

L'ASAQ, UNE AVANCÉE DANS LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME

J.-R. KIECHEL, B. PÉCOUL

- Travail du DNDi (*Drugs for Neglected Diseases initiative*) (J.-R.K., Project Manager du projet FACT (*fixed-dose artesunate combination therapy*); B.P., Docteur, directeur exécutif du DNDi), 1 place St Gervais, 1201 Genève, Suisse • Fax : +41 22 906 92 31.
- E-mail : cbridel@dndi.org

Med Trop 2007; **67** : 109-110

Le 1^{er} mars 2007, la fondation DNDi (*Drugs for Neglected Diseases initiative*) en partenariat avec sanofi-aventis, le quatrième groupe pharmaceutique mondial, ont lancé un nouveau médicament antipaludique. Ce médicament est une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (ACT) à doses fixes associant l'artésunate avec l'amodiaquine. Son nom est «ASAQ». Son utilisation est destinée principalement à l'Afrique sub-saharienne.

Ce nouveau médicament, conçu pour répondre aux besoins des patients, est un produit bien toléré, simple à utiliser, accessible et de qualité. Le fait que son prix soit d'emblée abordable et qu'il ne soit pas protégé par des brevets a éliminé un obstacle significatif à la diffusion d'ASAQ, et devrait servir d'exemple pour le développement futur de médicaments contre les maladies tropicales négligées touchant principalement des populations pauvres.

Dès 1998, le Programme Spécial de Recherche et de Formation concernant les Maladies Tropicales OMS/ TDR avait étudié quelles associations de médicaments antipaludiques seraient susceptibles de prévenir ou retarder l'apparition de résistances aux traitements existants. L'analyse des données avait montré que l'association artésunate (AS) et amodiaquine (AQ) serait une bonne option thérapeutique dans de nombreux pays Africains. En 2001, l'OMS recommandait l'utilisation de quatre associations à base d'artémisinine (ACT), dont celle associant AS et AQ (1). À ce jour, sur les 41 pays d'Afrique sub-saharienne ayant adopté les ACT comme protocoles antipaludiques, 20 ont choisi l'association AS et AQ.

En 2001, il n'existait pas de co-formulation associant AS et AQ dans un même comprimé. D'autre part, aucun groupe privé ou public n'était désireux d'en assurer le développement. Pour répondre à cette demande, le projet FACT (*Fixed-Dose Artesunate Combination Therapy*) a débuté en 2002, initialement sous l'égide de Médecins Sans Frontières puis sous la responsabilité de DNDi dès sa création en 2003, en coordination avec TDR. L'objectif du projet FACT était de développer deux associations à doses fixes (Artesunate/Méfloquine et en particulier AS et AQ) afin d'obtenir les autorisations de mise sur le marché (AMM). Cette dernière association permettrait d'améliorer l'observance thérapeutique, et serait proposée dans tous les pays où la résistance à l'amodiaquine est faible (principalement en Afrique, mais aussi dans quelques pays asiatiques, comme l'Inde et l'Indonésie).

DNDi a dirigé, avec un groupe d'experts internationaux (le Comité FACT), le travail de développement avec de

nombreux partenaires publics et privés dont les principales étapes ont été : le développement pharmaceutique assuré par Tropival appartenant à l'Université de Bordeaux II et travaillant en association avec une start-up de la région de Bordeaux, Ellipse Pharma, qui a été la première à mettre au point une formulation stable composée des deux principes actifs; une étude clinique pivot de phase III réalisée au Burkina Faso sous la conduite d'une équipe du Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme; et enfin, le développement industriel et l'obtention des autorisations de mise sur le marché assurés par sanofi-aventis.

Le dossier clinique a été construit sur la base d'une étude clinique multicentrique réalisée par TDR dans trois pays africains avec l'association libre de AS et de AQ qui a démontré l'efficacité de la combinaison thérapeutique (2). De plus, une étude de phase I chez le sujet sain indiquait l'absence d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative des deux principes actifs associés (3). Deux études nouvelles avec l'association à doses fixes ASAQ ont été mises en œuvre afin de compléter le dossier destiné à l'obtention des AMM. Une étude chez le sujet sain conduite par l'Université Sains en Malaisie a démontré un profil biopharmaceutique comparable entre la nouvelle formulation à dose fixe et l'association des produits séparés (3). Enfin, au cours de l'étude clinique pivot de phase III du Burkina Faso, l'association à doses fixes a été étudiée comparativement à l'association AS+AQ libre chez 750 enfants âgés de 6 à 59 mois affectés par un paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*. L'efficacité mesurée par la clairance parasitaire à J 28 après correction par PCR, ne montrait aucune différence significative entre les deux présentations, quelque soit la méthode d'analyse retenue. L'étude a montré des taux de guérison de 95,7% pour l'association fixe et de 96% pour l'association libre. L'incidence des événements indésirables était conforme aux valeurs attendues pour de jeunes patients impaludés dans les deux groupes (4).

