



HAL
open science

Amélioration de l'accès au marché de Sirturo[®], médicament pour la tuberculose multi-résistante, en Inde et en Chine

Julia Borgel

► **To cite this version:**

Julia Borgel. Amélioration de l'accès au marché de Sirturo[®], médicament pour la tuberculose multi-résistante, en Inde et en Chine. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-01981896

HAL Id: dumas-01981896

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01981896v1>

Submitted on 15 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le Vendredi 11 Janvier 2019

PAR

M^{elle} Julia BORGEL

Née le 25/03/1993 à Cannes

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**AMÉLIORATION DE L'ACCÈS AU MARCHÉ DE
SIRTURO[®], MÉDICAMENT POUR LA TUBERCULOSE
MULTI-RÉSISTANTE, EN INDE ET EN CHINE**

JURY :

Président : Mme Frédérique GRIMALDI

Directeur de thèse : Mr Marc Pascal LAMBERT

Membre : Mme Odile FOURNEL

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le Vendredi 11 Janvier 2019

PAR

M^{elle} Julia BORGEL

Née le 25/03/1993 à Cannes

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**AMÉLIORATION DE L'ACCÈS AU MARCHÉ DE
SIRTURO[®], MÉDICAMENT POUR LA TUBERCULOSE
MULTI-RÉSISTANTE, EN INDE ET EN CHINE**

JURY :

Président : Mme Frédérique GRIMALDI

Directeur de thèse : Mr Marc Pascal LAMBERT

Membre : Mme Odile FOURNEL

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER Mme Fanny MATHIAS
---	---

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION
AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS. »

Remerciements

Tout d'abord je remercie Mr. Marc LAMBERT pour m'avoir fait découvrir le secteur de l'économie de la santé lors de ses cours à la faculté de pharmacie de Marseille. Je le remercie d'avoir accepté avec tant d'enthousiasme d'être mon directeur de thèse. Merci pour votre disponibilité et vos nombreux conseils.

Je remercie également Mme Frédérique GRIMALDI de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de soutenance de thèse.

Je remercie également Mme Odile FOURNEL d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse et pour sa lecture attentive de ma thèse.

Je tiens à remercier tout particulièrement Mr. Laurent METZ, Global HEMA Leader, pour l'opportunité de stage chez Johnson & Johnson. Je le remercie de m'avoir fait confiance pour ce projet sur la tuberculose multi-résistante qui m'a tant passionnée. Je le remercie également pour son aide et son soutien quant à la réalisation de cette thèse.

Je tiens à remercier aussi tous les membres de l'équipe HEMA de Johnson & Johnson à Singapour, Anh BOURCET, Anne ROSSI, Stéphanie LEE, Ivy YIN, Akie SENO avec qui j'ai eu la chance de pouvoir travailler, pour leurs conseils et leurs disponibilités.

Mes plus profonds remerciements vont à mes parents. Je les remercie pour leur soutien sans faille tout au long de mon parcours scolaire et universitaire, ils ont toujours su m'aider, m'encourager et me soutenir. Je les remercie également pour leur amour et toutes les valeurs qu'ils m'ont transmises. Ils ont su me donner toutes les chances pour réussir. Je vous aime.

Papa, tu m'as donné mon premier cours de cardiologie il y a plus de quinze ans maintenant ; je te remercie de m'avoir transmis ta passion pour le domaine de la santé. Quelle coïncidence que tu prennes ta retraite lorsque je deviens docteur à mon tour. Je suis heureuse et très fière aujourd'hui de prendre ta relève. Je te souhaite une bonne retraite bien méritée.

Maman tu as toujours été sans aucun doute ma plus grande supportrice, je te remercie d'avoir cru en moi. Je te remercie également d'avoir toujours été là pour m'aider, que ce soit le jour ou la nuit et même avec plus de 10 500 km nous séparant.

Je remercie aussi ma sœur Sophie, et mon frère Thierry, pour leur amour et m'avoir toujours montré le bon exemple.

Ma sœur, je te remercie pour avoir toujours été une oreille attentive, de m'avoir toujours poussée à sortir de ma zone de confort et à voyager.

Mon frère, je te remercie d'avoir toujours pris le temps pour m'aider et pour avoir participé activement à la réussite de mon parcours universitaire.

Je remercie également tous les autres membres de ma famille pour leur amour et leur soutien : mes nièces Charlotte et Pauline, mes neveux Elon et Oury, mes cousins, mes cousines, mes oncles et mes tantes.

Je remercie enfin tous mes amis de la faculté de pharmacie avec qui j'ai eu le plaisir de partager ces années. Sans vous ces années n'auraient pas été aussi agréables. J'ai une pensée particulière pour les copines avec qui j'ai passé de nombreuses nuits blanches à réviser pour les partiels : Melissa, Héloïse, Jessie, Sam, Anaïs et Kelly.

Pour finir je remercie tout particulièrement ma binôme Valentine pour nos heures passées ensemble à réviser, à imaginer l'avenir, à se remettre en question, et à fêter nos victoires. Désormais nous ne serons plus binôme pour les études, mais je suis sûre que nous aurons encore beaucoup de victoires à fêter ensemble.

Table des matières

Glossaire	14
Résumé.....	16
Abstract.....	17
Introduction.....	18
I. L'accès au marché des médicaments	20
A. Définition	20
B. L'importance de la valeur du produit	21
C. Les différentes parties prenantes	23
1. Les principales parties prenantes en Inde	25
2. Les principales parties prenantes en Chine	26
D. Les méthodes d'évaluation économique	28
1. Le coût des ressources.....	29
2. Les conséquences cliniques	30
3. Les différentes évaluations.....	32
4. Les résultats des évaluations	35
II. La tuberculose, la tuberculose multi-résistante et leurs traitements	38
A. Histoire de la tuberculose	38
B. Définition de la pathologie.....	40
C. Epidémiologie	43
D. Les stratégies thérapeutiques.....	46
E. Les antituberculeux.....	51
1. Les principaux antituberculeux	51
2. Les antituberculeux de 2 nd e intention	52
3. Présentation de Sirturo® (Bédaquiline)	55

III. La proposition de valeur de Sirturo®	62
A. Le fardeau clinique et économique actuel.....	62
1. Situation actuelle en Inde	62
a) La TB et la TB-MR, des priorités de santé publique	62
b) L'impact économique de la pathologie.....	63
2. Situation actuelle en Chine	65
a) La TB et la TB-MR, des priorités de santé publique	65
b) L'impact économique de la pathologie.....	67
B. La valeur clinique de Sirturo®	69
C. La valeur économique de Sirturo®	72
IV. Les stratégies d'amélioration de l'accès au marché de Sirturo® en Inde et en Chine	76
A. Analyse SWOT.....	76
1. Diagnostic interne : Forces et Faiblesses	77
2. Diagnostic externe : Opportunités et Menaces.....	78
B. Les différentes stratégies.....	79
1. S'engager pour l'évolution des politiques et des recommandations.....	80
2. Aider à la prise de conscience de la menace de la TB multirésistante et permettre la connaissance des diagnostics et de Sirturo®	81
3. Renforcer la confiance dans l'utilisation de Sirturo®	83
4. Améliorer l'accessibilité physique et financière à Sirturo®	85
Conclusion	87
Bibliographie.....	89
Table des illustrations	95
Annexes.....	98
Serment de Galien.....	105

Glossaire

BCG	Bacille bilié de Calmette et Guérin
CBA	Cost-Benefit Analysis
CCA	Cost-Consequences Analysis
CDC	China Center for Disease control and prevention
CEA	Cost-Effectiveness Analysis
CFDA	China Food and Drug Administration
CHE	Catastrophic Health Expenditure
CMA	Cost-Minimization Analysis
CUA	Cost-Utility Analysis
DALY	Disability Adjusted Life Year
DCGI	Drug Controller General of India
DOTS	Directly Observed Treatment, Short Course
EMA	Agence Européenne des Médicaments
FDA	Food and Drug Administration
GDF	Global Drug Facility
HTA	Health technology assessment
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IDA	International Dispensary Association
IM	Intra-Musculaire
IV	Intra-Veineux
KOLs	Key Opinion Leaders
LYG	Life Year Gained
LYS	Life Year Saved
MoHRSS	Medical Insurance Division of the Ministry of Human Resources and Social Security
MR	Multi-Résistante
NCMS	New Cooperative Medical Scheme
NDRC	Commission Nationale du Développement et de la Réforme
NDIP	New Drug Introduction & Protection Program

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPPA	National Pharmaceutical Pricing Authority
NRDL	Liste Nationale des Médicaments Remboursables
NTP	National Tuberculosis control Program
OMS	Organisation mondiale de la sante
OOP	Out of Pocket
PPD	Pharmaceutical Pricing Division
PIB	Produit Intérieur Brut
QALY	Quality adjusted life year
RNTCP	Revised National Tuberculosis Control Program
RR	Rifampicine-Résistante
TB	Tuberculose
UE	Union Européenne
UEBMI	Urban Employee Basic Medical Insurance
UR	Ultra-Résistant
URBMI	Urban Resident Basic Medical Insurance
USAID	United States Agency for International Development
RWE	Real World Evidence
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
YLD	Years Lived with Disability
YLL	Years of Life Lost

Résumé

La tuberculose est une maladie infectieuse touchant près d'un quart de la population mondiale de manière latente. La forme active de la pathologie peut être mortelle si elle n'est pas traitée correctement, elle est ainsi l'une des dix principales causes de décès au monde. La tuberculose résistante est une forme très grave de la tuberculose car les antibiotiques de première intention sont inefficaces. D'autres antituberculeux sont alors prescrits, le taux de succès de la stratégie thérapeutique pour la tuberculose résistante est de 55% dans le monde. C'est une crise de santé publique. En 2017, 558 000 personnes ont développé une tuberculose résistante, les deux pays les plus touchés sont l'Inde et la Chine avec 135 000 et 73 000 cas respectivement. Cette pathologie représente un véritable fardeau économique et clinique pour les patients dans ces deux pays en voie de développement.

En fin d'année 2018, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) va modifier la stratégie thérapeutique recommandée pour le traitement de la tuberculose résistante. En effet le nouvel antituberculeux Sirturo® (Bédaquiline), autorisé en 2012 aux États-Unis, a permis des améliorations cliniques significatives, et un meilleur taux de succès (76% dans une étude menée en 2017). Ce médicament sera ainsi recommandé par l'OMS en première ligne de traitement.

À ce jour, seuls 24 659 patients ont pu être traités par Sirturo®, et 68% d'entre eux sont en Afrique du Sud, seul pays où les lignes directrices ont déjà changé en faveur de son utilisation. Cette thèse a pour but de recommander des stratégies d'accès au marché pour améliorer l'accès de Sirturo® en Inde et en Chine. La proposition de valeur (comprenant la valeur clinique et économique) du médicament sera étudiée à l'aide d'une revue de littérature approfondie. Une analyse interne et externe de la situation permettra de déterminer quatre impératifs stratégiques : l'évolution des politiques locales, la prise de conscience générale de la gravité de la situation, le renforcement de la confiance des différentes parties prenantes en Sirturo®, et la simplification de l'accès physique et financier au médicament.

Mots-clés : Tuberculose - Bédaquiline - Sirturo® - Proposition de valeur - Analyse Coût-Efficacité - Evaluation économique - Parties prenantes - Accès au marché - Inde - Chine.

Abstract

Tuberculosis is an infectious disease affecting nearly a quarter of the world's population. The active form of the disease can be fatal if it is not treated properly, rendering tuberculosis one of the top ten causes of death in the world. Resistant tuberculosis is a very serious form of tuberculosis because first-line antibiotics are ineffective. Therefore, other anti-tuberculosis drugs are prescribed. The success rate of the regimen for resistant tuberculosis is 55% globally. It is a public health crisis. In 2017, 558,000 people developed resistant tuberculosis, the two most affected countries being India and China with 135,000 and 73,000 cases respectively. This pathology represents a real economic and clinical burden for patients in these two developing countries.

At the end of 2018, the World Health Organization (WHO) will modify the recommended treatment strategy for resistant tuberculosis. Indeed, the new anti-tuberculosis drug Sirturo® (Bedaquiline), authorised in 2012 in the United States, has led to significant clinical improvements and a better success rate (76% in a study conducted in 2017). This medicine will be recommended by the WHO as the first line of treatment.

To date, only 24,659 patients have been treated with Sirturo®, and 68% of them are in South Africa, the only country where guidelines have already changed in favour of its use. This thesis aims to recommend market access strategies to improve the access to Sirturo® in India and China. The value proposition (the clinical and economic value) of the drug will be studied using a thorough literature review. Through an internal and external analysis of the situation, four strategic imperatives will be determined: the evolution of local policies, the general awareness of the severity of the situation, the enhancement of stakeholders' confidence in Sirturo®, and the simplification of the physical and financial access pathway to the drug.

Key-words: Tuberculosis - Bedaquiline - Sirturo® - Value Proposition - Cost-effectiveness analyses - Economic evaluation - Stakeholders - Market Access - India - China.

Introduction

La tuberculose (TB) est une maladie touchant près d'un quart de la population de manière latente. C'est une maladie infectieuse, due à un bacille nommée « bacille de Koch », transmise par voie aérienne. Le plus souvent cette bactérie atteint les poumons et provoque la TB pulmonaire ; la TB peut aussi toucher d'autres organes, on parle alors de TB extra-pulmonaire. La TB fait partie des 10 maladies les plus meurtrières du monde, et est la première cause de décès dû à un agent infectieux. En 2017 la TB a provoqué 1,3 million de décès dans le monde dépassant ainsi le nombre de décès causés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et le Sida (OMS, 2018a).

L'objectif fixé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est d'éliminer la TB au niveau mondial d'ici 2030. Au cours de ces dernières années de nombreuses initiatives ont été mises en place dans l'objectif de mettre un terme définitif à cette pathologie (OMS, 2018b). Ainsi 54 millions de vies ont pu être sauvées depuis l'an 2000 grâce aux efforts mondiaux, la TB reste cependant la maladie infectieuse provoquant le plus de décès. La lutte contre la TB témoigne d'un intérêt politique grandissant retrouvé lors de la réunion de haut niveau de l'assemblée générale des Nations unies qui a été pour la première fois consacrée à la lutte contre la TB le 26 septembre 2018. Cette dynamique actuelle complétée par la prise de conscience collective se traduit par un engagement des chefs d'Etats et des ministres dans près de 120 pays pour combattre la TB. De plus l'OMS, le Partenariat Halte à la TBⁱ et le Fonds mondialⁱⁱ ont lancé une initiative conjointe créée en 2018 *Find. Treat. All. #EndTB* (OMS, 2018c). Elle a pour but d'intensifier la lutte contre la TB avec un accès universel à la prévention et aux soins de la TB.

***« Il est inacceptable que des millions de personnes meurent
et qu'un plus grand nombre encore souffrent quotidiennement
de cette maladie que l'on peut éviter et guérir »***

Dr Tereza Kasaeva, Directrice du Programme mondial OMS de lutte contre la TB (OMS, 2018c).

ⁱ Le partenariat Halte à la TB a été créé en 2001, il comprend plus de 1500 partenaires ayant pour objectif de mettre fin à la TB dans le monde.

ⁱⁱ Le fonds mondial est une fondation à but non lucratif qui vise à accélérer la fin des épidémies de sida, de tuberculose et de paludisme.

Les principales difficultés de l'éradication de cette pathologie sont liées à l'apparition des formes de résistance aux traitements de première intention, à la sous notification et au sous diagnostic des cas de TB, et à l'accès aux soins et aux moyens de prévention inégal en fonction des pays. En 2017, 6,4 millions de cas de TB ont été officiellement notifiés parmi les 10 millions de personnes touchées par la TB, cette situation est surtout retrouvée en Inde et en Indonésie. Augmenter le financement de la prévention et des traitements de la TB est aussi un impératif ; en effet dans les pays à revenus faibles ou modérés les investissements étaient inférieurs de 3,5 milliards US\$ par rapport au réel besoin en 2018.

La forme multirésistante de la TB (TB-MR) est un enjeu de santé publique. Il s'agit d'une version de la pathologie pour laquelle au moins deux des antituberculeux les plus puissants deviennent inefficaces. D'après les estimations de l'OMS en 2016, il y a près de 558 000 personnes qui ont développé une TB résistante dans le monde dont 82% de cas de TB-MR. La TB-MR est plus difficile à traiter que la TB classique car les solutions thérapeutiques sont limitées, pas toujours disponibles en fonction des pays, et plus coûteuses. Une mauvaise utilisation des antimicrobiens peut provoquer de nouvelles pharmacorésistances, on parle alors de TB ultrarésistante (TB-UR). Cette forme a été estimée à 6,2% des cas de TB-MR. Actuellement seulement 55% des patients touchés par la TB-MR et 34% de ceux touchés par la TB-UR sont traités avec succès. La recherche de nouveaux tests diagnostiques de pharmacorésistances, et de nouvelles stratégies thérapeutiques plus efficaces est ainsi une priorité de santé publique.

La TB-MR infecte et tue des milliers de personnes chaque année, et près de la moitié des cas se trouvent dans seulement trois pays : l'Inde, la Chine et la Fédération de Russie. Cette pathologie est ainsi associée en particulier à la pauvreté, à la dénutrition, et à de mauvaises conditions de vie (Bhargava et al., 2013). Ce constat illustre l'inégalité sociale face à la santé.

Cette thèse aura pour but de rechercher les axes d'amélioration de la stratégie de l'accès aux patients d'un nouvel antituberculeux, Sirturo[®], dans les deux pays les plus touchés par la TB-MR : l'Inde et la Chine. Dans un premier temps, nous rappellerons les points-clés de l'accès au marché d'un médicament. Nous définirons ensuite la pathologie et les différentes stratégies thérapeutiques existantes. Nous présenterons ensuite la valeur ajoutée de Sirturo[®] pour combattre le fardeau clinique et économique de la pathologie. Enfin nous évoquerons les différentes stratégies possibles pour permettre et améliorer l'accès au marché de ce médicament.

I. L'accès au marché des médicaments

A. Définition

L'accès au marché d'un produit pharmaceutique correspond au processus qui garantit aux patients d'accéder rapidement et de manière maintenue aux médicaments ou autres produits de santé dont ils ont besoin, et à un juste prix (Wight, 2012). Au cours des dernières années, l'accès au marché dans le milieu pharmaceutique a rencontré beaucoup d'intérêt.

Traditionnellement la recherche, le développement et le marketing étaient les secteurs clés du succès commercial d'un produit pharmaceutique. L'accès au marché impliquait alors des discussions entre médecins, pharmaciens et organismes de réglementation pour définir la tarification et le remboursement des produits. Aujourd'hui ce concept est en pleine mutation, il est devenu pluridisciplinaire. Il comprend des activités réglementaires et publiques pour anticiper les changements politiques, des affaires économiques pour optimiser l'évaluation des produits, un pôle développement des affaires pour la recherche de partenaires, et de la stratégie de communication auprès des leaders d'opinions par exemple.

La transition de ce secteur est principalement due aux réformes de santé promulguées par les gouvernements du monde entier pour contenir leurs dépenses de santé (Kumar et al., 2014). En effet depuis les années 1960, de nombreux nouveaux traitements ont été développés notamment grâce aux nouvelles technologies, et dans le même temps on a pu observer une croissance de la demande pour les soins de santé, en conséquence les coûts des soins de santé ont augmenté. L'économie de la santé est alors devenue un terme courant utilisé dans les documents de politiques de santé publique, de réformes de l'organisation des systèmes de santé et d'assurance maladie et dans la littérature scientifique et médicale.

“L'économie de la santé” peut être considérée comme une application des théories, outils et concepts des sciences économiques sur la santé et les soins de santé. Tandis que l'économie, en tant que science, se préoccupe des questions liées à l'allocation des ressources, l'économie de la santé se préoccupe des questions liées à l'allocation des ressources dans le but d'améliorer la santé.

Il ne s'agit donc pas de réduire les coûts, mais de savoir comment rendre les dépenses de santé les plus efficacesⁱⁱⁱ possible.

Ces changements ont permis de faire évoluer l'accès au marché d'une approche basée sur le prix vers une approche basée sur la valeur du produit. L'accès au marché est alors présent à chaque étape de vie du médicament : de la phase de recherche et développement jusqu'après sa mise sur le marché.

Le succès d'un produit dépend en grande partie d'une stratégie d'accès aux marchés robuste et adaptée aux défis d'un pays en particulier. Une mauvaise stratégie d'accès au marché pourrait empêcher le patient d'avoir accès aux meilleurs traitements pour sa condition.

B. L'importance de la valeur du produit

L'accès au marché nécessite un processus efficace permettant d'identifier la valeur de produit, de créer de la valeur, et de la communiquer efficacement. La valeur du produit doit être mise à jour en continu par des stratégies de génération d'évidences et de gestion du cycle de vie du médicament.

