPT chez les PVVIH ou les enfants contacts de moins de 5 ans dans le ménage.²⁹ Ces deux groupes font face un risque beaucoup plus élevé de la TBC, l'évaluation risques/bénéfices est en faveur de la TPT, même sans dépistage de la TBC infection. Il est vrai que les tests de dépistage actuel de la TBC infection sont imparfaits et chers et s'accompagnent de beaucoup de mises en garde dont la plus grande est qu'ils (tests) ne mesurent pas l'infection ou le risque de la progression vers la TBC maladie. Néanmoins le test ne devra pas être une barrière à l'offre de la TPT aux PVVIH et aux jeunes enfants. Pour d'autres groupes, un test pour infection offre deux options importantes:

1. Le résultat d'un test peut aider les individus à décider s'ils doivent prendre la TPT;
2. Un test positif peut aider le clinicien à identifier les gens qui sont plus susceptibles de bénéficier de la TPT (Généralement ceux avec test positif bénéficient plus de la TPT que ceux avec test négatif). La TBC maladie doit toujours être exclue avant de commencer la TPT chez tout le monde sans tenir compte de leur statut VIH ni de âge.

EXCUSE: La prise de la TPT entraîne le développement de la résistance des médicaments antituberculeux.

RÉPONSE: il n'y a pas de preuve que la TPT entraîne le développement de la résistance aux médicaments antituberculeux. Une revue de 6 essais cliniques de régime TPT à base des rifamycines (3PH, 3RH) a démontré qu'il y avait pas une augmentation statistiquement significative de risque de

résistance à la rifamycine chez les individus sous ce régime comparativement aux individus sous TPT sans rifamycine ou placebo.³⁰ De même une revue des 13 études sur la TPI publiées depuis 1951 n'a pas trouvé une augmentation significative du risque de résistance de la TBC à l'isoniazide chez les individus recevant la TPI vs placebo.³¹ Une vaste majorité de TBC pharmaco-résistante est consécutive au traitement inadéquat de la TBC maladie.

Au lieu de refuser la TPT par crainte d'une tuberculose pharmaco résistante, les programmes de lutte contre la tuberculose devraient: 1) veiller à ce que toutes les personnes qui commencent la TPT soient d'abord examinées pour la tuberculose active; 2) promouvoir l'achèvement du traitement en proposant des options de TPT de courte durée telles que 3PH; et 3) diagnostiquer et traiter toutes les personnes atteintes de tuberculose pharmaco-résistante pour enrayer sa propagation.

EXCUSE: Les programmes de lutte contre la TBC sont focalisés sur le traitement de la TBC maladie. TPT va détourner l'attention et les ressources du traitement de TBC maladie

RÉPONSE: le traitement contre la prévention est un conflit ancien, fatigué et un faux débat. Nous devons abandonner l'hostilité des idées préconçues selon lesquelles les programmes de lutte contre la TBC ne peuvent faire seulement qu'une chose à la fois. Ce piège ou cette mentalité piège les communautés touchées par la tuberculose dans une fausse économie ou des solutions partielles. Priver les gens des interventions comme la TPT qui ont démontré leurs preuves par rapport à la réduction de la souffrance est une violation des droits de santé des individus et au progrès de la science.

Quand on considère les différentes interventions de la TBC, nous devons adopter les deux (traitement et prévention)/et l'état d'esprit. Aujourd'hui, les programmes de lutte contre la TBC doivent faire plus que de diagnostiquer et traiter la maladie active. Les programmes de TBC devraient rechercher activement la TBC dans la communauté (Recherche active des cas), faire l'investigation des contacts après avoir le diagnostiqué quelqu'un avec TBC, offrir la TPT aux contacts des personnes atteintes de la TBCC, et appuyer celles qui prennent la TPT pour terminer le traitement.