Par ailleurs la qualité des principes actifs entrant dans la composition de l'association fixe, la qualité du produit lui-même et de sa fabrication ainsi que celle de son dossier ont été une priorité constante des partenaires du projet FACT ainsi que celle du partenaire industriel.

Depuis décembre 2004, DNDi et sanofi-aventis ont travaillé en étroite collaboration pour le développement industriel du produit et la mise au point d'un dossier pré-clinique et clinique de qualité afin d'accélérer la mise à disposition du nouveau traitement auprès des patients. Le médi-

cament a obtenu une AMM le 1^{er} février 2007 au Maroc, pays où il est fabriqué. A ce jour, douze pays africains ont octroyé une AMM, et la procédure d'autorisation est en cours dans d'autres pays où le paludisme est endémique. Le choix des pays prioritaires a reposé sur les recommandations d'utilisation de l'association AS + AQ par les programmes nationaux de lutte contre le paludisme. En février 2007, sanofi-aventis a également soumis un dossier complet à l'OMS dans le cadre de la procédure de pré-qualification.

En Afrique où le paludisme capte 25 % des revenus des ménages et tue un enfant toutes les 30 secondes, l'accès aux ACT reste très limité en particulier en raison de la complexité des régimes actuels (nombreux comprimés en doses séparées et absence de dosage pédiatrique), des coûts élevés des nouveaux traitements, et des problèmes de logistique. ASAQ offre une formulation adaptée pour tous les groupes d'âge avec trois dosages pédiatriques (y compris pour les nourrissons, ce qui est une première pour les ACT). La posologie est simple, avec un seul comprimé à prendre une fois par jour pendant trois jours pour les enfants de moins de 13 ans, et deux comprimés à prendre une fois par jour pour les adolescents et les adultes.

Le traitement complet coûte moins de 0,50 dollar US pour les enfants de moins de 6 ans, et moins de 1 dollar US pour les enfants plus âgés et les adultes. ASAQ sera proposé à un prix coûtant aux structures publiques dans les pays endémiques, aux institutions internationales, aux ONG, et aux pharmacies adhérant aux programmes d'accès aux antipaludiques de sanofi-aventis. Basée sur l'expérience acquise dans le secteur public et par les ONG, la taille des blisters et

des boîtes a été optimisée pour occuper le moins d'espace possible et réduire ainsi les coûts de transport, de stockage et de livraison.

En créant un partenariat de type nouveau associant des institutions publiques, des sociétés de service privées et une grande entreprise pharmaceutique, DNDi a pu mettre à disposition un nouveau médicament antipaludique non breveté de qualité. L'absence de brevet offre la possibilité de transfert de technologie vers d'autres producteurs, afin de permettre la mise à disposition des produits de qualité en quantité suffisantes pour répondre à l'immensité des besoins. L'accessibilité des ACTs à grande échelle est une condition nécessaire pour améliorer l'efficacité du contrôle du paludisme dans les pays endémiques ■

POUR EN SAVOIR PLUS

- 1 - Directives pour le traitement du paludisme. Organisation Mondiale de la Santé. 2006.
- 2 - TAYLOR WR, RIGAL J, OLLIARO PL - Drug resistant falciparum malaria and the use of artesunate-based combinations: focus on clinical trials sponsored by TDR. *J Vector Borne Dis* 2003 ; **40** : 65-72.
- 3 - RAMANATHAN S, MANSOR SM, NAVARATNAM V - Pharmacokinetics of artesunate derivatives - studies in healthy volunteers with new fixed-dose combinations. *Int J Infectious Diseases* 2006; **10 Suppl 1**: S218-S9.
- 4 - SIRIMA SB - A comparative clinical assessment of fixed-dose artesunate-amodiaquine (AS/AQ) versus loose formulation of artesunate-amodiaquine (AS+AQ). Présenté à Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene; Novembre 16, 2006; Atlanta, USA.