La première étape de l'accès au marché est d'identifier la valeur du produit. Il est nécessaire de conduire une analyse de l'environnement et de l'épidémiologie pour déterminer la gravité de la maladie et connaître l'efficacité de la gestion actuelle de la pathologie. Il est important d'inclure les différentes parties prenantes de la prise de décision dès cette étape afin de connaître leurs avis, les besoins de la société non couverts, et les opportunités d'amélioration des stratégies thérapeutiques. Les attentes des payeurs, ceux qui vont payer pour le médicament, sont essentielles à connaître afin d'anticiper leurs exigences quant aux nouveaux produits. Dès le stade de développement ces informations permettent de connaître la viabilité du produit et donc la rentabilité de l'investissement. Le laboratoire peut alors déterminer les caractéristiques importantes du produit à mettre en avant pour représenter sa valeur ajoutée et/ou son avantage compétitif par rapport au produit de référence. Les études cliniques et économiques auront ainsi plus d'impact si elles répondent précisément aux questions que les payeurs se posent.

ⁱⁱⁱ Efficient : Obtenir le meilleur résultat possible avec le minimum de ressources ou dépenses.

La deuxième étape est évidemment de démontrer la valeur du produit aux différentes parties prenantes, et surtout aux payeurs. Le laboratoire devra alors mettre en place différentes analyses afin de construire le dossier de valeur du produit. Les études peuvent porter sur les bénéfices cliniques et/ou les bénéfices économiques. La proposition de valeur du produit est incluse dans ce dossier, et comportera quatre parties :

- L'étude de l'environnement de la pathologie avec le fardeau clinique et économique que provoque la maladie ;
- La gestion actuelle de la pathologie avec les limites des traitements préconisés ;
- Les bénéfices cliniques associés à l'utilisation d'un nouveau médicament ;
- L'impact économique de l'utilisation de ce médicament.

Pour chaque pays, certaines sections de la proposition de valeur doivent être adaptées aux données locales disponibles telles que l'épidémiologie et les coûts de gestion de la pathologie etc... De plus certains passages, et graphes doivent être traduits dans les langues locales. En effet l'adaptation du dossier de valeur en fonction des marchés locaux est indispensable étant donné que chaque système de santé est unique. Ce dossier sera soumis aux payeurs pour obtenir le remboursement.

De plus en plus de pays fondent leurs décisions sur des programmes d'évaluation des technologies de santé appelés "*Health Technology Assessment*" (HTA). La HTA est un champ d'activité pluridisciplinaire d'analyse des politiques de santé qui vise à étudier les implications médicales, économiques, sociales et éthiques de l'usage des technologies de santé. Les agences HTA ont pour mission de fournir des recommandations nationales et/ou régionales sur le traitement et les soins en veillant à la fois à la promotion de l'excellence clinique et à l'utilisation efficiente des ressources du système de santé. Ainsi la valeur d'un médicament est évaluée sur l'ensemble de ces composantes :

- Thérapeutique : une analyse approfondie du rapport bénéfice/risque du produit permettra de déterminer l'efficacité du traitement et sa valeur ajoutée par rapport au traitement de référence.

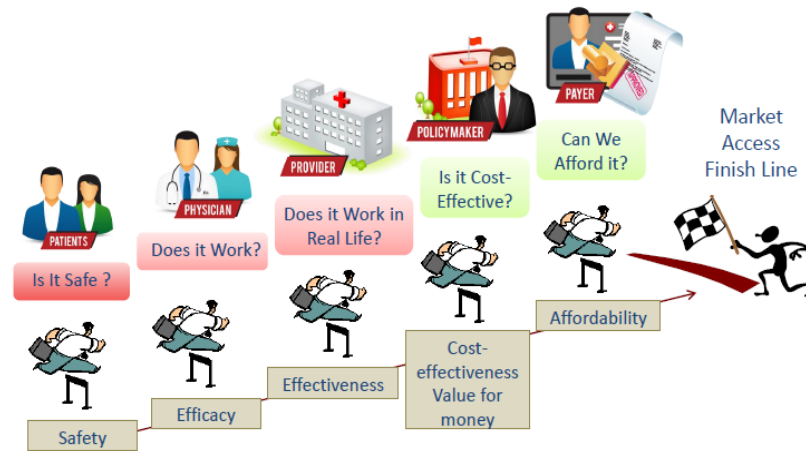
- Économique : des études sont réalisées pour connaître les ressources mobilisées et les ressources économisées. Il est important de savoir si le produit vaut le prix et les moyens mis en place pour son développement et son application.
- Sociétale : le produit répond-il à un besoin de la société non couvert ? Si le produit répond à un besoin important ou primordial de santé il sera alors considéré comme une priorité de la politique de santé dans certains pays
- Pour le patient : des études détermineront la satisfaction, le bien-être ou la qualité de vie que peut apporter le produit aux patients et à son entourage.

Après l'identification et la démonstration de la valeur d'un produit, il faut communiquer cette valeur aux principaux acteurs concernés afin d'obtenir et maintenir le remboursement du produit. La valeur du produit évolue tout au long du cycle de vie du médicament avec l'évolution de l'environnement et du marché, et les nouvelles données obtenues. Ainsi la valeur du produit doit être mise à jour en continu. Elle doit être délivrée avec des messages clés simples et efficaces aux parties prenantes les plus importantes. La rigueur et l'intégrité des données scientifiques doivent être soutenues. Chaque décideur peut avoir des attentes différentes, ainsi savoir adapter son message est une mission clé de l'accès au marché.

C. Les différentes parties prenantes

Pour faire une bonne stratégie d'accès, il faut rechercher la valeur du produit pour chaque partie prenante de l'accès au marché du produit. La composition des parties prenantes s'est élargie et prend maintenant en compte les patients et les payeurs en raison de leurs rôles importants dans la prise de décision thérapeutique. La première étape est ainsi d'identifier les parties prenantes, on utilise alors les 5 P : *Patient*, *Physician* (= médecin), *Provider* (=fournisseur), *Policymaker* (=décideur politique), et *Payer* (=payeur).

Figure 1. Les étapes à franchir pour accéder au marché



Les “Payers” (Agence gouvernementale, assurance, pharmacien...) sont les intervenants les plus importants (Deloitte, 2018). Ils exercent le plus haut degré de contrôle sur les prix et le remboursement. Les payeurs du système de santé demandent de plus en plus de preuves de la valeur du produit en regard de son coût, en particulier pour les nouveaux produits pharmaceutiques afin de décider de leur adoption, et de leur statut de remboursement.

Les “Policymaker” sont les agences gouvernementales et réglementaires. Ils ont un rôle essentiel dans l’élaboration de la politique de santé. Dans certains pays ils ont aussi le rôle de payeurs. Les industries pharmaceutiques doivent impérativement prouver la valeur de leur médicament à ce groupe pour réussir sur le marché. Ils veulent en particulier connaître la valeur économique du produit rapportée à son efficacité clinique.

Les *Patients* sont de plus en plus avertis des modalités de traitement et veulent connaître les informations sur la sécurité et l’efficacité du médicament et des justifications concernant le prix qu’ils payent de leur poche qu’on appelle le *Out Of Pocket* (OOP).

Les “Physician” sont ceux qui prescrivent les médicaments. Ils doivent s’assurer de l’efficacité du médicament avant de le prescrire afin de guérir leurs patients. Les leaders d’opinion, Key Opinion Leader (*KOLs*), jouent également un rôle important dans la stratégie de l’accès au marché. Il s’agit de personnes crédibles par leurs années d’expérience dans leurs secteurs. Leurs avis et conseils sont donc fiables et influencent les comportements des médecins quant à leurs prescriptions.

Les “*Providers*” enfin sont les pharmacies et les hôpitaux. D’un point de vue moins théorique et plus pratique, ils s’intéressent surtout aux données dans la vie réelle, “Real World Evidence” (RWE).

1. Les principales parties prenantes en Inde

En Inde les principales parties prenantes pour l’accès au marché des médicaments sont les patients, le gouvernement, et la NPPA (*National Pharmaceutical Pricing Authority*) (GLOBALHealthPR, n.d.).

Les patients sont les payeurs les plus importants dans les soins de santé. Les dépenses de santé personnelles des ménages représentent 69.1% du total des dépenses de santé (Gupta et Bhatia, 2016). Seulement 5% des Indiens souscrivent à une forme d’assurance maladie, de sorte que la grande majorité des coûts de santé (environ 85%) sort de leurs poches.

Le gouvernement est également l’un des principaux acteurs concernés. En 2008, le gouvernement avait pour projet d’étendre le régime d’assurance maladie global, à un plus grand nombre de citoyens indiens vivant en dessous du seuil de pauvreté, ce régime s’appelle le *Rashtriya Swasthya Bima Yojna* (RSBY)(“Rashtriya Swasthya Bima Yojana,” n.d.). En 2015-2016, 41.3 millions de familles y étaient inscrites, soit 57% de la cible. Le régime d’assurance des employés de l’Etat est le seul véritable régime d’assurance sociale en Inde auquel les employeurs et les employés contribuent (Gupta et Bhatia, 2016).

L’Autorité nationale de tarification des produits pharmaceutiques (NPPA) a été créée en 1997 par le gouvernement central indien pour assurer la distribution et la disponibilité des médicaments à des prix équitables. Le coût de la santé en Inde est un réel fardeau pour les citoyens, en effet 180 millions d’Indiens vivent avec moins de 2 US\$ par jour, c’est pourquoi le gouvernement effectue des contrôles stricts de la tarification. La NPPA applique les ordres du gouvernement sur le contrôle des prix des médicaments, qui déterminent les prix plafonds pour les « médicaments essentiels et d’importance vitale ».

Le processus d’approbation des médicaments en Inde est simple. Le fabricant ou l’importateur du médicament demande l’autorisation de mise sur le marché auprès de l’organisme national indien de réglementation “Drug Controller General of India” (DCGI). Après inspection

et approbation de la sécurité du médicament, un rapport est préparé et une licence est accordée. Bien qu'il soit simple d'entrer sur le marché, recevoir l'exclusivité est une tâche plus difficile.

2. Les principales parties prenantes en Chine

Le système de santé chinois est principalement réglementé par le gouvernement central, puis interprété et mis en œuvre par les gouvernements provinciaux dans un premier temps puis au niveau des villes et des comtés. Deux régions administratives spéciales, Hong Kong et Macao, ont des systèmes de santé totalement différents et ne seront pas présentés ici. Le système d'accès au marché d'un médicament en Chine est représenté en annexe 1 (OMS et OECD, 2018).

En Chine trois agences clés jouent un rôle dans le processus d'enregistrement, de tarification et de remboursement des produits pharmaceutiques : *China Food and Drug Administration* (CFDA), *Pharmaceutical Pricing Division* (PPD) et *Medical Insurance Division of the Ministry of Human Resources and Social Security* (MoHRSS) (GLOBALHealthPR, 2018).

La CFDA autorise l'enregistrement de tous les nouveaux médicaments introduits en Chine. Au sein de la CFDA, le département de l'enregistrement des médicaments et des cosmétiques supervise les procédures d'autorisations de mise sur le marché via des subdivisions par produits.

La PPD fait partie de la Commission Nationale du Développement et de la Réforme (NDRC), elle est chargée de fixer le prix d'un nouveau médicament. La fixation du prix du produit se déroule en 5 étapes :

1. Le fabricant propose un prix aux régulateurs en fonction du coût des matériaux.
2. Un groupe d'experts évalue le prix proposé.
3. Une audience publique est tenue pour inviter le public à commenter le prix.
4. Les négociations ont lieu.
5. Le prix final est déterminé.

La MoHRSS, division de l'assurance-maladie, tient à jour le formulaire de remboursement des médicaments, appelés Liste Nationale des Médicaments Remboursables (NRDL). Les médicaments figurant sur cette liste sont couverts par une assurance-maladie nationale, accessible par presque tous les citoyens chinois aujourd'hui. La NDRL détermine comment les médicaments

sont couverts par les programmes d'assurance maladie nationaux et provinciaux. La NDRL se compose de 2 parties : la liste A et la liste B.

A. La liste A comprend des médicaments largement utilisés. On y trouve les médicaments indispensables, la plupart peu coûteux ; ceux-ci sont intégralement remboursés par les systèmes de santé nationaux et régionaux. Un sous-ensemble de la liste est la liste des médicaments essentiels, ces derniers reçoivent des remboursements relativement élevés par le gouvernement. Ce sous-ensemble est dominé par les marques locales et les génériques.

B. La liste B est gérée par les provinces qui se réservent le droit d'adapter leurs listes de médicaments en fonction des réalités locales. L'engagement des parties prenantes locales est alors extrêmement important.

Il est important de noter que ce pays donne de nombreux défis aux industries pharmaceutiques : avec la complexité d'obtention d'un prix favorable et le remboursement qui est amené à changer à peu près tous les 5 ans (sans date fixe).

Le financement du système de santé en Chine est une combinaison des financements gouvernementaux (provenant de la fiscalité), des financements sociaux (à partir des primes collectées par les trois régimes d'assurance maladie), et le financement privé (des paiements OOP). Le système de sécurité sociale en Chine comprend trois grands régimes d'assurance : UEBMI (*urban Employee Basic Medical Insurance*), NCMS (*New Cooperative Medical Scheme*), URBMI (*Urban Resident Basic Medical Insurance*). L'UEBMI a été conçu en 1998 pour les travailleurs urbains, les employés des secteurs privés et publics, et les retraités. L'URBMI a été introduit en 2007 pour couvrir les Citadins sans emploi (étudiants, jeunes enfants, personnes âgées, handicapés...). Le NCMS quant à lui a été introduit plus récemment afin de couvrir les maladies catastrophiques telles que la TB. Cependant, il reste un niveau élevé de paiement de la part des particuliers. Le financement du système de santé chinois repose largement sur le financement privé, en particulier pour les produits coûteux.

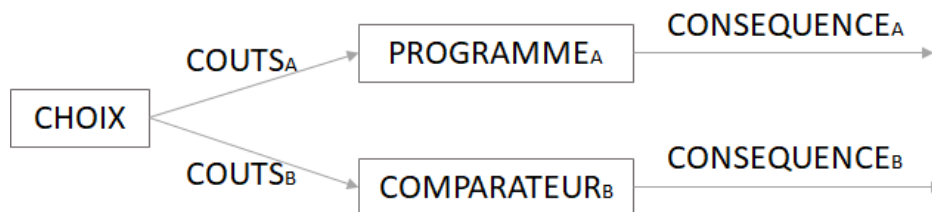
D. Les méthodes d'évaluation économique

Le rapport qualité-prix est devenu une préoccupation centrale des politiques de santé. Ainsi des questions de l'ordre de l'économie de la santé sont de plus en plus posées : “Combien devrait-on dépenser en soins de santé ? Comment être sûr que les ressources sont dépensées efficacement ?”

Pour répondre à ces questions de nombreuses méthodes d'évaluation économique ont été développées, elles sont expliquées en détail dans le livre de Gisela Kobelt « Health Economics : An Introduction to Economic Evaluation » (Kobelt, 2002) . Les analyses des conséquences de l'utilisation d'une thérapie nouvelle ou existante, aussi bien en matière de bénéfices que de coûts, sont cruciales pour les décisions d'allocations de ressources.

Une évaluation économique fournit une analyse comparative de solutions alternatives disponibles en matière de coûts et de conséquences sur une population donnée. Cela implique la comparaison de différentes stratégies thérapeutiques, pour toute la durée de la maladie ou seulement un épisode, dans l'objectif de choisir la meilleure option pour différents groupes de patients compte tenu de leurs coûts. Une nouvelle stratégie thérapeutique sera alors évaluée pour savoir si elle est coût-efficace en regard d'un autre traitement, le plus souvent avec le traitement standard de référence (Drummond et al., 2015).

Figure 2. Evaluation pharmaco-économique (Drummond et al., 2015)



L'évaluation économique porte alors sur les apports d'entrée (ressources utilisées) et les résultats (bénéfices cliniques) des deux stratégies à comparer sur la population d'étude. Il y a de nombreuses techniques pour mesurer les conséquences (en fonction de la pathologie et du but de l'étude), mais chaque évaluation utilise des techniques similaires pour estimer les coûts.

Pour commencer l'étude il faut déterminer la perspective de l'étude. En général la perspective dépend du but de l'étude et de la partie prenante pour laquelle l'étude est réalisée. Cette première étape permettra de déterminer la pertinence des ressources impliquées. Les deux perspectives les plus souvent utilisées sont : la perspective sociétale et la perspective d'un tiers parti (telles que le gouvernement, les assurances, ou une autre organisation). Dans la perspective sociétale tous les coûts sont étudiés, peu importe qui les supporte. Dans le cas de la perspective d'un tiers parti, seuls les coûts encourus par cette organisation sont étudiés.

1. Le coût des ressources

Les apports d'entrée, les ressources, sont identifiés et mesurés afin de définir leurs coûts.

L'étude implique alors quatre étapes (Kobelt, 2002):

1. Il faut dans un premier temps identifier les ressources utilisées en fonction de la perspective étudiée.
2. Ensuite ces ressources doivent être quantifiées en unités physiques telles que le nombre de jours à l'hôpital, ou de consultations médicales etc...
3. Il faut alors donner une valeur monétaire à ces différentes ressources. Pour attribuer une valeur à une ressource le concept de "coût d'opportunité" a été introduit. Dans le cas d'une consultation par exemple, pendant que le médecin est avec le patient il ne peut pas effectuer une autre consultation, le coût d'opportunité est alors la valeur de la consultation qui n'a pas eu lieu.
4. Enfin, les valeurs monétaires futures doivent être ajustées à leurs valeurs présentes (actualisation). En effet le calendrier des coûts est pertinent, car on donne généralement plus de valeur aux coûts présents que ceux futurs (Attema et al., 2018).

Il existe trois types de coûts qui peuvent être étudiés : les coûts directs, indirects et incorporels.

Les coûts directs sont les coûts liés à l'utilisation de ressources dues soit à la maladie soit aux traitements. Ces ressources comprennent des coûts médicaux et non médicaux. Les coûts médicaux sont les coûts liés à l'hospitalisation, aux consultations (en clinique, dans un cabinet

privé, paramédicaux...), aux analyses et interventions, aux services (soin à domicile, infirmiers...), etc... Les coûts non médicaux peuvent être liés aux transports pour les consultations, à des services (aide à domicile, service de repas), à des équipements (pour la cuisine, la salle de bain ou encore la voiture), etc...

Les coûts indirects ou coût de productivité sont les coûts liés à la perte de production due soit à la maladie soit au traitement. Ils comprennent les jours de congés maladie, la réduction de productivité au travail, le départ avancé à la retraite, le décès prématuré etc...

Enfin les coûts incorporels sont les plus compliqués à quantifier, et ne sont souvent pas abordés dans les études. Il s'agit du coût de la souffrance du patient ou de la perte de qualité de ses rapports sociaux ou avec sa famille due au traitement ou à la maladie.

2. Les conséquences cliniques

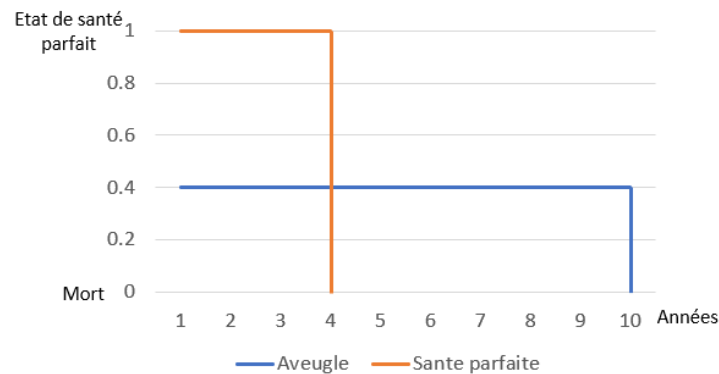
Les résultats mesurés sont les améliorations de santé. Alors que la méthodologie de l'analyse des coûts est toujours la même pour toutes les évaluations économiques, celle de l'analyse des conséquences diffère d'une évaluation à l'autre. Différentes mesures peuvent être étudiées.

Tous les effets physiologiques ou cliniques qui peuvent être observés ou mesurés représentent des résultats potentiellement comparables entre deux stratégies thérapeutiques pour une même pathologie. Les mesures physiologiques peuvent être la tension dans le cas de l'hypertension, ou le taux de cholestérol dans l'hyperlipidémie. Les mesures cliniques comprennent le nombre d'accidents vasculaires cérébraux, ou le nombre de fractures par exemple. Éviter une de ces manifestations, ou diminuer les mauvais résultats physiologiques permettra d'éviter ou retarder des conséquences de certaines pathologies telles que le handicap ou la mort. Ces mesures ont donc une valeur dans l'évaluation pharmaco-économique.

Le taux de survie peut aussi être mesuré et comparé d'un traitement à l'autre. On calcule en général le nombre d'années de vie sauvée (LYS pour *Life Year Saved*). Cette mesure repose sur la proportion des patients en vie dans chaque groupe à la fin d'un essai clinique, ou le nombre de morts évitées pendant l'essai clinique, ou encore le nombre de patients toujours en vie au bout de 5 ans etc...