Un programme de lutte contre la TBC qui se focalise seulement sur le diagnostic et le traitement de la TBC maladie est en train d'accomplir seulement une partie des droits humains et les responsabilités de la santé publique. Désirez-vous plus d'information sur la Rifapentine ou la thérapie préventive de la TBC? Ecrivez à l'adresse e-mail ci-après: communication@traitementactiongroup.org

REFERENCES

1. Sterling T, Villarino M, Borisov A, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011; 365(23):2155–66. doi: 10.1056/NEJMoa1104875.
2. Sterling T, Scott N, Miro J, et al. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid for treatment of *M. tuberculosis* infection in HIV co-infected persons. *AIDS*. 2016;30(10):1607–15. doi: 10.1097/QAD.0000000000001098.
3. Villarino M, Scott N, Weis S, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):247–55. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3158.
4. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *New Engl J Med*. 2019;380(11):1001–11. doi: 10.1056/NEJMoa1806808.
5. Sandul A, Nwana N, Holcombe M, et al. High rate of treatment completion in program settings with 12-dose weekly isoniazid and rifapentine (3HP) for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Infect Dis*. 2017;65(7):1085–93. doi: 10.1093/cid/cix505.
6. Sun H, Huang Y, Huang W, et al. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter randomized controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis (Edinb)*. 2018;111:121–6. doi: 10.1016/j.tube.2018.05.013.
7. Njie G, Bamrah S, Woodrutt R, et al. Isoniazid-rifapentine for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2018;55(2):244–52. doi: 10.1016/j.amepre.2018.04.030.
8. Swindells S, et al. One month of rifapentine/isoniazid to prevent TB.
9. Njie G, et al. Isoniazid-rifapentine for latent tuberculosis infection.
10. Zenner D, Beer N, Harris R, et al. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167(4):248–55. doi: 10.7326/M17-0609.
11. See, for example, National TB Controllers Association. NTCA provider guidance: using the isoniazid/rifapentine regimen to treatment latent tuberculosis infection. November 2018. <http://www.tbcontrollers.org/resources/3hp>.
12. For more information on rifapentine-associated hypersensitivity, see, Sterling T, Moro R, Borisov A, et al. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT Tuberculosis study. *Clin Infect Dis*. 2015;5(61):527–35. doi: 10.1093/cid/civ323.
13. Ibid.
14. Ibid.
15. Frick M. The TB prevention pipeline. New York: Treatment Action Group; 2018. www.pipelinerreport.org.
16. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, et al. Randomized trial of isoniazid preventive therapy during or after pregnancy (Abstract 142LB). Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2018 March 4–7; Boston, MA. <http://www.croiconference.org/sessions/randomized-trial-safety-isoniazid-preventive-therapy-during-or-after-pregnancy>.
17. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers [Internet]. 2019 March 11. <https://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/treatment.htm>.
18. Borisov A, Morris S, Gibril N, et al. Update of recommendations for use of once-weekly isoniazid-rifapentine to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(25):723–6. doi: 10.15585/mmwr.mm6725a5.
19. Ahmed A, Lutchman G, Kwo P. Drug-drug interactions in hepatitis C virus treatment: do they really matter? *Clin Liv Dis*. 2017;10(5):111–5. doi: 10.1002/cld.668.
20. Friedland G. Infectious disease co-morbidities adversely affecting substance users with HIV: hepatitis C and tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(01):S37–42. doi: 10.1079/QAL.0b013e3181f9c0b6.
21. McCance-Katz E, Moody D, Prathikanti S, Friedland G, Rainey P. Rifampin, but not rifabutin, may produce opiate withdrawal in buprenorphine-maintained patients. *Drug Alcohol Depend*. 2011;118(2):326–34. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.04.013.
22. Deiss R, Rodwell T, Garfein R. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):72–82. doi: 10.1086/594126.
23. Frick M. TB prevention pipeline report.
24. See World Health Organization. Essential medicines and health productions: prequalification of medicines—FPPs under assessment. <https://extranet.who.int/prequal/content/dossier-status> (cited 2019 March 18).
25. Badje A, Moh R, Gaillard D, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1080–9. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30372-8.
26. Chaisson R, Golub J. Preventing tuberculosis in people with HIV—no more excuses. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1048–9. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30390-X.
27. Frick M. TB prevention pipeline report.
28. World Health Organization. Ethics guidance for the implementation of the end TB strategy. Geneva: World Health Organization; 2017. <https://www.who.int/tb/publications/2017/ethics-guidance/en/>.
29. World Health Organization. Latent TB infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>.
30. den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1065–71. doi: 10.5588/ijtld.15.0908.
31. Balcells M, Thomas S, Godfrey-Faussett P, Grant A. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(5):744–51. doi: 10.3201/eid1205.050681.



Treatment Action Group

www.treatmentactiongroup.org

90 Broad Street, Suite 2503 New York, NY 10004

Tel 212.253.7922, Fax 212.253.7923

tag@treatmentactiongroup.org