Les QALYs (*quality-adjusted life years*) ou utilité sont des indicateurs qui visent à estimer la qualité de vie pour chaque état de santé. Les QALYs représentent des gains dans la qualité de vie, le but est de les maximiser. Il comprend l'effet général de la maladie sur la qualité de vie des patients sur une période donnée. En pratique il s'agit de pondérer une année de vie par une valeur que les individus accordent aux états de santé dans lesquels ils se trouvent : 0 correspond à la mort et 1 le parfait état de santé. Par exemple si être aveugle correspond à 0.4 de qualité de vie alors être aveugle pendant 10 ans ($0.4 \times 10 = 4$ QALYs) est équivalent à être en pleine santé pendant 4 ans ($1 \times 4 = 4$ QALYs) (Kobelt, 2002).

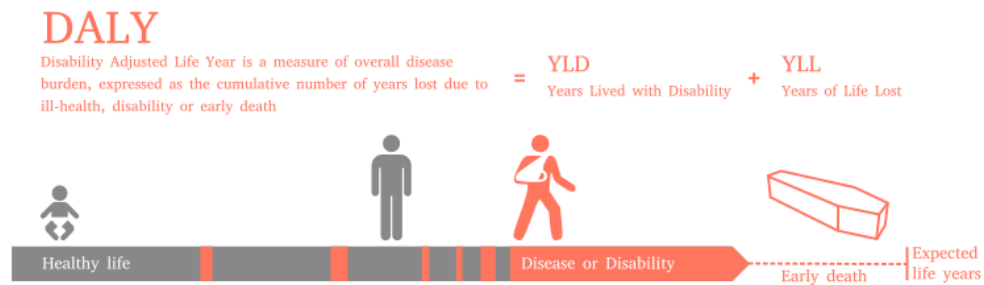
Figure 3. Représentation graphique de l'exemple (Kobelt, 2002)



L'utilité permet de déterminer une valeur dite collective car sa valeur est fondée à partir de choix sociétaux, elle est mesurée grâce à des techniques d'enquête en population générale. Il permet de comparer différentes pathologies entre elles : on ne raisonne alors plus en morbidité propre à chaque maladie mais en utilité.

Les DALYs (Disability Adjusted Life Year) mesurent les années de vie en santé perdues (Homedes, 1996). Les DALYs représentent des pertes en qualité de vie, le but est de les minimiser. Les DALYs sont calculées comme la somme des années de vie perdues dues à la mortalité prématurée (YLL *Years of Life Lost*) et les années pour cause d'invalidité chez les personnes atteintes de la maladie (YLD *Years Lived with Disability*). DALY permet de mesurer le fardeau d'une maladie.

Figure 4. Schéma explicatif DALY (Sandesh Adhikari, 2017)



3. Les différentes évaluations

Il existe plusieurs types d'évaluations : l'Analyse Coût-Conséquence (CCA), l'Analyse Coût-Minimisation (CMA), l'Analyse Coût-Efficacité (CEA), l'Analyse Coût-Utilité (CUA), et l'Analyse Coût-Bénéfice (CBA).

Tableau 1. Les différentes évaluations économiques

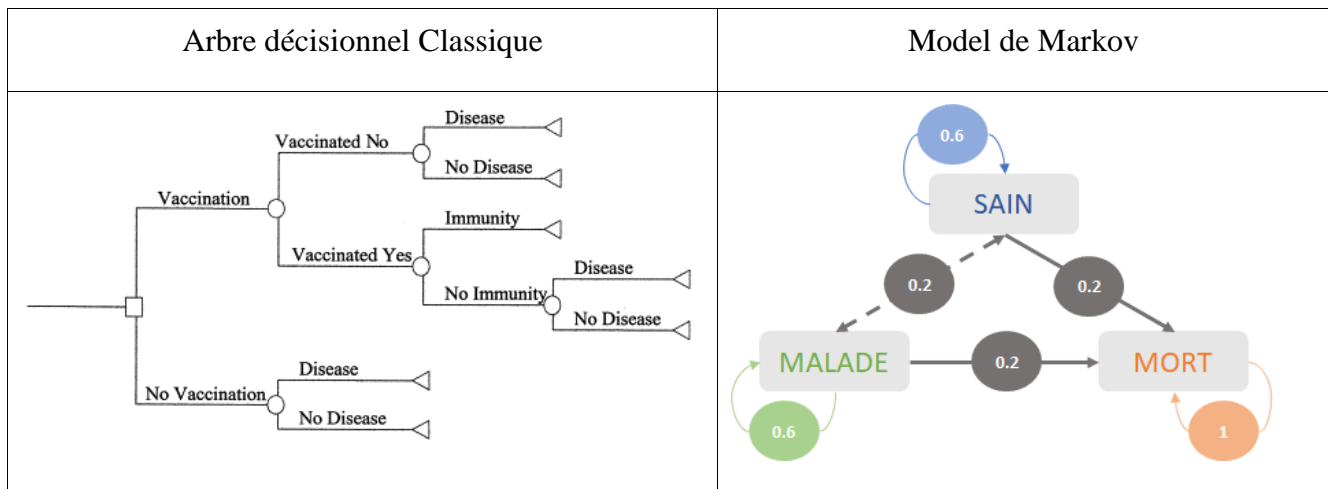
Analyse	Effet du traitement mesure	Utilisation possible
CCA	Effets multiples	Description des coûts et des résultats
CMA	Identiques entre les options	Comparaison des coûts des traitements pour une même maladie
CEA	Une seule mesure spécifique de la maladie (année de vie gagnée, tension artérielle), ou un index comprenant plusieurs mesures...	Comparaison des traitements pour une même maladie
CUA	Effets multiples sur la santé et qualité de vie (QALY)	Comparaison coût-utilité des traitements pour différentes maladies
CBA	Effets multiples sur la santé et qualité de vie exprimée (en unité monétaire)	Comparaison des investissements effectués dans le secteur de la santé ou dans d'autres secteurs (éducation, sécurité etc...)

La manière la plus directe d'estimer les coûts et les conséquences d'un traitement par rapport à un autre est d'utiliser les données d'un essai clinique randomisé. Cependant un essai clinique n'inclut pas toujours toutes les données épidémiologiques, cliniques, et économiques nécessaires pour réaliser une évaluation économique. La modélisation des coûts et effets de différentes études et sources devient alors primordiale.

L'utilisation de modèles permet de rassembler plusieurs informations provenant de sources diverses. Le modèle permet de répondre aux objectifs des décideurs en reliant toutes ces informations dans un cadre structuré, cohérent et adéquat (Le Pen et Levy, 2018). Il permet d'assembler les observations et les théories à l'aide de ressources méthodologiques afin de faire des simulations, tester des hypothèses et émettre des prédictions.

Dans le cas de l'évaluation médico-économique, les modèles les plus utilisés sont ceux qui décrivent le parcours du patient en fonction des événements ou états de santé et de leur chronologie sur un horizon temporel reflétant la maladie.

Tableau 2. Exemples de modèles pour les évaluations pharmaco-économique



Le modèle le plus simple et le plus intuitif est l'arbre de décision, il est utilisé pour des situations médicales simples avec un nombre limité d'états qui se produisent avec une probabilité donnée dans une limite de temps relativement courte. L'arbre décisionnel classique comprend un choix (un carré représente le nœud de décision), des événements aléatoires avec leurs probabilités (les cercles sont les nœuds aléatoires), et finit par un résultat (les triangles sont les nœuds terminaux). L'évaluation économique consiste alors à calculer le coût attendu de chaque stratégie

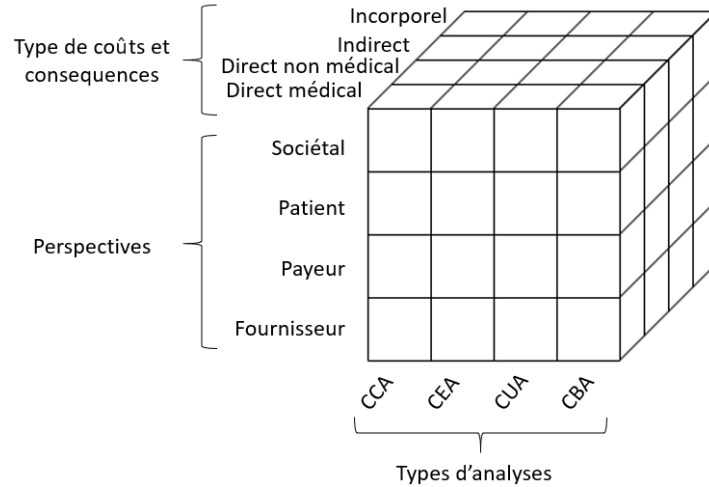
en multipliant le coût de chaque branche par sa probabilité. Ainsi chaque branche peut être comparée en matière de coûts et de résultats. L'arbre décisionnel classique n'est pas toujours adapté à la pathologie, notamment lors de maladies chroniques où la maladie évolue en continu. En effet lors d'une maladie chronique on trouve des phases de progressions et de régressions, des états peuvent alors être récurrents.

C'est pourquoi en 1983 Beck et Pauker introduisent un nouveau modèle tout aussi simple à comprendre mais permettant de modéliser des situations plus complexes : le modèle de Markov (Beck et Pauker, 1983). Ce modèle est utile pour analyser des maladies chroniques évolutives sur une longue période de temps. Les patients se déplacent alors à travers un nombre limité d'états de santé au cours du temps. Un état est généralement défini par la sévérité de la pathologie ou des états cliniques de la maladie. Dans la figure chaque patient peut être classé par son état de santé : sain, malade, mort. La transition vers un autre état a lieu lors du changement de période. La durée d'une période doit être adaptée et appropriée en fonction de la maladie. Les transitions auront une probabilité calculée à partir de données épidémiologiques ou d'essais cliniques ; et la somme de toutes les probabilités issues d'un nœud est égale à 1. Ce modèle a un caractère très puissant quant à la description simple des trajectoires complexes des patients, il possède cependant également des limites du fait de son caractère "sans mémoire". En effet la probabilité de transition d'un état à l'autre ne considère pas l'historique de la maladie chez le patient.

Comme tout outil de prédiction, ces modèles se basent à partir d'hypothèses, ce sont donc des outils informatifs et non basés sur l'évidence. Chaque modèle contient des incertitudes, il faut donc réaliser en amont des analyses de sensibilités, afin de valider la pertinence et la fiabilité de l'étude.

Nous pouvons résumer les points importants à définir avant de commencer une évaluation médico-économique grâce au cube de la pharmaco économie :

Figure 5. Cube de la pharmaco-économie



Il est ainsi primordial de bien choisir l'analyse, la perspective et les types de coûts et conséquences à étudier pour réaliser une analyse pharmaco-économique.

4. Les résultats des évaluations

L'étape suivante est de comparer les coûts et résultats attendus des différents traitements. On utilise en général le Ratio Incrémental Coût-Efficacité (ICER) pour rechercher l'efficacité ou la « rentabilité médico-économique » du médicament ou de la nouvelle stratégie thérapeutique.

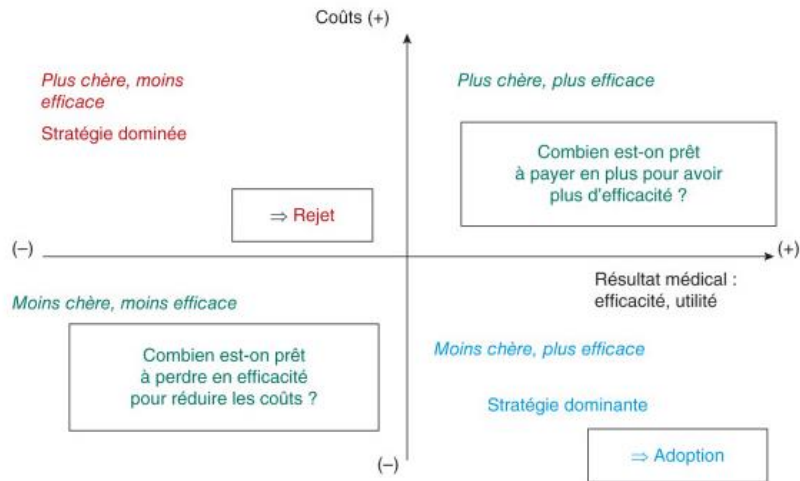
Équation 1. Calcul de l'ICER

$$\begin{aligned}
 ICER &= \frac{\text{Différence de coûts}}{\text{Différence d'efficacité}} \\
 &= \frac{\text{Coût}(B) - \text{Coût}(A)}{\text{Efficacité}(B) - \text{Efficacité}(A)}
 \end{aligned}$$

(Lorsque B est le traitement le plus cher et le plus efficace)

L'ICER représente le coût nécessaire pour obtenir une unité de bénéfice ou efficacité. Ce rapport permet de combiner dans la même valeur l'efficacité et les coûts. Ce rapport peut aussi être interprété de manière simplifiée sur un plan.

Figure 6. Le graphique à 4 quadrants (Durand-Zaleski, 2016)



L'origine représente le traitement standard ; l'axe des abscisses : l'efficacité ; et celui des ordonnées : les coûts. La nouvelle stratégie thérapeutique sera ainsi un point sur ce plan, et l'ICER est représenté par la pente de la droite dans le plan. Le plan est divisé en quatre quadrants.

Dans le quadrant Nord-Ouest, la nouvelle stratégie est plus chère et moins efficace : elle est dominée, elle doit donc être rejetée. Dans le quadrant Sud-Est au contraire la nouvelle stratégie est moins chère et plus efficace. Elle permet donc de faire des économies pour un meilleur résultat thérapeutique, cette solution est dominante elle doit être adoptée.

Dans le cas du quadrant Sud-Ouest et Nord-Est, c'est plus compliqué, le décideur doit arbitrer sur la solution thérapeutique à adopter. C'est dans ce cas que les études coût-efficacité sont très utiles pour aider le décideur à connaître le prix à payer pour une unité de bénéfice supplémentaire. La question à se poser est : *combien vaut le bénéfice thérapeutique supplémentaire ?* La stratégie d'accès au marché doit être réfléchie notamment dans les cas où la solution thérapeutique a une efficacité supplémentaire faible et un coût beaucoup plus élevé, ou bien une faible diminution d'efficacité mais un coût beaucoup moins élevé.

On étudie alors dans les évaluations médico-économiques un seuil d'efficience pour lequel la solution est coût-efficace. Ce seuil d'efficience permet de déterminer si une intervention est un bon ou un très bon rapport qualité-prix. C'est au Royaume-Uni, avec la création du NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), que le critère d'efficience médico-économique est né avec un seuil de référence exprimé en coût par QALY. En 2004, l'accès au marché d'un

médicament au Royaume Unis dépend alors de son ratio incrémental coût-utilité qui doit être entre 20 000 et 30 000 £/QALY (élargi jusqu'à 50 000 £/QALY en 2014).

Il est évident qu'un même seuil ne peut pas être appliqué dans tous les pays, c'est pourquoi en 2001 l'OMS a proposé un seuil d'efficience défini par des multiples du Produit Intérieur Brut (PIB) par habitant d'un pays (3 fois le PIB par habitant). L'importance de ce seuil est indéniable pour prendre une décision sur une nouvelle intervention. Cependant ce seuil ne tient pas compte des spécificités des pays tels que l'impact budgétaire et la faisabilité de la solution (OMS, 2016a). En 2015 l'OMS publie que les décideurs ne devraient pas se fixer sur la seule base de cette valeur seuil, mais doit également prendre en compte toutes les données pertinentes dans le contexte de la pathologie dans chaque pays (OMS, 2016b).

II. La tuberculose, la tuberculose multi-résistante et leurs traitements

A. Histoire de la tuberculose

La TB est une pathologie très ancienne qui semble avoir toujours existé. Les symptômes de la pathologie ont été décrits dans de nombreux textes médicaux anciens et dans des représentations artistiques anthropomorphes. Des traces de TB osseuse ont été retrouvées dans des vestiges humains datant de l'époque néolithique correspondant à 8000 ans avant J.C. De la même façon des traces du bacille responsable de la TB vertébrale ont été trouvées sur une momie égyptienne datant de l'an 1000 avant J.C. Durant l'Antiquité, Hippocrate donna le nom de phtisie à cette pathologie.

C'est en 1865 que Jean Antoine Villemin prouve que la maladie est contagieuse et que la transmission est due à une bactérie. Robert Koch découvre le microbe responsable en 1882, c'est pourquoi il porte le nom de « Bacille de Koch ». À cette époque aucun traitement n'existait, seuls le repos et des cures hygiéno-diététiques étaient prescrits.

Pendant 15 ans Dr Albert Calmette et Camille Guérin ont étudié et cultivé une souche bactérienne responsable de la TB bovine, *Mycobacterium Bovis*, dans le but d'obtenir une souche vivante mais atténuée qui permettrait d'activer la réponse immunitaire des patients sans les rendre malades. En 1921 le vaccin BCG le *Bacille bilié de Calmette et Guérin* est enfin développé et utilisé pour la première fois sur l'humain avec des résultats spectaculaires. À ce jour, plus de 3 milliards de personnes ont reçu le vaccin BCG. Il est le vaccin le plus administré au monde, cependant il n'est plus aussi efficace. Au cours du temps les souches du vaccin ont eu des mutations génétiques qui ont diminué la protection procurée par le vaccin.

Parallèlement en 1928, le premier médicament à propriété antibactérienne a été découvert par le bactériologiste Alexander Fleming, il s'agit du penicillium. En 1940 commence la production de masse de la Pénicilline, premier antibiotique, pour son usage thérapeutique. À la suite de cette découverte, de nombreux autres antibiotiques ont été synthétisés. Le premier antibiotique découvert pour la TB fut la Streptomycine en 1944 par Selman A. Waksman. En 1947

il publia la définition d'un antibiotique : "Un antibiotique est une substance chimique, produite par des micro-organismes, qui a la capacité d'empêcher la croissance ou même de détruire des bactéries et autres microorganismes." (Wennstrom Bennett, 2015). C'est en 1952 qu'il reçut le prix Nobel pour sa découverte de la Streptomycine. Il prédit alors l'éradication de la TB. Cependant en 1958 la résistance à l'antibiotique apparaît. C'est en 1960 que la stratégie thérapeutique durant 6 à 9 mois du traitement de la TB est créée.

Jusqu'en 1985 de nombreux autres antituberculeux ont été découverts permettant d'améliorer la stratégie thérapeutique et de soigner efficacement les patients. Cependant de plus en plus de cas de TB sont devenus résistants aux antibiotiques les plus efficaces. En 1993, l'OMS évoque la TB pour la première fois comme une priorité de santé publique mondiale. Les recherches se sont multipliées pour découvrir des nouveaux antituberculeux. Récemment, deux nouveaux antituberculeux ont été découverts : Bédaquiline et Délamanid. Ils sont aujourd'hui de nouvelles options prometteuses pour le traitement de la TB-MR et de la TB-UR.

Tableau 3. Antituberculeux et dates de découverte (Vergne, 1994)

Antituberculeux	Année de découverte	Chercheurs
Streptomycine	1944	Selman A. WAKSMANN
Acide para-aminosalicylique	1945	Jörgen LEHMANN
Thioacetazone	1946	
Neomycine	1949	
Viomycine	1951	HARNED et KROPP
Isoniazide	1952	SELIKOFF et ROBITZCK
Pyrazinamide	1952	
Thiocarbanilide	1953	
D-cycloserine	1955	
Ethionamide	1956	
Kanamycine	1957	
Ethambutol	1961	WILKINSON THOMAS
Capreomycine	1962	
Prothionamide	1963	
Rifampicine	1967	P. SENSI
Amikacine	1972	

Ofloxacine (Fluoroquinolone)	1985	
Bédaquiline	2013	Jérôme GUILLEMONT
Délamanid	2014	

En plus de toutes les recherches de nouveaux antituberculeux ; l'institut Pasteur travaille sur la remise à niveau du vaccin BCG. En effet le BCG protège à ce jour les formes les plus sévères de la TB, mais n'a plus beaucoup d'efficacité contre la TB pulmonaire. Cette dernière étant la plus fréquente et la plus contagieuse, avoir un vaccin efficace serait une avancée exceptionnelle dans la lutte contre la tuberculose. Un article du Figaro en 2018 décrit que des chercheurs ont rouvert le tube en verre contenant la première souche du vaccin dans le but de la revivifier et de recréer la première souche du vaccin qui est beaucoup plus efficace que les souches actuelles (Lebrun, 2018). Il faut compter au moins 10 ans pour qu'une nouvelle version du vaccin soit développée. Par ailleurs, de nombreux nouveaux vaccins sont en recherche et développement (annexe 2).

B. Définition de la pathologie

La TB est une maladie infectieuse provoquée par *Mycobacterium tuberculosis*. *Mycobacterium Tuberculosis* représente un complexe de mycobactérie comprenant: *M. Tuberculosis*, *M. Bovis*, *M. Africanum*, *M. Microti* et *M. Canetti* (Varaine et Rich, n.d.). Toutes peuvent provoquer la TB, mais la majorité des cas est due à *M. Tuberculosis*. Cette dernière est une bactérie aérobie stricte, cela signifie qu'elle a besoin d'oxygène pour se développer, c'est pourquoi elle attaque préférentiellement les poumons plutôt que les organes profonds. Elle se propage d'une personne à l'autre par voie aérienne, les germes sont projetés lorsqu'une personne atteinte de TB pulmonaire tousse, éternue, ou crache. Une personne saine est contaminée lorsqu'elle inhale ces germes. D'après les estimations de l'OMS une personne atteinte de TB évolutive peut infecter jusqu'à 10 à 15 autres personnes en un an.

Une fois infectée, le risque de développer la maladie est de 10% au cours de l'existence. Ce risque est augmenté chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli ; les personnes vivant avec le VIH, ou souffrant de malnutrition ou de diabète, ou sous corticothérapie prolongée, ou encore avec des maladies rénales sévères. Les fumeurs encourent également un risque beaucoup plus élevé. Cette bactérie est compliquée à contrôler, en effet elle peut survivre à l'état "dormant"

ou “latent”, c’est seulement à la forme active que les symptômes cliniques apparaissent (Lin et Flynn, 2010). Un examen de biologie médicale par coloration permet de déterminer si l’infection est active ou inactive. Les raisons de l’activation de la bactérie chez un individu en particulier sont encore inconnues à ce jour, et aucun biomarqueur ne peut prédire cet événement.

Le bacille a un développement extra- et intra-cellulaire. La population bactérienne extracellulaire est celle responsable de la contagion, de la dissémination éventuelle de la bactérie dans l’organisme, et enfin de la résistance aux traitements. La population intracellulaire, retrouvée dans les macrophages (cellules du système immunitaire) est quant à elle responsable de la survie des bacilles à long terme, et donc des rechutes tardives ou des réinfections endogènes. De plus *M. Tuberculosis* se reproduit lentement, voire même très lentement, c’est pourquoi la durée du traitement ne doit pas être inférieure à 6 mois.

Les symptômes cliniques de la TB sont : une fièvre légère à modérée, une toux persistante (plus de deux semaines), des expectorations (crachats) de couleur inhabituelle ou sanguinolentes, une perte de poids, des sueurs nocturnes, des douleurs dans la poitrine à la respiration ou pendant la toux, et enfin des douleurs à la colonne vertébrale ou aux articulations. Ces symptômes peuvent rester modérés pendant plusieurs mois, entraînant des consultations tardives et des retards dans les diagnostics. La TB est une maladie curable grâce aux antituberculeux, cependant sans traitement approprié, elle est fatale pour deux tiers des personnes malades.

La lutte contre la TB a été compromise notamment à cause de la pharmacorésistance aux antituberculeux. L’OMS décrit cinq formes de résistance (OMS, n.d.):

- La mono-résistance, résistance à un antituberculeux de 1^{ère} intention,
- La résistance à la rifampicine,
- La poly-résistance, résistance à plusieurs antituberculeux de 1^{ère} intention,
- La MR, résistance spécifiquement à l’isoniazide et à la rifampicine au minimum,
- Et l’UR qui est une forme de MR avec en plus une résistance à au moins une fluoroquinolone et un antituberculeux injectable de 2^{ième} intention.

Ces résistances peuvent être secondaires ou primaires. On parle de résistance secondaire lorsqu’il y a un phénomène de sélection de mutants chromosomiques résistants. Cette forme est

favorisée par : une activité modeste des antibiotiques, un traitement prolongé, des difficultés d'observance ou de pérennisation des traitements, la multiplication lente des bacilles, etc.

On parle de résistance primaire ou acquise lorsque la contamination est due à une souche de bacilles déjà résistante. Il est très important de faire des tests de résistance aux antibiotiques. Si les patients avec une TB-MR ne sont pas diagnostiqués, ils sont pris en charge par les traitements de la TB classique et risquent alors de transmettre une souche bactérienne très résistante.

Ces deux mécanismes expliquent la propagation des résistances. Au plus il y a de résistance au plus les options de traitement sont limitées, c'est pourquoi il est essentiel de prendre en charge les patients convenablement. Les formes résistantes de la TB sont plus longues à traiter, et nécessitent l'utilisation de médicaments de seconde ligne. Ces derniers sont plus chers et produisent davantage d'effets secondaires. Le taux de succès du traitement est inversement proportionnel aux degrés de résistance de la maladie. Au niveau mondial 82% des cas de TBs sont traités avec succès, 55% pour la TB-MR, et enfin seulement 34% pour la TB-UR (OMS, 2018a).

C. Epidémiologie

En 2017, la TB a touché 10 millions de personnes. Parmi les nouveaux cas, 64% sont observés dans sept pays : l'Inde, l'Indonésie, la Chine, les Philippines, le Pakistan, le Nigeria, et l'Afrique du Sud. Ces pays font partie des 12 pays avec le plus haut taux de mortalité due à la TB.

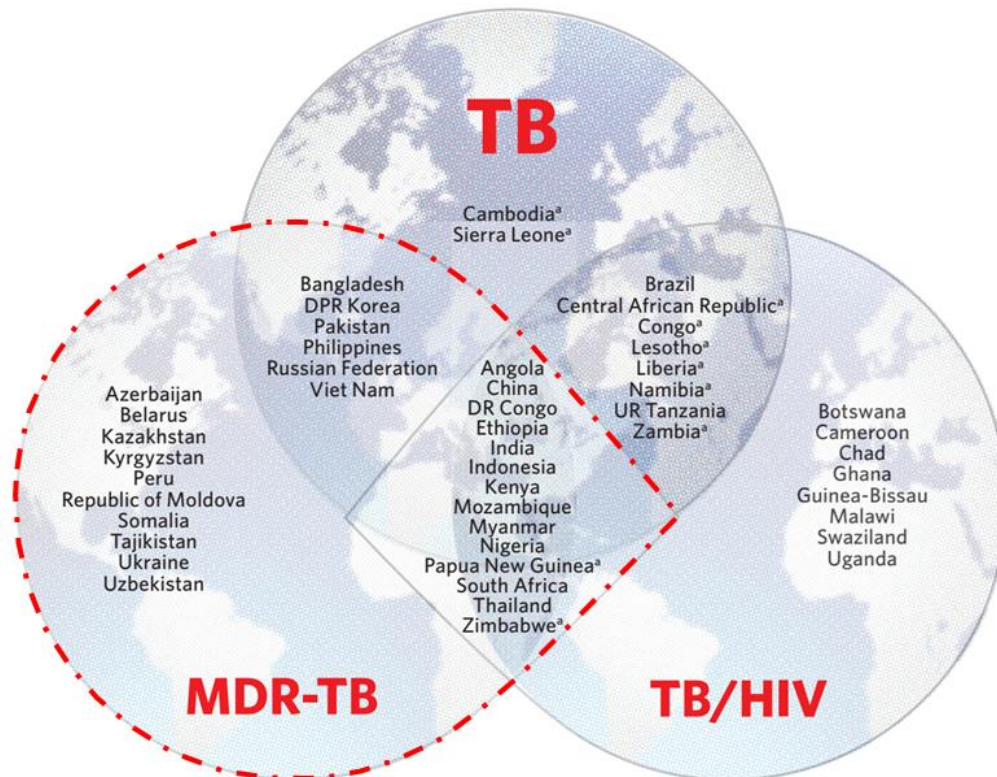
Tableau 4. Données sur l'incidence de la TB et la mortalité dans les 7 pays les plus touchés (données de 2017) (OMS, 2018a)

	Incidence de la TB		Mortalité due à la TB (incluant HIV+TB)
	Estimation	Cas notifiés	Estimation
Inde	2 740 000	1 908 371	421 000
Indonésie	1 020 000	446 732	116 400
Chine	889 000	778 390	38 800
Philippines	581 000	328 773	26 380
Pakistan	525 000	368 897	56 200
Nigeria	418 000	104 904	155 000
Afrique du Sud	322 000	227 224	78 000

L'OMS a déterminé la liste des pays les plus sévèrement touchés par la TB, la TB-MR et la coinfection TB/VIH pendant la période 2016-2020. Chaque liste contient 30 pays. Ceux-ci sont définis comme les 20 premiers pays avec le plus haut taux d'incidence estimée, auxquels s'ajoutent les 10 pays les plus sévèrement touchés en matière de taux d'incidence par population (non incluse dans les 20 premiers) atteignant un seuil minimum (10 000 cas par an pour la TB et 1 000 cas par an pour la coinfection TB / VIH et la TB-MR).

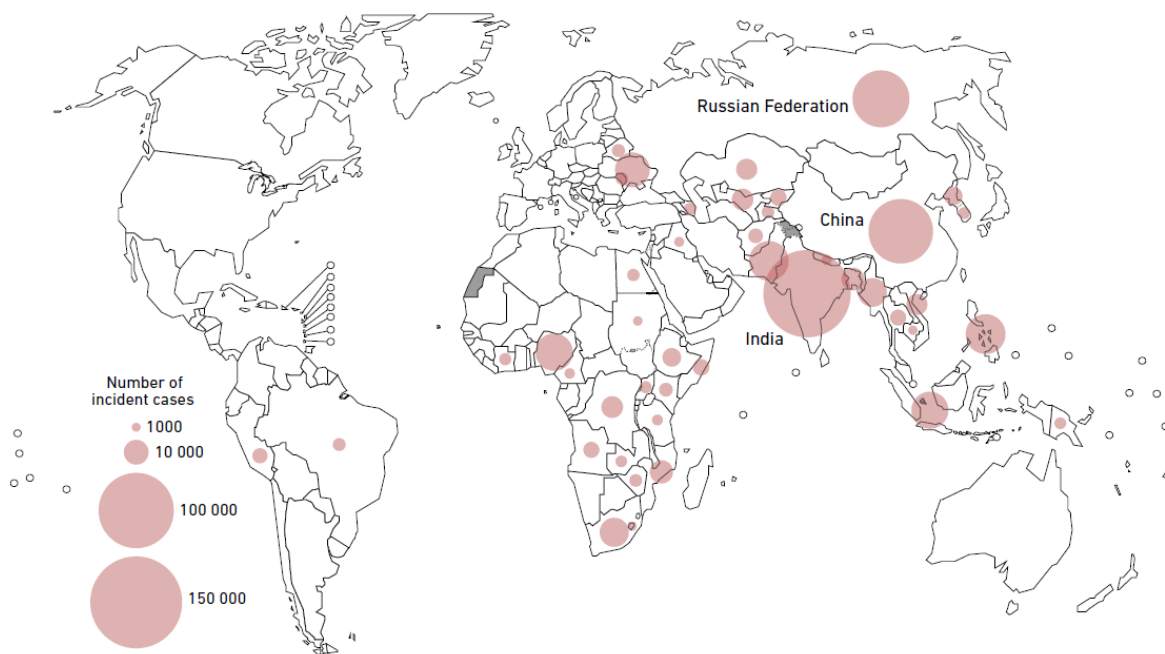
Il y a au total 48 pays présents dans au moins une de ces listes. Quatorze pays sont dans les trois listes : Angola, Chine, Congo, Éthiopie, Inde, Indonésie, Kenya, Mozambique, Birmanie, Niger, Papouasie Nouvelle Guinée, Afrique du Sud, Thaïlande, et Zimbabwe.

Figure 7. Liste des pays les plus sévèrement touchés par la TB, la TB-MR et la coinfection TB/VIH définis par l’OMS pour la période 2016-2020 (OMS, 2018a)



D'après les estimations de l’OMS, 558 000 personnes ont développé une TB-RR en 2017. Parmi eux, 82% sont des cas de TB-MR. La TB-MR est une menace pour la population et est une crise de santé publique. La TB-RR/MR est un réel fardeau pour trois pays en particulier qui comprennent 47% des cas, il s’agit de l’Inde (24%), de la Chine (13%) et de la Russie (10%) (OMS, 2018a). En 2017, 8.5% des personnes touchées par la TB-MR ont développé une TB-UR, et 230 000 cas de TB-RR/MR sont décédés.

Figure 8. Estimation de l'incidence de la TB-RR/MR en 2017 (OMS, 2018a)



En Asie du Sud-Est, l'OMS estime en 2017 qu'il y a 4 440 000 cas de TB, parmi lesquels 192 000 seraient des cas de TB-RR/MR. Seulement 2 965 311 cas de TB sont notifiés. Actuellement en Asie le taux de réussite de traitement de la TB est plus bas que celui retrouvé au niveau mondial. Seulement 75% des cas de TB, 50% des cas de TB-RR/MR, et 28% des cas de TB-UR sont traités avec succès.

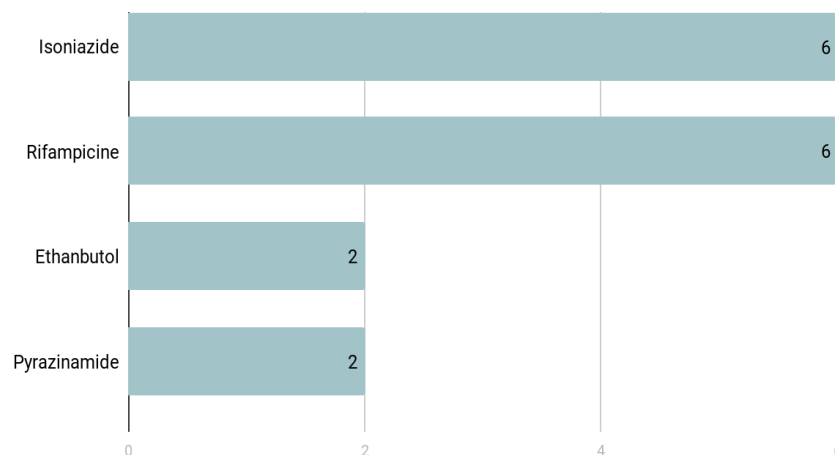
Cette étude portera spécifiquement sur les deux pays ayant le plus fort taux de TB-RR/MR au monde : l'Inde et la Chine (OMS, 2018a). Ils sont tous deux compris dans les trois listes des pays sévèrement touchés définis par l'OMS. Les cas de TB-RR/MR sont estimés à 135 000 et 73 000 réciproquement pour l'Inde et la Chine en 2017. Le taux de succès du traitement de cette pathologie est seulement de 46% en Inde ; et 41% en Chine d'après les plus récentes données (de 2017).

D. Les stratégies thérapeutiques

Traiter la TB consiste en une poly-thérapie c'est-à-dire l'association de plusieurs traitements antituberculeux. L'objectif de ce schéma thérapeutique est d'obtenir une action synergique des antibiotiques sur les différentes populations de bacilles. Ainsi une bonne association permet de réduire la durée du traitement, améliorer l'observance des patients et diminuer la sélection de mutants résistants.

Le schéma thérapeutique de la TB "classique" consiste en l'association de quatre médicaments pendant une durée de six mois. Les antituberculeux majeurs sont l'Isoniazide, la Rifampicine, l'Ethambutol et la Pyrazinamide. Le schéma thérapeutique comporte les quatre médicaments pendant 2 mois, suivi d'une bithérapie (Isoniazide + Rifampicine) les 4 mois suivants. Si ce schéma thérapeutique est pris correctement la majorité des cas de TBs peuvent être soignés. Trois de ces antituberculeux (Isoniazide, Rifampicine et Pyrazinamide) sont des bactéricides, ils tuent les bactéries ; tandis que Ethambutol est un bactériostatique, il empêche ou freine la croissance bactérienne. Leur association a pour but de prévenir l'apparition des résistances.

Figure 9. Schéma thérapeutique de la TB « classique » chez l'adulte



La posologie chez l'adulte est de 4 à 5 mg/kg/j (Isoniazide), 10 mg/kg/j (Rifampicine), 20 à 25 mg/kg/j (Pyrazinamide) et 15 à 20 mg/kg/j (Ethambutol). Chez l'enfant, 10 à 15 mg/kg/j pour Isoniazide, 10 à 20 mg/kg/j pour Rifampicine, 15 à 30 mg/kg/j pour Pyrazinamide et de 15 à 20 mg/kg/j pour Ethambutol. Les régimes standardisés à utiliser diffèrent en fonction des pays.

L'emploi de médicaments combinés à doses fixes de 2 (Isoniazide + Rifampicine), 3 (Isoniazide + Rifampicine + Pyrazinamide) ou 4 (Isoniazide + Rifampicine + Pyrazinamide + Ethambutol) médicaments est hautement recommandé, en particulier lorsque la prise de médicaments n'est pas surveillée (Aubry et Gaüzère, 2018).

Les patients souffrants de TB-RR/MR ne peuvent pas être traités par le traitement standard comprenant de la rifampicine et de l'isoniazide. D'autres schémas thérapeutiques sont alors proposés, ils sont plus longs que pour la TB classique. Ces schémas thérapeutiques ont beaucoup évolué ces dernières années pour prendre en compte toutes les nouvelles données d'efficacité et de sécurité des médicaments.

En 2016 il y a eu des changements majeurs dans les recommandations de l'OMS (OMS et Global Tuberculosis Programme, 2016). Le traitement de la TB-MR est maintenant conseillé à tous les patients résistant à la Rifampicine, avec ou sans confirmation de résistance parallèle à l'Isoniazide. Les lignes directrices de l'OMS de 2016 comprennent deux schémas thérapeutiques : un long de 18 à 24 mois, et un court de 9 à 12 mois.

Le schéma thérapeutique long comprend cinq antituberculeux compris dans la classification des antituberculeux de seconde intention de l'OMS. Cette classification a eu beaucoup de changements entre 2011 et 2016, ces derniers sont représentés en annexe 3. Dans la classification de 2016 on retrouve quatre groupes d'antituberculeux : les fluoroquinolones, les agents injectables de seconde ligne, les autres médicaments de seconde ligne, et les agents additionnels. On remarque que, malgré le manque d'évidence à ce stade, Bédaquiline et Délamanid ont été ajoutés dès 2016 dans les recommandations pour leurs utilisations dans des conditions spécifiques.

Tableau 5. Médicaments recommandés pour le traitement de la TB-RR/MR en 2016 (OMS et Global Tuberculosis Programme, 2016)

Medicines recommended for the treatment of RR-TB and MDR-TB ^a			
Group A. Fluoroquinolones^b	Levofloxacin	Lfx	
	Moxifloxacin	Mfx	
	Gatifloxacin	Gfx	
Group B. Second-line injectable agents	Amikacin	Am	
	Capreomycin	Cm	
	Kanamycin	Km	
	(Streptomycin) ^c	(S)	
Group C. Other core second-line agents^b	Ethionamide / prothionamide	Eto / Pto	
	Cycloserine / terizidone	Cs / Trd	
	Linezolid	Lzd	
	Clofazimine	Cfz	
Group D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)	D1	Pyrazinamide	Z
		Ethambutol	E
		High-dose isoniazid	H ^b
	D2	Bedaquiline	Bdq
		Delamanid	Dim
	D3	p-aminosalicylic acid	PAS
		Imipenem–cilastatin ^d	Ipm
		Meropenem ^d	Mpm
		Amoxicillin-clavulanate ^d	Amx-Clv
		(Thioacetazone) ^e	(T)

^a This regrouping is intended to guide the design of longer regimens; the composition of the recommended shorter MDR-TB regimen is standardized (see Section A).

^b Medicines in Groups A and C are shown by decreasing order of usual preference for use (subject to other considerations; see text).

^c Refer to the text for the conditions under which streptomycin may substitute other injectable agents. Resistance to streptomycin alone does not qualify for the definition of XDR-TB (26).

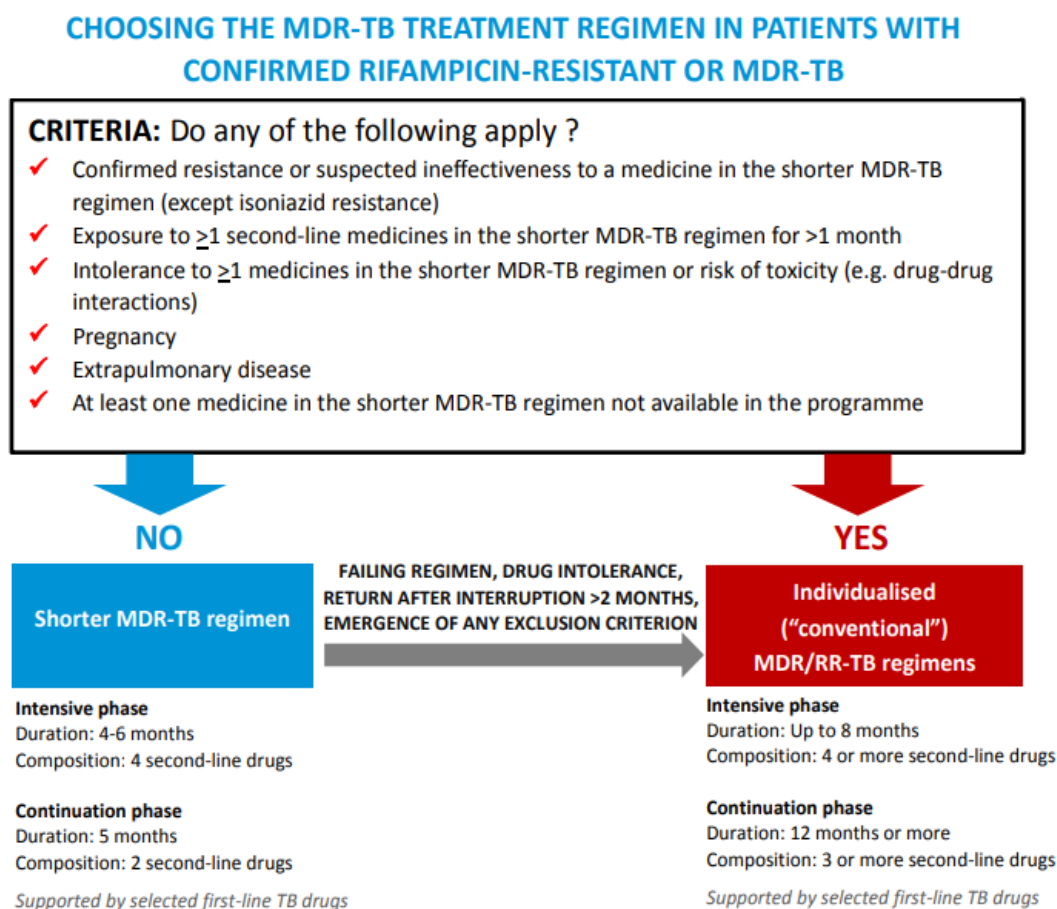
^d Carbapenems and clavulanate are meant to be used together; clavulanate is only available in formulations combined with amoxicillin.

^e HIV-status must be confirmed to be negative before thioacetazone is started.

Le protocole thérapeutique bref est quant à lui nouveau en 2016. Des études cliniques (*STREAM*) ont comparé le schéma thérapeutique classique à une stratégie plus courte durant 9 mois en Éthiopie, Mongolie, Afrique du Sud et Vietnam (OMS, 2018a). Ces études ont eu des résultats prometteurs et ont permis le changement des lignes directrices de l'OMS. Ce protocole de 9 à 12 mois est ainsi recommandé et applicable pour des patients répondant à certains critères spécifiques, indépendamment de l'âge du patient ou de son statut VIH (OMS, 2016c). Ce schéma thérapeutique est pour les patients atteints de TB-MR ou TB-RR qui n'ont jamais été traités auparavant par des antituberculeux de seconde intention, et chez qui il n'y a pas de résistance aux fluoroquinolones et aux agents injectables de 2^{ème} intention. On ne peut pas l'administrer aux patients ayant une TB-UR. Ce régime se compose d'une phase intensive de 4 à 6 mois avec des antituberculeux suivant Kanamycine, Moxifloxacine, Prothionamide, Clofazimine, Pyrazinamide, une forte dose d'Isoniazide, et Ethambutol ; puis d'une phase de continuation de cinq mois avec Moxifloxacine, Clofazimine, Pyrazinamide et Ethambutol. L'utilisation de ce régime permet de

réduire les coûts du traitement pour le patient. Ce schéma thérapeutique est bien moins coûteux que le schéma thérapeutique classique. À la fin de l'année 2017, 62 pays ont utilisé ce régime court (OMS, 2018a).

Figure 10. Détermination du schéma thérapeutique à adopter pour la TB-RR/MR(OMS et Global Tuberculosis Programme, 2016)



Entre le 16 et le 20 juillet 2018 l'OMS a convoqué un groupe d'élaboration de lignes directrices concernant l'évolution de la stratégie thérapeutique de la TB-RR/MR. L'OMS a ensuite communiqué en août 2018 un document concernant des changements importants sur les recommandations du schéma thérapeutique long de la TB-RR/MR qui sera publié d'ici la fin de l'année 2018 (OMS, 2018d). Cette communication a pour but d'encourager et préparer les pays à implémenter les nouvelles lignes directrices à venir. Des changements majeurs quant aux résultats thérapeutiques et à la qualité de vie des patients souffrants de TB-RR/MR sont attendus avec ces nouvelles stratégies.

Le changement le plus important rapporté sera le nouvel ordre de priorité des antituberculeux de seconde intention, cela favorise un schéma thérapeutique par voie orale uniquement plutôt qu’avec des injectables. L’évolution de la classification est basée sur les dernières évidences d’efficacité et de sécurité. Le groupe A correspondra aux médicaments à prioriser (Lévoﬂoxacine / Moxiﬂoxacine, Bédaquiline et Linézolide) ; le groupe B comprend les antituberculeux à ajouter (Clofazimine, Cyclosérine / Terizidone) ; enfin dans le groupe C on retrouve les agents à ajouter pour compléter le régime ou remplacer un agent du groupe A ou B qui ne peut pas être utilisé. Ce nouveau régime permet la possibilité d’un traitement par voie orale, sans injection.

Tableau 6. Groupe de médicaments recommandés pour le long schéma thérapeutique de la TB-MR (OMS, 2018d)

GROUP	MEDICINE	Abbreviation
Group A: Include all three medicines (unless they cannot be used)	Levofloxacin <u>OR</u>	Lfx
	Moxifloxacin	Mfx
	Bedaquiline ^{1,4}	Bdq
	Linezolid ²	Lzd
Group B: Add both medicines (unless they cannot be used)	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine <u>OR</u>	Cs
	Terizidone	Trd
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Ethambutol	E
	Delamanid ^{3,4}	Dlm
	Pyrazinamide ⁵	Z
	Imipenem-cilastatin <u>OR</u>	Ipm-Cln
	Meropenem ⁶	Mpm
	Amikacin (<u>OR</u> Streptomycin) ⁷	Am (S)
	Ethionamide <u>OR</u>	Eto
	Prothionamide	Pto
<i>p</i> -aminosalicylic acid	PAS	

1. Evidence on the safety and effectiveness of Bdq beyond 6 months was insufficient for review; extended Bdq use in individual patients will need to follow [‘off-label’ use best practices](#).
2. Optimal duration of use of Lzd is not established. Use for at least 6 months was shown to be highly effective, although toxicity may limit its use.
3. The position of Dlm will be re-assessed once individual patient data from trial 213 has been reviewed; these data were not available for the evidence assessment in July outlined above. Evidence on the safety and effectiveness of Dlm beyond 6 months was insufficient for review; extended use of Dlm in individual patients will need to follow [‘off-label’ use best practices](#).
4. Evidence on concurrent use of Bdq and Dlm was insufficient for review.
5. Z is only counted as an effective agent when DST results confirm susceptibility.
6. Amoxicillin-Clavulanic acid is administered with every dose of Imp-Cln or Mpm but is not counted as a separate agent and should not be used as a separate agent.
7. Am and S are only to be considered if DST results confirm susceptibility and high-quality audiology monitoring for hearing loss can be ensured. S is to be considered only if Am cannot be used and if DST results confirm susceptibility (S resistance is not detectable with 2nd line molecular line probe assays and phenotypic DST is required).

On remarque dans cette nouvelle classification que Kanamycine et Capreomycine (des injectables) ne sont plus recommandés, cela est dû aux forts taux d'échecs du traitement et de rechutes associés à leurs utilisations. Amikacine reste cependant encore recommandé. Bédaquiline en revanche passera dans la catégorie à prioriser.

Concernant le schéma thérapeutique court, Bédaquiline n'a pas encore eu assez d'évidence pour remplacer kanamycine et capreomycine. Cependant kanamycine et capreomycine n'étant plus recommandés, amikacine devrait ainsi être privilégié.

Cette nouvelle ligne directrice sera alors évaluée dans les différents pays afin de juger de son adoption et application d'un point de vue national.

E. Les antituberculeux

1. Les principaux antituberculeux

L'Isoniazide (Rimifon[®]) est un puissant et rapide bactéricide, il empêche la synthèse de la paroi bactérienne. Il est actif sur les bacilles extracellulaires et à moindre degré sur les bacilles intracellulaires. Isoniazide est indiqué dans le traitement curatif de la TB active et de la primo-infection symptomatique. Il fait également partie du traitement prophylactique en monothérapie. Sa posologie est de 4-5 mg/kg/j chez l'adulte, et 5-10mg/kg/j chez l'enfant. Il est disponible en comprimé, ou en ampoule intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM).

La rifampicine (Rifadine[®] et Rimactan[®]) est également un bactéricide, elle agit en bloquant la transcription du génome bactérien. C'est le traitement de première intention le plus efficace. Il est actif sur le bacille de Koch dans ses populations extracellulaires et intracellulaires. Rifampicine est indiquée pour la TB en association avec Isoniazide, Pyrazinamide, et Ethambutol. Elle est également indiquée pour la lèpre, les infections à staphylocoques, pour la légionellose, la brucellose et pour l'antibioprophylaxie des méningites à méningocoque. Sa posologie est de 10 mg/kg/j chez l'adulte et l'enfant. Il est disponible en gélule, suspension sirupeuse ou flacons IV.

La Pyrazinamide (Pirilène®), aussi un fort bactéricide, est actif sur les bacilles intracellulaires même à leur état de quiescence, et sur les bacilles à métabolisme lent dans le caséum. Elle est indiquée dans le traitement curatif de la TB active, et de la primo-infection. Elle est également indiquée dans le traitement prophylactique en association avec la Rifampicine pour les patient VIH positifs. Pour le traitement curatif, elle est utilisée à la posologie de 20 à 25 mg/kg/j chez l'adulte et 20 mg/kg/j chez l'enfant. Ce médicament est disponible en comprimés.

L'éthambutol (Dexambutol® et Myambutol®) est quant à lui un bactériostatique, c'est-à-dire qu'il arrête la prolifération des bactéries, plus spécifiquement il inhibe la synthèse des acides mycoliques. Il agit principalement sur les bacilles des cavernes, mais a aussi une action sur les bacilles intracellulaires. Il n'a pas d'action sur les bacilles du caséum solide. Il est indiqué seulement dans le traitement de la TB active et de la primo-infection symptomatique. Sa posologie est de 15 à 20mg/kg/j chez l'adulte, 25-30 mg/kg/j chez l'enfant et 40 mg/kg/j chez le nourrisson.

2. Les antituberculeux de 2nde intention

Les médicaments disponibles pour la TB-MR sont plus toxiques et moins efficaces que les médicaments pour la TB classique.

Les aminosides (Streptomycine, Kanamycine et Amikacine) sont des bactéricides, ils agissent en perturbant la synthèse protéique. Ils sont actifs sur les bacilles extracellulaires uniquement. Ils sont indiqués en association avec d'autres antituberculeux de 2^{ième} intention dans le traitement de la TB-MR à la posologie de 15 mg/kg/j en IM ou IV. Les principaux effets indésirables des aminosides sont la néphrotoxicité (toxicité rénale) et l'ototoxicité (toxicité auditive) il y a un risque de perte auditive irréversible. L'ototoxicité est supérieure pour Streptomycine et Kanamycine que pour Amikacine.

Les fluoroquinolones (Lévofoxacine, Moxifloxacine ou Gatifloxacine) sont également des bactéricides sur les bacilles intra- et extracellulaires. Ils empêchent la réplication de l'ADN bactérien en se fixant sur les extrémités des brins d'ADN. Le complexe ADN-quinolone entraîne la mort de la bactérie. Moxifloxacine et Gatifloxacine sont plus efficaces que Lévofoxacine dans le modèle murin. Ils ont une bonne tolérance à court terme mais celle à long terme est encore mal connue. Ils sont indiqués seulement dans la deuxième ligne de traitement de la TB.

L'Ethionamide (Trecator[®]) est un bactériostatique sur bacilles intra- et extra-cellulaires. Sa posologie est entre 500 et 750 mg/j.

La cyclosérine est également un bactériostatique, sa posologie est de 10 à 15 mg/kg/jour. Ces effets secondaires sont les convulsions et d'autres manifestations neurologiques centrales (dépression, délires et céphalées).

Linézolide (Zyvoxid[®]) est un antibiotique avec une forte activité bactériostatique et une faible activité bactéricide. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la synthèse protéique. La posologie est de 600 mg/j puis de 300 mg/j après la négativation des cultures. Ce traitement doit être bien monitoré car il peut provoquer une toxicité hématologique et neurologique (Lee et al., 2012).

La Clofazimine (Lamprène[®]) est un bactériostatique utilisé dans le traitement de la lèpre et dans le cas de TB-UR (Padayatchi et al., 2014). Les effets indésirables remarqués sont la coloration brune de la peau et l'allongement de l'intervalle QT. L'intervalle QT est un segment de l'électrocardiogramme correspondant à la contraction cardiaque, l'allongement de QT signifie que la durée de la contraction est plus longue que la normale.

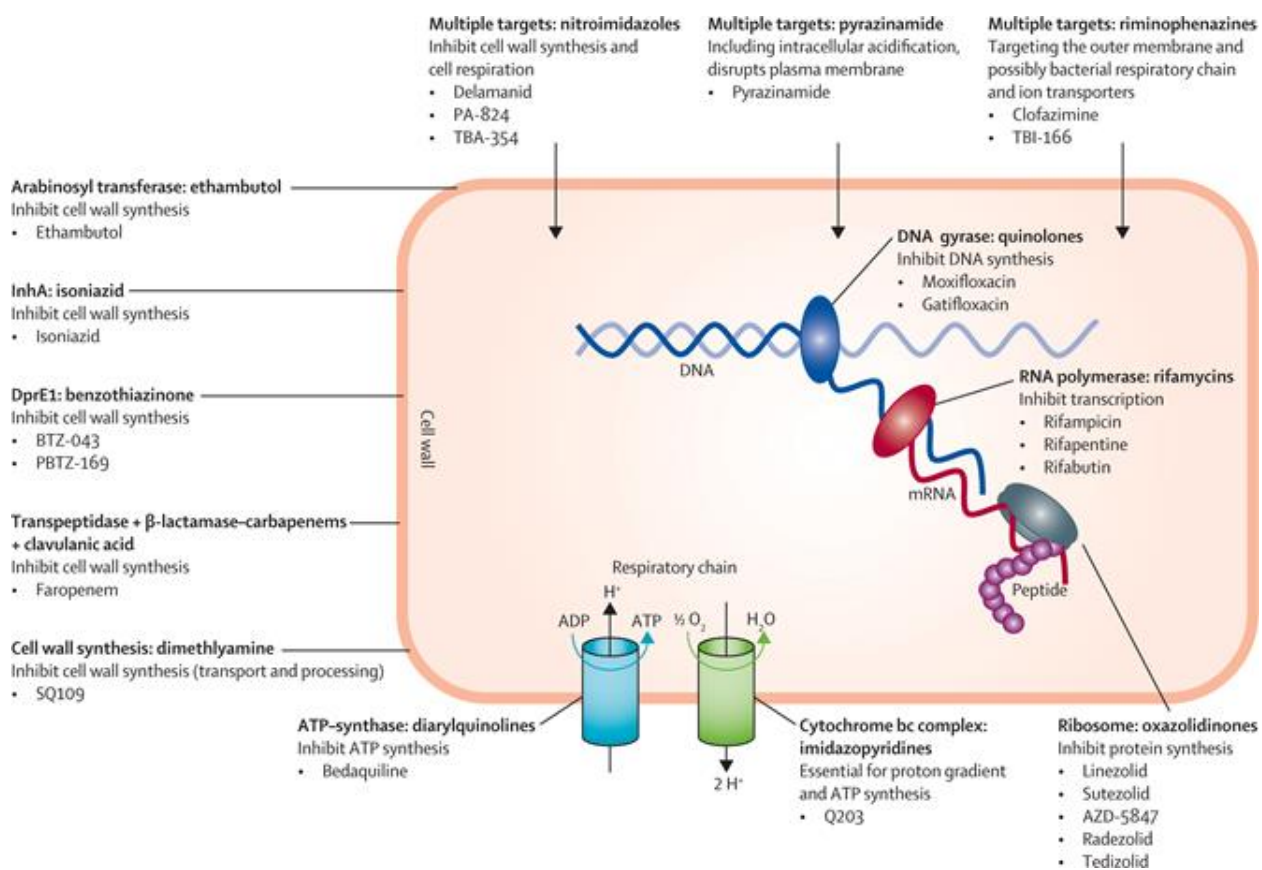
L'Acide Para-Aminosalicylique (Paser[®]) est un bactériostatique avec une posologie de 8 à 12 g/j chez l'adulte, et 200 à 300 mg/kg/j chez l'enfant. Ces effets secondaires incluent des troubles digestifs, l'hypothyroïdie, des hépatites etc.

À ce stade le dernier médicament introduit avec un mécanisme d'action innovant était la rifampicine sortie dans la fin des années 1960. Depuis sa sortie un nombre croissant de cas de résistance à la rifampicine a été rapporté dans le monde. Il était ainsi nécessaire de découvrir de nouvelles molécules avec des nouveaux mécanismes d'action. Deux nouveaux antituberculeux ont été développés très récemment, il s'agit de Bédaquiline (Sirturo[®]) et de Délamanid (Delyba[®]). Ils sont de plus en plus utilisés dans le traitement de la TB-MR, RR et UR. L'OMS a déterminé des conditions particulières pour leur utilisation en 2016, ces recommandations évoluent rapidement avec la récolte des données de sécurité et d'efficacité actuelle. Afin d'éviter l'apparition de résistance aux nouveaux antituberculeux, des précautions d'utilisations devraient être effectuées par tous les médecins prescripteurs et tous les patients qui les utilisent.

Bédaquiline (Sirturo[®]) est le premier médicament développé à avoir un nouveau mécanisme d'action depuis 40 ans, sa présentation sera dans la partie suivante (II-E-3 : Présentation de Sirturo[®] (Bédaquiline)).

Délamanid (Deltyba[®]) inhibe la synthèse des composants de la paroi cellulaire des mycobactéries. Les effets indésirables principalement rencontrés sont les nausées, les vomissements, les céphalées, l'insomnie etc. C'est un comprimé pelliculé. Il est indiqué pour la TB-MR chez l'adulte. Cependant d'après les dernières recommandations de l'OMS, il serait à privilégier pour les enfants et adolescents entre 6 et 17 ans avec une TB-MR/RR sous des conditions spécifiques. La dose recommandée est de 50 mg deux fois par jour pour les enfants entre 6 et 11 ans, et de 100 mg deux fois par jour pour les adolescents pendant 6 mois (Lienhardt et al., 2016).

Figure 11. Mécanismes d'action des différents antituberculeux (Zumla et al., 2014)



3. Présentation de Sirturo® (Bédaquiline)

La Bédaquiline (Sirturo®) est une molécule ciblant les mycobactéries multirésistantes. Il s'agit du premier traitement antituberculeux ayant un nouveau mécanisme d'action à avoir été approuvé par la FDA^{iv} et l'EMA^v depuis plus de 40 ans (Johnson&Johnson, 2016). Sirturo® est produit par le laboratoire Johnson & Johnson.

Compte tenu de l'importance de ce nouveau médicament, Sirturo® a été approuvé par une procédure d'approbation accélérée (FAST-TRACK) par la FDA en fin d'année 2012, et une approbation conditionnelle dans l'UE en 2014. Actuellement Sirturo® est en étude de phase III^{vi}.

L'approbation de Bédaquiline est ainsi basée sur des essais cliniques de phase II^{vii} :

- ❑ Un essai contrôlé randomisé (C208) a démontré l'efficacité et la sécurité du produit en comparaison à un placebo dans le traitement de la TB-MR en association avec un traitement de fond.
- ❑ Une étude ouverte de phase II comprenant un seul groupe (C209) a démontré l'innocuité et l'efficacité de Sirturo® chez les patients atteints de TB-MR, y compris ceux atteints de pré-TB-UR et TB-UR.

Une étude de phase III et une collecte de données dans plusieurs pays font alors partie des engagements post-approbation de la FDA et de l'EMA.

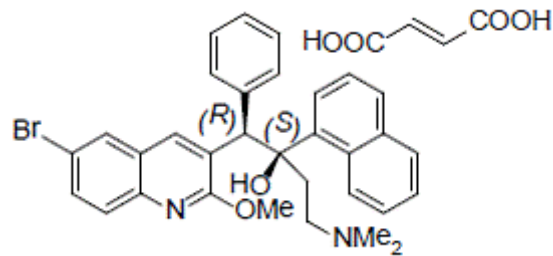
^{iv} La FDA (The Food and Drug Agency) est une agence gouvernementale des Etats Unis fondée en 1906. La FDA est responsable de la protection de la santé publique en s'assurant de la sécurité et de l'efficacité des médicaments humains et vétérinaires, des produits biologiques et des dispositifs médicaux.

^v L'EMA (European Medicines Agency) est l'agence d'évaluation des produits médicaux de l'Union Européenne.

^{vi} Les essais cliniques de phase III sont menés sur un plus grand nombre de personnes qui sont représentatifs de la population de patients visés. Ils ont pour objectifs de comparer le médicament en étude à un placebo ou au traitement de référence.

^{vii} Les essais cliniques de phase II sont menés sur un groupe de personnes atteints de la pathologie visée. Ils ont pour objectif de déterminer la posologie optimale pour assurer la meilleure efficacité et tolérance du médicament en étude.

Figure 12. Structure chimique Sirturo® (Rxlist, 2017)



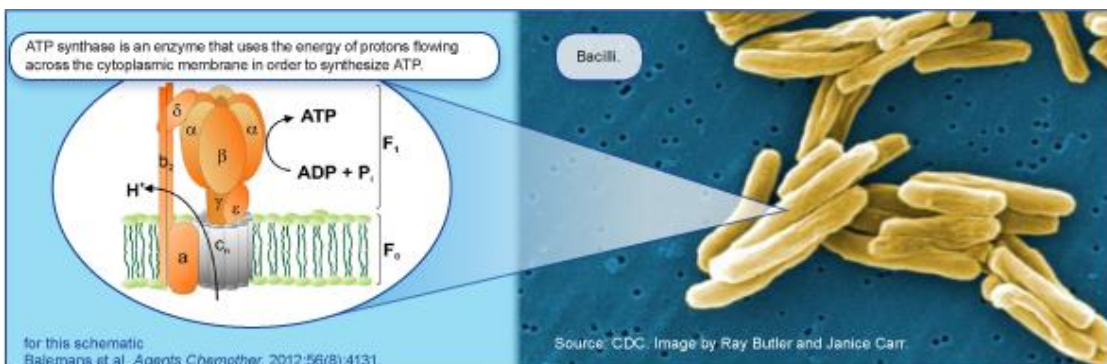
Indication

Jusqu'à présent Bédaciline est indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la TB-MR pulmonaire chez les patients adultes (≥ 18 ans), lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance ("RCP Sirturo," 2014). Cette indication se base sur l'analyse du temps de conversion des cultures des deux études de phase II.

Mécanisme d'action

Sirturo® est un diarylquinoline avec un mécanisme d'action unique qui repose sur le blocage spécifique de l'ATP synthase (adenosine 5'-triphosphate), enzyme essentielle à la production d'énergie chez *Mycobacterium Tuberculosis* (Johnson&Johnson, 2018a). Cette inhibition entraîne la mort des bacilles tuberculeux en réplication et ceux « dormants ».

Figure 13. Mécanisme d'action de Sirturo® (Johnson&Johnson, 2018a)



Au début des étapes de développement de ce médicament il était référencé en tant que “R207910”. Des études in vitro, et in vivo chez des souris, ont prouvé que son utilisation pouvait être efficace dans la TB classique et la TB-MR (Andries et al., 2005).

Administration et posologie

Il est recommandé d'administrer Sirturo® par “Directly Observed Therapy” (DOT) program. Le DOT programme est une méthode d'administration de médicaments dans laquelle un professionnel de santé observe chaque personne prendre son traitement. Ce programme permet de s'assurer que le patient reçoit et prend tous les médicaments prescrits et de surveiller la réponse au traitement (AIDSinfo, 2018). Il est important que le médicament soit bien utilisé conformément aux directives de l'OMS afin d'éviter l'apparition de résistance.

Sirturo® est disponible en comprimés de 100 mg. Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) on retrouve une posologie sur 24 semaines, avec les deux premières semaines à 400 mg une fois par jour, et les suivantes à 200 mg trois fois par semaine.

Effets indésirables et contre-indications

Les principaux effets indésirables rencontrés sont des affections du système nerveux (céphalées, vertiges), des affections cardiaques avec notamment l'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, des affections gastro-intestinales, des affections hépatobiliaires avec l'augmentation des transaminases, et enfin des affections musculosquelettiques et systémiques (arthralgies). L'augmentation des transaminases correspond à une élévation des taux des enzymes hépatiques (ASAT/ALAT).

Sirturo® sera contre-indiqué si le patient présente une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients présents dans le médicament.

Les recommandations de l'OMS

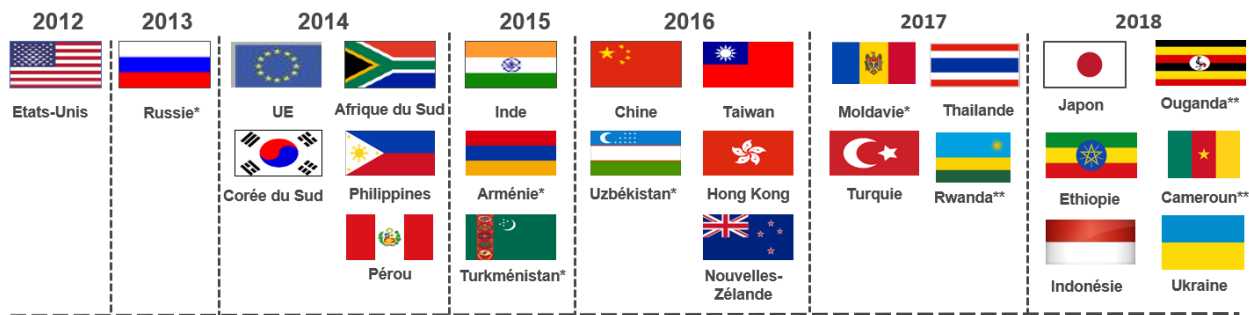
Depuis la commercialisation de Sirturo® l'OMS a fait évoluer ses recommandations grâce aux essais cliniques, aux études effectuées, et aux RWE qui ont de plus en plus d'impact dans les prises de décisions. Les dernières lignes directrices sont prévues pour la fin d'année 2018 sur la base de la dernière communication de l'OMS datant d'août 2018. À présent Sirturo® sera recommandé pour être en première ligne de traitement de la TB-MR.

Figure 14. Évolution des lignes directrices de l'OMS avec Sirturo® de 2013 à 2018



Les autorisations et utilisations de Sirturo®

Figure 15. Autorisations de mise sur le marché de Sirturo®



*L'autorisation est détenue par Pharmstandard (un partenaire de fabrication)

**Procédure de collaboration de l'OMS pour l'enregistrement accéléré

Afin de promouvoir un large accès de Sirturo® dans le monde, de nombreux partenariats ont été développés entre Johnson & Johnson et des associations et des organisations. Travailler dans un domaine sous-financé comme la TB pharmacorésistante nécessite des partenaires de la phase de développement du médicament jusqu'au lancement et au déploiement du médicament.

Sirturo® a ainsi été aidé par une série de différents partenaires : le Global Drug Facility (GDF)^{viii}, l'agence des États-Unis pour le Développement International (USAID)^{ix}, Le partenariat Halte à la TB, La Fondation Bill et Melinda Gates^x, Pharmstandard (un partenaire de fabrication), l'Union Internationale Contre la TB et les Maladies Respiratoires (L'Union)^{xi}, l'Alliance contre la TB etc... (AMR Industry Alliance, n.d.).

En 2013, Pharmstandard a permis de promouvoir l'accès en Russie. Aujourd'hui il permet également l'accès dans les pays de la CIS (Commonwealth of Independent States).

Le 29 avril 2014, la compagnie pharmaceutique a annoncé sa collaboration avec le responsable d'approvisionnement du GDF, l'International Dispensary Association (IDA), pour améliorer l'accès et la distribution de Sirturo® dans plus de 130 pays.

Le 6 mars 2015, l'USAID et Janssen Therapeutics ont signé un accord pour fournir gratuitement Sirturo® aux patients atteints de TB-MR (Stop TB Partnership, 2018b). En vertu de cet accord, Janssen fera don de 30 millions de dollars du médicament Sirturo® sur une période de 4 ans pour la TB-MR. Ce don de médicaments permettra à plus de 100 pays éligibles à revenu faible ou intermédiaire (dont l'Inde et la Chine) d'accéder gratuitement à ce traitement. Ce don de médicament sera accessible dans le cadre du partenariat Halte à la TB entre l'USAID et le GDF.

En juin 2018, 63 000 traitements ont été ainsi rendus disponibles dans plus de 105 pays ("Global Snapshot," 2018). Dans les 30 pays les plus touchés par la TB-MR, 29 ont pu avoir accès à Sirturo®. Au premier août 2018, 24 659 patients ont pu bénéficier de Bédaquiline (annexe 4). La majorité vit en Afrique du Sud (16 800 patients) ("Country Updates," 2018).

L'Afrique du Sud est le premier pays à avoir ajouté Sirturo® dans les directives nationales du traitement de la TB-RR/MR le 18 juin 2018 (Médecin sans frontières, 2018).

^{viii} Le GDF pour la TB a été lancé en 2001 dans le but d'améliorer l'accès aux traitements et aux diagnostics de la TB en termes de qualité et de coût pour les patients (Stop TB Partnership, 2018a). Il est le plus grand fournisseur mondial de médicaments, de matériels de diagnostic et de fournitures de laboratoire pour la TB.

^{ix} L'USAID (United States Agency for International Development) est une agence indépendante du gouvernement des États-Unis chargée du développement économique et de l'assistance humanitaire dans le monde.

^x La Fondation Bill & Melinda Gates est une fondation américaine philanthropique créée en 2000. Son objectif est d'apporter à la population des innovations en matière de santé. Sa devise est « All Lives Have Equal Value ».

^{xi} L'Union a été créée en 1920. C'est une organisation internationale ayant pour but de contrôler la TB et les maladies respiratoires et de promouvoir l'autonomie nationale.

(1) Les partenaires en Inde

Sirturo[®] a été approuvé en Inde pour usage conditionnel par la DCGI en 2015 (Janssen, 2016). Il est destiné à l'adulte (>18 ans) dans le cadre d'une combinaison de traitements contre la TB-MR lorsqu'un régime efficace ne peut pas être fourni.

L'introduction de Sirturo[®] est gérée par le Programme National Révisé de Maitrise de la TB, le RNTCP^{xii}. Initialement, 600 patients ont eu un accès gratuit à Sirturo[®] par l'intermédiaire de six hôpitaux et instituts publics d'importance nationale dans le traitement de la MDR-TB. Il s'agit de : l'Institut national de recherche pour la TB de l'hôpital gouvernemental de médecine thoracique de Chennai, l'Institut National de la TB et des maladies respiratoires de New Delhi, l'Institut Rajan Rabu pour la médecine pulmonaire et la TB de New Delhi, l'hôpital Sewri/Kem de Mumbai, l'école de médecine et hôpital B.J. de Ahmedabad, et enfin l'école gouvernementale de médecine de Guwahati.

Cette première initiative permet au RNTCP de recueillir des RWE, d'évaluer le rôle de Sirturo[®] dans le traitement de la TB-MR, et d'établir son profil de sécurité notamment concernant la cardiotoxicité. Fin 2017, près de 900 patients ont initié un traitement contenant Sirturo[®] (RNTCP, 2018).

Au total, Sirturo[®] a été rendu disponible dans 21 centres. Il y a en Inde 147 centres spécialisés, le programme prévoit d'étendre l'utilisation de Sirturo[®] à tous les états, cela implique des préparations et formations de personnels.

^{xii} Le RNTCP (Revised National Tuberculosis Control Program) est une initiative du gouvernement indien pour lutter contre la TB. Le programme a pour objectif de parvenir à une Inde sans TB.

(2) Les partenaires en Chine

Sirturo[®] a été approuvé en Chine en 2016 pour son utilisation chez l'adulte dans le cadre d'une combinaison de traitements contre la TB pulmonaire due à une mycobactérie multirésistante. En mars 2018 Xian Janssen Pharmaceutical Ltd. (Johnson & Johnson) confirme que Sirturo[®] est disponible en Chine à travers le Programme d'Introduction des Nouveaux Médicaments et de Protection (NDIP)^{xiii} (Johnson&Johnson, 2018b). Dans un premier temps le NDIP fournira un accès gratuit à Sirturo[®] grâce au partenariat entre Johnson & Johnson et l'USAID. Il y aura ainsi un accès contrôlé de ce nouveau médicament chez 1000 patients répartis dans 16 hôpitaux publics dans le pays. Les premiers patients à avoir pu bénéficier du NDIP programme ont reçu Sirturo[®] en février 2018.

En mars 2018, six hôpitaux ont commencé à recevoir le traitement grâce au NDIP Programme : le centre hospitalier thoracique de Beijing, le centre hospitalier thoracique, l'hôpital n°6 de Zhengzhou, l'hôpital central de la ville de Changsha, l'hôpital n°3 de Shenzhen et le centre de santé publique de Chengdu.

^{xiii} Le NDIP (New Drug Introduction & Protection Program)

III. La proposition de valeur de Sirturo®

A. Le fardeau clinique et économique actuel

1. Situation actuelle en Inde

L'Inde est le deuxième pays le plus peuplé au monde avec 1,3 milliard de personnes. Selon les données de l'OMS, les dépenses de santé par habitant étaient de 267\$ en 2014, les dépenses de santé totales représentent 4,7% du PIB en 2014 (OMS, n.d.). Le secteur de la santé est en rapide croissance, mais reste confronté à d'importants défis avec un système de santé publique sous-développé, en sous-effectif et sous-financé. Un système de santé privé a récemment été mis en place mais les coûts restent très élevés pour les patients. Plus de 63 millions d'Indiens sont confrontés chaque année à l'appauvrissement en raison des coûts catastrophiques des soins de santé (Ministry of Health & Family Welfare, 2014).

a) La TB et la TB-MR, des priorités de santé publique

L'OMS estime qu'il y a eu en Inde 2 740 000 cas de TB et 421 000 décès en 2017, ce qui place le pays avec la plus haute incidence et le plus haut taux de mortalité au monde. Parmi ces cas de TB, 135 000 sont en réalité des TB-RR/MR. L'Inde est ainsi le pays qui souffre le plus de cette pathologie, c'est un problème de santé publique massif.

En 2018 le budget alloué à la TB est de 580 millions US\$ avec 79% d'origine domestique et 21% d'origine internationale (OMS, 2018a). L'investissement pour lutter contre la TB augmente ces dernières années. En effet en 2017 le budget était de 525 millions US\$ avec des sources à 74% domestique. Le budget domestique avait alors déjà triplé par rapport à 2016 et l'enveloppe budgétaire avait ainsi doublé (OMS, 2017). Les moyens mis en place sont dans le prolongement de l'envie de Narendra Modi, Premier ministre, à mettre un terme définitif à la TB d'ici 2025. Le ministre de la santé et du bien-être familial, Shri Jagat Prakash Nadda, explique dans une interview le 30 mai 2018 qu'un bon leadership et un fédéralisme coopératif sont clés pour mettre fin à la TB (OPINIONS, 2018). Après avoir déjà éliminé la polio et le pian, ils sont convaincus de pouvoir faire de même pour la TB. L'Inde se place en chef de file dans le combat de la TB, il peut être une source d'inspiration pour les autres pays fortement touchés.

Par ailleurs, diminuer le taux de TB-MR en Inde permettrait de diminuer le taux de résistance de la TB au niveau mondiale en diminuant la propagation de la résistance. D'un point de vue économique, traiter un cas de TB-MR en Inde est 80 fois moins cher que de traiter un cas aux US (World Bank Group, 2016).

b) L'impact économique de la pathologie

Différentes études effectuées en Inde démontrent que les dépenses de santé chez les patients ayant la TB, et la TB-MR sont souvent catastrophiques, on parle de Dépenses de Santé Catastrophiques (CHE)^{xiv}.

Une étude à Pondichéry en Inde détermine que le coût total moyen du diagnostic et de la phase intensive de traitement de la TB est de 195\$ (52,1-492,9) avec un coût direct de 65,3\$ (22,3 - 156,5) et un coût indirect de 50,2\$ (0,9 – 295,1) (Prasanna et al., 2018). Considérant un CHE à partir du seuil $\frac{\text{Coût total}}{\text{Dépense annuelle non alimentaire}} > 40\%$, alors 38,2% des ménages de cette étude sont frappés par des CHE. On remarque aussi dans cette étude que les patients avec une co-infection au VIH sont plus susceptibles d'avoir des CHE.

Une étude chez un groupe tribal d'Inde Centrale (Muniyandi et al., 2015), particulièrement vulnérable, prouve l'importance du coût direct pour le patient OOP. 6 familles sur 33 ont supporté des coûts OOP beaucoup plus importants que leurs revenus. Ce paiement OOP pourrait ainsi pousser 2,2% des patients en ambulatoire, ou un quart des patients hospitalisés dans le stade de pauvreté en une année. Ainsi 45% des personnes ayant des symptômes de TB dans ce groupe sont dissuadés d'effectuer des diagnostics car ils ne peuvent pas subvenir aux coûts directs (les prix des consultations, des médicaments et des tests en laboratoire) et aux coûts indirects (coût des transports, de la nourriture spéciale etc...).

Ces dépenses de santé sont d'autant plus catastrophiques pour la TB-MR. Le Professeur Nair et son équipe ont cherché à déterminer en 2015 le coût total de la gestion de la TB-MR pour un patient et de déterminer les ressources financières utilisées (Nair et al., 2017). L'étude porte sur

^{xiv} CHE, Catastrophic Health Expenditure, Les dépenses de santé sont considérées catastrophiques lorsqu'un ménage doit réduire ses dépenses de base sur une période donnée pour faire face aux coûts de santé. Il n'y a pas de consensus sur la définition de CHE par rapport à la proportion seuil des dépenses des ménages. Certaines études utilisent un seuil entre 5% et 20% du revenu total du ménage. Les analyses utilisent de plus en plus le seuil de 40% de la capacité à payer d'un ménage (c'est à dire des dépenses non alimentaires) (Xu et al., 2003).

30 patients souffrants de TB-MR recevant un traitement pendant 24 mois. Les dépenses totales étudiées pour le traitement de la TB-MR étaient de 140 752,50 Rs^{xv} pour la période, comprenant 129 406,17 Rs seulement pour les médicaments. La majeure contribution de ces dépenses vient du revenu personnel du patient (en moyenne 1 473,67 Rs/mois), des contributions venant de groupes socioreligieux, des fonds des hôpitaux, des aides des laboratoires pharmaceutiques, et des réductions des pharmacies.

D'après une étude effectuée en 2018 dans un hôpital de soins tertiaire, le coût du traitement pour un patient est en moyenne de 5 723 \$/an, et 37% représente le coût des médicaments (Mullerpattan et al., 2018). Dans cette cohorte de 50 patients, le revenu annuel est compris entre 0\$ et 63 000\$ avec une moyenne de 11 430\$, ainsi le coût du traitement représente 2,56% à 180,34% du revenu familial annuel.

La TB et la TB-MR ont un impact socio-économique particulièrement important en Inde (R Rajeswari et al., 1999). Les coûts indirects doivent être pris en compte dans le coût de la maladie. Que ce soit en milieu rural ou en milieu urbain beaucoup de patients s'endettent à cause de la TB. Le coût indirect dû à leur absence au travail a aussi un impact sur l'économie du ménage. En moyenne pour la TB on compte 83 jours d'absence dont 48 avant le traitement. Ce temps de latence représente le temps moyen en Inde pour aller consulter et obtenir un diagnostic. Le taux d'absence au travail est étroitement corrélé avec la scolarité des patients (111 jours d'absence en moyenne pour les patients illettrés en milieu rural, et 47 jours en moyenne pour ceux instruits en milieu rural également). Les coûts indirects encourus appauvrissent encore plus les patients. En plus des coûts indirects, la TB implique aussi des coûts intangibles tels que la stigmatisation, et le rejet des membres de la famille. Au total, 15% des patients ruraux et 11% des patients urbains ont rapporté qu'en raison de leur TB ils n'ont pas été acceptés par leur famille. De plus, en raison de la situation économique provoquée par la TB 33% de la population exprime une angoisse mentale. La maladie impacte aussi la santé de la famille, et la vie des enfants de patients ; 34% des patients ne peuvent plus subvenir aux besoins de leurs enfants (nourriture, vêtements, livre d'école, etc.). Des enfants de patients arrêtent l'école pour trouver un emploi et subvenir aux besoins de leurs familles.

^{xv} Rs = Indian Rupee, Taux de conversion : 1Rs = 0,014 USD le 17 Octobre 2018.

2. Situation actuelle en Chine

La Chine est le pays le plus peuplé du monde. Il contient 1 399 millions de personnes réparties dans les 31 provinces (“Live China population,” 2018). L’espérance de vie est de 75 ans. Ce pays représente 18% du marché pharmaceutique mondial. Selon les données de l’OMS, les dépenses de santé par habitant étaient de 731 \$ en 2014, ce qui représente 5,5% du PIB par habitant (OMS, n.d.). Le PIB par habitant (à parité de pouvoir d’achat) est de 13 166,7 US\$. Les dépenses pour les médicaments sont en moyenne de 288,1 US\$ soit 39,4% des dépenses totales de santé par habitant. C’est un pays à revenu moyen-supérieur en rapide développement, il existe une grande disparité entre les provinces et les territoires en termes de niveau de développement économique et de densité de population.

a) La TB et la TB-MR, des priorités de santé publique

En Chine, l’OMS estime 889 000 cas de TB en 2017, ce qui place le pays en 3^{ème} position après l’Inde et l’Indonésie. 38 800 personnes sont décédées en Chine à cause de la TB en 2017. Le pays a le deuxième plus haut taux de TB-RR/MR au monde avec 73 000 cas dans la même année.

En 2017, le budget alloué au financement de la TB était de 384 millions US\$: 96% domestique, 3% international et 1% non financé (OMS, 2017). En 2018 le budget a énormément augmenté et est passé à 609 millions US\$, 87% de source domestique, 2% international et 11% n’est pas financé (OMS, 2018a).

Ces dernières années le gouvernement Chinois a introduit de nombreux projets pour diminuer l’incidence de la TB et de la TB-MR. En 1990, le Centre National pour le Contrôle et la Prévention de la TB a mis en place une politique de prise en charge gratuite de la TB grâce au Programme National de contrôle de la TB (NTP). Ainsi d’après le gouvernement le traitement de la TB serait gratuit, cependant des études ont identifié qu’en plus du diagnostic et du traitement, il y a des coûts médicaux additionnels qui ne sont pas pris en compte ; tels que les médicaments pour protéger le foie, des examens supplémentaires, ou des dépenses non médicales (les transports, les compléments alimentaires, etc ...).

En 1991, la Chine a lancé un projet sur 10 ans de Contrôle des Infections et des Maladies Endémiques (IEDC)^{xvi} (TBFACTS, n.d.). Il a été réalisé dans 13 provinces. Une partie du projet était de faire adopter les DOTS (“*Directly Observed Treatment, Short-course*”) qui ont été développés par l’OMS en 1989. Entre 1990 et 2000 le nombre de personnes ayant la TB a diminué de 36.1% dans ces provinces. Ce projet a montré que la rapide dissémination des DOTS, a pu avoir lieu grâce à deux éléments : l’engagement politique de la part des dirigeants du gouvernement, et un système institutionnel contre la TB permettant la diffusion et la mise en œuvre rapides d’un ensemble unique de directives techniques pour la lutte antituberculeuse.

Entre 2002 et 2009, le projet de contrôle de la TB en Chine a été mis en place dans 16 provinces. Il était question de trouver et soigner les patients infectés par la TB et de recevoir les soins gratuits pendant six mois. Le projet a également offert des incitations financières pour le patient (frais de déplacement) et le personnel médical (20 RMB^{xvii} pour chaque cas signalé, et 100 à 120 RMB pour chaque patient qu’il surveille). Le but était d’augmenter le taux de détection et de guérison. Ce projet a permis de guérir 1 499 millions de patients (93,8% des patients traités).

Entre le 1^{er} Octobre 2006 et le 30 juin 2014, la Chine a pu étendre l’accès aux soins de la TB-MR à l’aide d’un partenariat avec le Fonds Mondial de lutte contre le sida, la TB et le paludisme (Wang et al., 2017). Durant cette période, le nombre des sites de diagnostics de la TB-MR est passé de 2 à 92 ce qui couvre 921 des 3000 comtés du pays. Sur les 130 910 patients soumis à un test de dépistage, 9 183 ont été diagnostiqués pour la TB-MR et ont pu commencer un traitement. Ce dernier a rencontré 48,5% de succès. Ce partenariat a permis de renforcer les capacités et la qualité des diagnostics et la mise à disposition de traitements appropriés.

En 2009 le Ministère de la Santé et le CDC (“*China Center for Disease Control and Prevention*”) ont développé un programme innovant pour la prévention et le contrôle de la TB et le TB-MR avec le support de la fondation Bill et Melinda Gates (Tang et al., 2016). L’objectif de ce partenariat est d’améliorer la détection et le traitement des cas de TB en Chine. La fondation a financé 33 millions US\$ entre 2009 et 2014.

^{xvi} IEDC = Chinese Infectious and Endemic Disease Control

^{xvii} Le RMB, ou Renminbi, est la monnaie en Chine. Taux de conversion : 1 RMB = 0,14 USD le 17 octobre 2018.

Tous ces projets prouvent la détermination de la Chine à vouloir en finir avec la TB et la TB-MR. Cependant une étude réalisée en 2016 sur le taux d'admission des patients à l'hôpital et le coût de leur soin a démontré qu'il reste encore beaucoup de progrès à faire (Hu et al., 2016). Plus de la moitié des patients à l'hôpital sont traités par des régimes de médicaments inadaptés, les médicaments de seconde intention sont utilisés de manière excessive, et les résultats aux traitements restent médiocres. Parmi les causes décrites on retrouve l'incompréhension de la lutte antituberculeuse par les patients et les professionnels, les incitations des assurances maladie à être pris en charge en milieu hospitalier, et enfin les incitations financières des hôpitaux à générer des revenus grâce aux services pour la TB alors que le traitement devrait plutôt être en ambulatoire. Ainsi, des programmes d'éducation sanitaire, des réformes de la réglementation de l'assurance-maladie et l'amélioration des lignes directrices sur le traitement sont nécessaires pour que les patients reçoivent les soins appropriés.

b) L'impact économique de la pathologie

En 2013, une enquête a été menée sur 747 cas de TB pour déterminer l'incidence des familles expérimentant un CHE (Zhou et al., 2016). Si le CHE est atteint lorsque les dépenses annuelles pour la TB dépassent le seuil de 10% du revenu total de la famille alors 66,8% expérimentent des CHE. Si le CHE est atteint lorsque les dépenses annuelles pour la TB dépassent le seuil de 40% de la capacité à payer du ménage alors 54,7% expérimentent des CHE. D'après les différentes définitions du CHE on remarque que plus de la moitié des patients rencontre cette situation. Par ailleurs la TB sévit le plus sévèrement sur les personnes avec des faibles revenus, en effet 82% des patients TB ont des revenus en dessous la moyenne nationale (Wang et al., 2017). Le coût élevé du traitement et la nécessité de suivre la thérapie sur une longue période (en particulier pour les cas de TB-MR) rendent le traitement peu viable pour cette population (OMS).

Le coût du traitement élevé et les plans d'assurance sont souvent inadéquats, et empêchent un nombre trop élevé de patients d'obtenir les traitements nécessaires à leur guérison. Les trois régimes d'assurance maladie ont des niveaux de financement, et taux de remboursement différents. Une étude de Yao Pan montre des disparités dans le remboursement des soins antituberculeux entre les différentes provinces et régimes d'assurance (Pan et al., 2016). L'étude décrit, par ailleurs, l'inadéquation des couvertures des assurances pour la TB. Par exemple, les patients tuberculeux sont plus susceptibles de recevoir un traitement en ambulatoire qu'hospitalier ; cependant le

NCMS et l'URBMI couvrent principalement les frais d'hospitalisation. L'UEBMI offre une politique de remboursement des soins ambulatoires plus généreuse avec un plafond annuel plus élevé, malheureusement ce n'est toujours pas suffisant. La grande majorité des patients ayant la TB vivent en milieux ruraux où seul le régime NCMS est utilisé. Finalement les personnes vivant dans les milieux socio-économiques les plus défavorisés sont ainsi non seulement les plus vulnérables d'avoir la TB, mais aussi ceux qui doivent payer le plus pour se soigner.

En 2011 un article fait l'analyse de 9 études effectuées en Chine sur le lien entre les frais médicaux de la TB (excluant les frais de diagnostic, de transport, de nourriture, etc...) et l'adhérence au traitement. Les frais médicaux étaient entre 1 241 RMB (149 US\$) et 5229 RMB (724 US\$) ce qui représente entre 42% et 119% du revenu annuel d'une famille à faibles revenus (Long et al., 2011). D'après une enquête nationale, 73% des patients tuberculeux interrompent ou suspendent leur traitement. Les raisons de cet arrêt comprennent les effets indésirables des médicaments, les plaintes dues à la faible qualité des médicaments gratuits, et surtout le coût.

Le coût de la TB est déjà élevé mais celui de la TB-MR l'est encore plus. D'après l'OMS, le coût du traitement de la TB-MR en 2013 était d'environ 40,000 RMB ce qui dépasse le PIB par habitant qui était de 42,000 RMB la même année (OMS, n.d.). En effet entre 2006 et 2014, lors du partenariat avec le Fonds Mondial, le coût par patient de la TB-MR a été reporté dans le graphe ci-dessous (Wang et al., 2017).

Figure 16. Coût par patient atteint de TB-MR entre 2006 et 2014 (Wang et al., 2017)

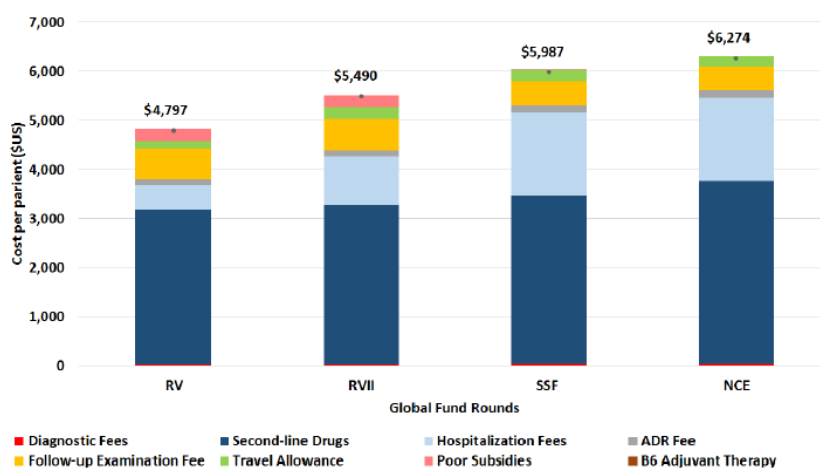


Fig 5. Cost per patient by line item, under four Global Fund funding rounds. Round V (RV) funding began on October 1, 2007 and ended on June 30, 2010; Round VII (RVII) began on October 1, 2008 and ended on June 30, 2010; Single-stream funding (SSF) began on July 1, 2010 and ended on June 30, 2013; the no cost extension (NCE) period began on July 1, 2013 and ended on June 30, 2014. ADR Fee refers to "adverse drug reaction fee." Under SSF, vitamin B6 adjuvant therapy was also provided.

B. La valeur clinique de Sirturo[®]

En 2012, deux études de phase II ont été conduites : C208 et C209. Ces deux études ont ouvert l'intérêt porté à l'égard de ce médicament.

L'étude C208 est un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo^{xviii}, comprenant deux stades distincts, un stade exploratoire (stade 1) et un stade "proof of concept" (stade 2), chez 207 patients nouvellement diagnostiqués pour la TB-MR (Diacon et al., 2014). L'étude C209 était une étude ouverte^{xix} de phase II comprenant un seul groupe visant à analyser l'effet de Sirturo[®] chez 233 patients nouvellement diagnostiqués ou ayant déjà utilisé des antituberculeux de deuxième intention et classés comme ayant une TB-MR, pré-TB-UR, ou une TB-UR (Pym et al., 2016).

Dans l'étude C208, le schéma thérapeutique contenant Sirturo[®] a fourni des taux de conversion plus rapide (83 jours au lieu de 125 jours), a amélioré (près de 20% d'amélioration), des taux de réponse sur le long terme et a empêché l'apparition de nouvelles résistances chez les patients atteints de TB-MR et pré-TB-UR. L'étude C209 a aussi permis d'observer des taux de conversion de culture rapide chez les patients atteints de TB-MR, pré-TB-UR et TB-UR (avec une médiane à 56 jours). Il a aussi été rapporté par les patients des améliorations quant au ressenti des symptômes de la TB.

Lors de l'étude C208, davantage de décès sont survenus dans le groupe avec Sirturo[®] que dans le groupe avec placebo, mais aucun lien causal avec Sirturo[®] n'a été identifié. Les deux principaux risques du traitement avec Sirturo[®] (élévation des transaminases, et QT prolongation) se sont révélés modérés et réversibles, de plus le suivi est possible grâce aux ECG (électrocardiogramme) et des tests en laboratoire. L'innocuité de Sirturo[®] a été confirmée par les résultats de l'étude C209.

Ces deux premières études ont permis d'ouvrir la porte à de nouveaux régimes thérapeutiques possibles pour le traitement de la TB résistante.

^{xviii} Un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo est une étude expérimentale dans laquelle un traitement est comparé à un placebo sur un groupe de patients. Les participants ignorent s'ils reçoivent le traitement, et de la même façon les expérimentateurs ignorent quels participants l'ont reçu.

^{xix} Lors d'une étude ouverte, le participant et l'expérimentateur savent si le traitement a été pris.

Ces dernières années ont été sujettes à de nombreuses analyses comparatives entre les résultats cliniques obtenus avec Bédaquiline et ceux obtenus par les traitements de référence. Une revue de littérature permet de déterminer la valeur clinique de Sirturo®. Avec la mise sur le marché de Sirturo® et son accessibilité, notamment en Afrique du Sud, de nombreuses nouvelles données ont pu être observées et collectées en tant que RWE.

Voici des exemples de messages clés à délivrer aux différentes parties prenantes pour améliorer l'accès au marché de Bédaquiline :

- Ajouter Bédaquiline au traitement de la TB-MR augmente le taux de conversion des cultures au bout de 6 mois.

En fonction des études on retrouve un taux de conversion des cultures en 6 mois avec Bédaquiline compris entre 79% et 100% (Diacon et al., 2014 ; Pym et al., 2016 ; Skrahina et al., 2016 ; Oлару et al., 2017 ; Guglielmetti et al., 2017 ; Borisov et al., 2017 ; endTB, 2018) .

- Les patients sous Bédaquiline atteignent un taux élevé de succès^{xx} de traitement (succès défini par l'OMS).

Dans une étude de 2018 le taux de succès était largement supérieur dans le régime avec Sirturo® que dans celui sans Sirturo® (66% (45 parmi 68 patients) et 13% (27 parmi 204 patients) respectivement)(Olayanju et al., 2018). Le taux de succès était encore plus élevé (jusqu'à 76% : 34 patients sur 45) dans l'étude de Guglielmetti (Guglielmetti et al., 2017).

- Bédaquiline est active sur les cellules en division et les cellules dormantes.

L'étude réalisée en 2008 sur R207910^{xxi} suggère même que les bactéries dormantes seraient deux fois plus sujettes à l'activité bactéricide de Sirturo® (Koul et al., 2008).

- Bédaquiline protège contre l'amplification des résistances aux autres médicaments du régime (Diacon et al., 2014).

^{xx} Le succès est défini par l'OMS comme étant la prise complète du traitement et de la guérison du patient. La culture est négative pendant 6 mois après l'initiation traitement, et il n'y a pas de rechute pendant 1 an après l'arrêt du traitement

^{xxi} R207910 correspond au référencement de Sirturo® au début des étapes de développement.

– Bédaquiline est bien toléré par la plupart des patients.

Une étude récente sur l'utilisation de Bédaquiline à grande échelle démontre que le taux de mortalité était plus faible chez les patients traités par Bédaquiline (12.6% correspondant à 128/1016 patients) que chez les patients ayant reçu le traitement de base (24.8% correspondant à 4612/18601 patients) (Schnippel et al., 2018).

EndTB^{xxii} a publié un rapport en Juillet 2018 sur les observations de l'utilisation de Bedaquiline et Délamanid sur une très large cohorte de patients répartis dans 17 pays sur quatre continents depuis avril 2015 et qui se poursuit encore à ce jour (endTB, 2018). Parmi les informations citées dans le rapport on retrouve qu'il n'existe à ce jour aucune preuve de problème de sécurité majeure quant à l'utilisation des deux nouveaux médicaments ; en effet l'allongement de l'intervalle QT n'a pas été très courant dans la cohorte. Aussi les toxicités liées à l'utilisation d'injectables se sont retrouvées plus courantes que celles liées à l'utilisation de ces deux médicaments.

- Substituer les injectables par Bédaquiline améliore les résultats cliniques observés.

Par une méta-analyse^{xxiii} qui a regroupé les données de 12 030 patients traités pour la TB-MR, Ahmad et son équipe ont conclu que le schéma thérapeutique comprenant Linezolid, une fluoroquinolone, Bédaquiline, Clofazamine et des Carbapénems a des résultats cliniques significativement meilleurs qu'avec Kanamycine, Capreomycine et Kanamycine (Ahmad et al., 2018).

Zhao et son équipe dans une étude en Afrique du Sud ont observé que la substitution a permis d'améliorer le taux de succès sur 12 mois pour les patients atteints de TB-MR et également pour ceux atteints de la coinfection TB-MR et HIV (Zhao et al., 2018).

^{xxii} EndTB est une organisation financée par Unitaïd, elle a pour objectif de combattre les obstacles de l'accès au marché des deux nouveaux médicaments contre la TB-MR (le prix élevé, le manque d'expérience des cliniciens et des programmes de lutte contre la TB). Elle a été mise en place par un ensemble d'organisations non gouvernementales (tels que Médecins Sans Frontière) en partenariat avec des programmes nationaux de lutte contre la TB à travers le monde.

^{xxiii} Une méta-analyse est une démarche scientifique qui regroupe les résultats d'études indépendantes sur un même problème.

C. La valeur économique de Sirturo®

En 2013, l'OMS a demandé la réalisation d'analyses coût-efficacité sur la base des données des essais cliniques et de la littérature quant à l'ajout de Bédaquiline au régime de base pour le traitement de la TB-MR.

Les premières études ont été réalisées en Russie, en Estonie, aux Philippines, au Pérou, au Népal et en Chine, grâce à un modèle type arbre de décision (Vassal, 2013). Ces pays ont un taux de prévalence élevé de TB-MR et ils représentent une large gamme de revenus différents. Le traitement avec Bédaquiline est alors décrit comme coût-efficace dans la majorité des pays. En Chine par exemple les ICER (trouvés avec différentes hypothèses) sont inférieurs au seuil d'efficience (défini par rapport au PIB à 4 940 US\$), le traitement est ainsi dominant. Au Népal seulement, les résultats ont été différents à cause de la faible disposition des patients à payer, ce qui diminue fortement le seuil d'efficience.

De nombreuses études ont depuis été développées dans différents pays. Ces évaluations ont pour but d'aider les professionnels de santé et les décideurs à prendre des décisions éclairées.

En 2014 une étude réalisée au Royaume-Unis décrit le premier Markov-Model avec un horizon temporel de 10 ans pour la TB-MR (Wolfson et al., 2015b).

Figure 17. Modèle de Markov pour la TB-MR (Wolfson et al., 2015b)

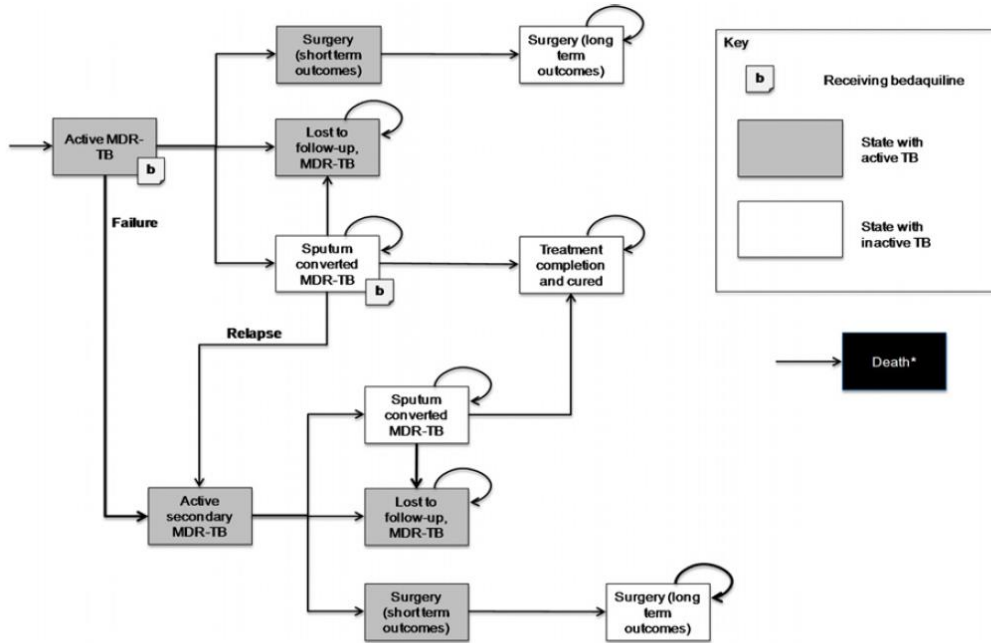


Fig 1. Markov model state structure. MDR-TB: multi-drug resistant tuberculosis; TB: tuberculosis. *Transitions to the death state are possible from every state, but not shown on the diagram for clarity.

Dans ce modèle une période dure 28 jours et six états de santé sont représentés :

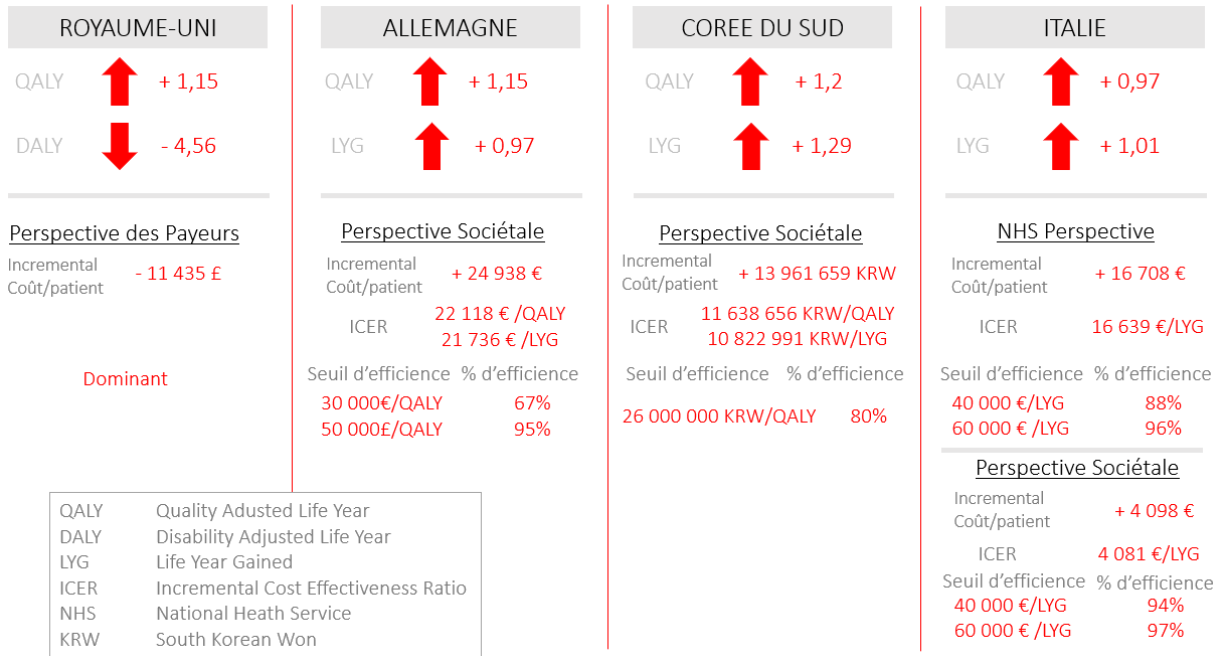
- ✓ L'état positif des cultures (TB-MR active, TB-MR secondaire active/ ou en rechute),
- ✓ La conversion des cultures d'expectoration,
- ✓ La chirurgie (résultats à court terme et à long terme),
- ✓ La perte du suivi : le patient ne prend plus le traitement 6 mois après le début du traitement.
- ✓ Le traitement a été pris complètement et le patient est guéri : la culture est négative pendant 6 mois après l'initiation traitement, et il n'y a pas de rechute pendant 1 an après l'arrêt du traitement.
- ✓ La mort (pendant la période d'observation)

Dans ce modèle les cas d'échec de traitement sont compris dans différents états de santé : l'état positif des cultures secondaire, les rechutes, la perte du suivi, ou la mort. Ce modèle a été repris dans de nombreuses études qui ont prouvé que le traitement avec Bédaquiline est coût-efficace par rapport au traitement long de référence.

Dans les pays développés les évaluations économiques ont toutes démontré que le traitement à base de Bédaquiline est plus efficace ou « coût-efficace » que le traitement de

référence (avec injectable). Les résultats de quatre études effectuées au Royaume-Uni, en Allemagne, en Corée du Sud et en Italie sont représentés ci-dessous (Wolfson et al., 2015b ; Wolfson et al., 2015a ; Park et al., 2016 ; Codecasa et al., 2017).

Figure 18. Résultats d'Analyses Cout-Efficacité dans des pays développés



Le traitement à base de Bédacuiline permet d'augmenter les QALY, diminuer les DALY et augmenter les LYG dans chacune de ces études, il est donc cliniquement meilleur. De plus les ICER sont inférieurs aux seuils d'efficience, les résultats valident ainsi le caractère « coût-efficace » du traitement d'étude. Au Royaume-Uni dans la perspective des payeurs le coût par patient est moins élevé que pour le traitement de référence ; le traitement à base de Bédacuiline est ainsi dominant.

Dans la majorité des pays en voie de développement le traitement avec Bédacquiline est aussi coût-efficace.

Une étude réalisée en 2017, dans les pays lourdement touchés par TB-MR détermine à quel prix le régime par Bédacquiline serait coût-efficace pour chaque pays (Lu et al., 2017). Les résultats de l'étude sont présentés en annexe 5. L'ajout de Bédacquiline au traitement de base diminue les DALYs (-25,15% en Chine, -22,18% en Inde), augmente les succès de traitement (+51,62% en Chine, +52,87% en Inde), et diminue l'apparition de résistances (-31,34% en Chine, -31,61% en Inde). Le coût de l'acquisition du traitement n'a pas été pris en compte dans cette étude, cependant le régime avec Bédacquiline a permis de réduire les dépenses de santé par patient dans chacun des pays. Le prix du régime avec Bédacquiline a alors été déterminé pour être coût-efficace : entre 23 904 US\$ et 62 593 US\$ en Chine (avec une probabilité comprise entre 38% et 99%), et entre 6 996 US\$ et 20 323 US\$ en Inde (avec une probabilité comprise entre 32% et 99%). L'étude de coût-efficacité n'est pas allée plus loin car le prix de Bédacquiline n'avait pas été rendu public au moment de l'étude. Le prix de Sirturo® sera par la suite déterminé selon une tarification différenciée basée sur l'équité.

En 2018, le prix de Sirturo® a été annoncé à 600\$ par traitement pour les pays éligibles au GDF dont l'Inde fait partie (The Global Fund, 2018). L'étude coût-efficacité de Ana-Maria Ionescu compare les régimes longs et courts du traitement de référence de la TB-MR (avec injectables) avec des régimes longs et courts contenant Sirturo® en Afrique du Sud, en Inde et en Russie (Ionescu et al., 2018). Le taux de traitement réussi a augmenté avec Bédacquiline dans le régime court (86% au lieu de 81%) et le régime long (79% au lieu de 52%). Les dépenses étudiées sont celles liées au traitement, à l'hôpital, aux effets indésirables dus aux injections et d'autres encore. Dans cette étude c'est le coût par traitement réussi qui est calculé, c'est donc le rapport entre le coût total des régimes étudiés et le nombre de patients ayant été guéri. En Inde, le traitement avec Sirturo® a permis de diminuer ce rapport de 20% pour le régime court, et de 51% pour le régime long. Les résultats en Russie et en Afrique du Sud sont similaires bien qu'il y ait de nombreuses différences dans les infrastructures de soins de santé, dans la valeur des coûts et les normes de soins des pays. Ces études ouvrent l'hypothèse que Sirturo® serait dominant ou coût-efficace de manière universelle.

Le 1 août 2018 Johnson & Johnson et le gouvernement d’Afrique du Sud ont annoncé un engagement majeur pour s’assurer que chaque personne ayant la TB-MR ait accès à Sirturo[®]. Le prix de Sirturo[®] va alors être réduit dans ce pays de plus de 50% passant de 900\$ (prix annoncé en 2016) à 400\$ (The Union, 2018). Ce changement a été effectué en Afrique du Sud car il est le premier et seul pays à ce jour à avoir remplacé le traitement par injectable par le traitement avec Bédaquiline dans les lignes directrices. Les autres pays éligibles au GDF et qui suivent les changements déjà effectués par l’Afrique du Sud auront également accès à ce prix spécial réduit. En effet reconnaissant l’effet dévastateur de la TB-MR et l’impact bénéfique que Sirturo[®] a sur les patients, Johnson & Johnson veut le rendre accessible à bas prix pour faciliter et élargir l’accès à tous les patients souffrant de TB-MR.

De nouvelles études de coût-efficacité sont attendues avec ce nouveau prix pour connaître la valeur économique actuelle de Sirturo[®], notamment en Inde et en Chine où les cas de TB-MR sont très nombreux.

IV. Les stratégies d’amélioration de l’accès au marché de Sirturo[®] en Inde et en Chine

A. Analyse SWOT

La matrice SWOT est un outil de stratégie développé dans les années 1960. Dans le cadre de cette thèse nous allons ainsi suivre la structure du SWOT pour faire le diagnostic général de Sirturo[®] : d’abord un diagnostic interne qui identifie les *Strengths* (Forces), les *Weaknesses* (Faiblesses) du médicament, puis un diagnostic externe qui identifie les *Opportunities* (Opportunités), et les *Threats* (Menaces) présentes dans l’environnement. La confrontation de ces deux diagnostics permettra alors de formuler des options stratégiques afin d’améliorer l’accès de Sirturo[®] aux patients.

1. Diagnostic interne : Forces et Faiblesses

Tableau 7. SWOT - Diagnostic interne

FORCES	FAIBLESSES
<p>De très bons résultats cliniques dans les études.</p> <p>De plus en plus de RWE qui confirment l'atout de Sirturo.</p> <p>Un médicament "coût-efficace" ou qui permet de faire des économies.</p> <p>Permet un traitement par voie orale uniquement (plus besoin d'injectables).</p> <p>Recommandé en 1^{ère} ligne dans le traitement long de la TB-MR dans les nouvelles lignes directrices de l'OMS prévues pour fin 2018.</p> <p>De nombreuses associations et partenaires permettant son accès au marché (USAID, Fonds Mondial...).</p>	<p>Toujours en étude de phase III.</p> <p>Toujours utilisé en deuxième ligne suivant les lignes directrices de l'OMS de 2016 dans la majorité des pays.</p> <p>Pas d'information concernant son utilisation dans le régime court du traitement de la TB-MR dans les nouvelles lignes directrices de l'OMS.</p> <p>Manque de connaissances sur Sirturo® par les patients, les médecins, et les fournisseurs.</p> <p>Apparitions potentielles de résistance.</p>

2. Diagnostic externe : Opportunités et Menaces

Tableau 8. SWOT - Diagnostic externe

OPPORTUNITÉS	MENACES
<p>Un nombre élevé de patients ayant une TB-MR ne sont pas traités, l'utilisation de Sirturo peut augmenter pour son indication actuelle.</p> <p>La TB-MR est une priorité de santé publique mondiale ce qui entraîne une augmentation des investissements et des supports de la part des gouvernements.</p> <p>De nouveaux partenariats ou nouveaux investisseurs pour améliorer son accès au marché.</p> <p>De nouvelles indications possibles ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - TB-latente - TB-MR chez les enfants et adolescents - TB-UR - Co-infection TB-MR avec VIH/SIDA - Régime court de la TB-MR <p>Tendance mondiale des pays émergents : réduction de la pauvreté, plus d'éducation, urbanisation, implémentation de la couverture universelle de santé (UHC).</p>	<p>Peu d'investissement dans les systèmes de santé locaux actuellement.</p> <p>Trop de résistances qui se développent entraînant des TB-UR (non inclus dans les indications de Sirturo®).</p> <p>Un manque de connaissances de la population sur la TB et ses résistances dans les pays fortement touchés entraînant un faible taux de notification et de diagnostic.</p> <p>Délamanid, autre nouveau traitement pour la TB-MR : compétition ou association ?</p> <p>Création de génériques en Inde ? Exemple : pour une indication non couverte telle que la RR-TB.</p> <p>Un faible prix qui risque de diminuer le retour sur investissement pour la recherche.</p>

B. Les différentes stratégies

L'ambition de la compagnie est de participer activement à l'élimination définitive de la TB de la surface de la terre. Pour réussir cet objectif la mission de Johnson & Johnson est de rendre les traitements, les moyens de diagnostics et de prévention de la TB plus simples, plus courts, plus sûrs, et plus accessibles. Les premières cibles géographiques de cette mission sont les pays où la TB-MR est la plus dévastatrice. Il est nécessaire de déterminer les impératifs stratégiques nécessaires au succès de la mission. Une fois déterminés ; il faut atteindre ces impératifs stratégiques au moyen de solutions concrètes.

Dans cette étude plus spécifique, la mission est d'améliorer l'accès au marché de Sirturo® pour les patients qui en ont besoin. L'analyse poussée de la situation actuelle permet d'émettre des recommandations quant aux impératifs stratégiques à la réussite de cette mission. Quatre impératifs stratégiques sont ici déterminés et pour chacun des solutions concrètes seront détaillées.

Ces recommandations sont adaptables pour tous les pays, cependant ici nous évoquerons des solutions spécifiques pour les deux pays d'intérêt faisant parti des premières cibles du laboratoire : l'Inde et la Chine. Les quatre recommandations d'impératifs stratégiques pour ce projet sont :

- S'engager pour l'évolution des politiques et des recommandations.
- Aider à la prise de conscience de la menace de la TB multirésistante et à la connaissance des diagnostics et de Sirturo®.
- Renforcer la confiance dans l'utilisation de Sirturo®.
- Améliorer l'accessibilité physique et financière à Sirturo®.

1. S'engager pour l'évolution des politiques et des recommandations

La première étape de l'amélioration de l'accès au marché de Sirturo® était l'évolution des recommandations de l'OMS concernant la stratégie thérapeutique de la TB-MR. Ce but a été atteint en août 2018 avec la communication rapide de l'OMS. Dans les nouvelles lignes directrices devant sortir fin 2018, Sirturo® sera ainsi en première ligne de traitement pour la TB-MR.

Ces modifications ne sont pas encore actualisées dans les directives des différents pays. Actuellement seul l'Afrique du Sud a intégré Sirturo® dans les premières lignes de traitement de la TB-RR. La deuxième étape est d'aider à la mise à jour des politiques dans les autres pays. Il est donc primordial de plaider en faveur des avantages cliniques de l'adoption des nouvelles recommandations de l'OMS. Les excellents résultats obtenus en Afrique du Sud permettent d'appuyer les arguments pour le changement des directives.

En Inde les principales parties prenantes à convaincre pour cet impératif sont le ministère de la santé et le RNTCP. En Chine les dernières lignes directrices concernant le traitement de la TB-MR datent de 2015, il faut ainsi initier la communication et l'éducation des professionnels du conseil du ministère de la santé pour les convaincre de suivre les dernières recommandations de l'OMS. Avec ces décideurs, les sujets de la tarification et de l'approvisionnement doivent être abordés. L'approvisionnement du médicament en quantité suffisante dans tout le pays doit être possible. La préférence des patients concernant leurs traitements est aussi à valoriser devant les décideurs : pour eux un traitement totalement effectué par voie orale est une valeur ajoutée indéniable. Le gouvernement doit se sentir accompagné pour réaliser les changements, la compagnie devra mettre des initiatives en place pour aider à la transition des directives.

En plus des ministères de la santé, les Kols au niveau local peuvent être d'une aide précieuse. Leur fiabilité scientifique, leur intégrité, et leur haut degré de connaissance permettent aux Kols d'avoir une opinion valable et entendue par les professionnels de santé et les preneurs de décisions. Les Kols peuvent ainsi influencer les rédacteurs des directives pour suivre les recommandations de l'OMS.

De la même manière les organismes HTA se développent de plus en plus et sont de plus en plus importants dans l'accès au marché des médicaments dans les différents pays. En Inde et en

Chine ces organismes ne sont pas encore très développés, cependant il existe déjà quelques organismes. En Inde l'organisme est le *NHSRC*^{xxiv} ; en Chine il y a plusieurs organismes HTA : *Key Lab of HTA, Peking University Centre for Evidence-Based Medicine and Clinical Research*, le *CNHDRC*^{xxv}, et le *TJAB*^{xxvi}, et le *CDE*^{xxvii} ("HTAsiaLink," n.d.) ("INAHTA," n.d.). Ces organismes peuvent fournir des recommandations au niveau local sur les médicaments à financer ou à rembourser par le système de santé d'un état ou d'une région. Leurs évaluations pourraient ainsi jouer en la faveur de l'utilisation préférentielle de Sirturo®.

2. Aider à la prise de conscience de la menace de la TB multirésistante et permettre la connaissance des diagnostics et de Sirturo®

La prise de conscience de la population, des patients, des médecins et de toutes les parties prenantes de la gravité de la TB est la première étape à la réaction pour arrêter la propagation de cette pathologie, mieux encore la faire disparaître, et ainsi sauver des millions de vies.

Les agences gouvernementales et les autres investisseurs peuvent permettre de nombreux changements. Une forte communication à ces différentes parties prenantes pourrait entraîner une augmentation des investissements et permettre une meilleure allocation du budget des états. Au-delà des bénéfices cliniques et sociétaux évident, l'augmentation de l'investissement pour la lutte contre les pathologies les plus meurtrières au monde pourrait également aider au développement économique des différents pays pauvres. Jeffrey Sachs, économiste américain, explique qu'investir plus et mieux dans la santé pourrait non seulement sauver des millions de vies chaque année mais également réduire la pauvreté, et permettre le développement économique de ces pays (Sachs, 2001). Il cite déjà il y a plus de 15 ans la TB comme une priorité d'un point de vue éthique, économique, politique et sanitaire. L'USAID est le partenaire qui a permis la première donation de Sirturo® ; prolonger ce projet ou développer un deuxième cycle de donation serait très intéressant pour l'évolution de l'accès au marché du médicament.

^{xxiv} NHSRC = National health Systems Resource Center

^{xxv} CNHDRC= China National Health Development Research Center

^{xxvi} TJAB = Tianjin International Joint Academy of Biotechnology & Medicine

^{xxvii} CDE = Center for Drug Evaluation

La communication devrait également cibler les patients et les professionnels de santé afin d'améliorer la recherche des cas, les diagnostics, et la prise en charge des patients. Au niveau global le Partenariat Halte à la Tuberculose permet la propagation de la sensibilisation à la TB et la communication sur les principaux moyens de préventions, de diagnostics et de traitements. Ces actions doivent également être mises en place au niveau local.

En Inde les priorités sont l'augmentation massive du dépistage et des diagnostics, d'effectuer des campagnes de sensibilisation et former les médecins sur les différentes stratégies thérapeutiques disponibles. De nombreux partenaires sur place permettent la propagation de l'information : TB alert, PATH^{xxviii}, World Health Partner, et Alert India notamment. Ils doivent agir dans des endroits clés tels que les secteurs privés, les bidonvilles et toutes les zones à fortes charges.

En Chine, les priorités sont l'éducation thérapeutique des patients et la formation des professionnels de santé sur la gestion des traitements. Les partenaires clés de ces missions sont CCTB^{xxix}, IATB^{xxx}, et FHI360^{xxxi}. Les actions doivent être particulièrement menées dans les hôpitaux soignants la TB-MR.

Ces activités de communication pourraient faire diminuer le temps de diagnostic après l'apparition des premiers signes cliniques de la pathologie. De la même façon, une connaissance éclairée des différentes options thérapeutiques permettra aux médecins d'adapter au mieux le schéma thérapeutique de leurs patients, et ainsi d'éviter les nouvelles résistances. Ces nombreux partenaires pourront alors communiquer sur les nouvelles recommandations de l'OMS concernant Sirturo[®], et promouvoir sa bonne utilisation. Le taux de succès de traitement pourrait ainsi être nettement augmenté.

Des programmes de sensibilisation de masse pourraient également être utilisés, cette action a comme premier objectif de diminuer la transmission de la pathologie. Un engagement auprès des médias internationaux est un outil efficace pour ce projet. Il est important de répondre de manière

^{xxviii} PATH est une organisation qui a pour but d'accélérer l'équité en matière de santé, et en particulier sur les enjeux de santé les plus urgents dont fait partie la tuberculose.

^{xxix} CCTB = Clinical Center on TuBerculosis

^{xxx} IATB = Innovation Alliance on Tuberculosis Diagnosis and Treatment

^{xxxi} FHI360 est une organisation à but non lucratif qui se consacre à l'amélioration durable de la qualité de vie en proposant des solutions au niveau local dans plus de 70 pays.

proactive à la désinformation des médias, voire à l'information erronée, en s'associant à eux pour fournir une information véridique et utile pour la santé publique. Les outils qui peuvent être utilisés sont les campagnes à la radio ou à la télévision, des communiqués de presse, des déclarations, ou des visites sur sites par exemple. La valeur ajoutée de Bédaquiline ressentie par les patients pourrait également être communiquée par les patients ayant déjà bénéficié de ce traitement innovant. Des plateformes numériques avec des récits, des photos ou des vidéos de ces patients pourraient aider les patients souffrant de TB à s'identifier et à se renseigner sur les nouvelles stratégies thérapeutiques plus efficaces et plus économiques.

3. Renforcer la confiance dans l'utilisation de Sirturo®

Il y a eu beaucoup d'études cliniques et économiques réalisées dans différents pays. Des RWE ont pu être développés grâce à l'utilisation importante de Sirturo® en Afrique du Sud. Toutes ces données doivent être enregistrées et vont continuer à évoluer. En effet la valeur clinique et économique du médicament évolue avec le temps, avec les nouvelles évidences mais aussi avec les changements observés dans l'environnement.

Un grand nombre d'études cliniques sur une large population de patients atteints de la TB-MR sont nécessaires pour valider la phase III du développement du médicament. Leurs analyses permettent de s'assurer de la sécurité et de l'efficacité de Sirturo®, et de rechercher les effets indésirables potentiels. Il est essentiel de continuer les études cliniques, et de pouvoir en effectuer dans tous les pays cibles afin de représenter au mieux la population atteinte.

Les évaluations pharmaco-économiques doivent également continuer à être menées dans chaque pays afin de permettre une meilleure allocation des ressources en faveur de l'accès au marché de Sirturo®. En plus de ces études, des analyses de rentabilisation pour les pays devraient être menées, il s'agit d'études déterminant le retour sur investissement pour un pays.

D'autres études cliniques pourraient également être menées pour connaître l'efficacité de Sirturo® pour de nouvelles indications. L'utilisation de Sirturo® chez les enfants ou adolescents, pour la TB latente ou encore pour la TB-UR est à envisager et à étudier. De nouveaux schémas thérapeutiques plus simples et plus courts sont également à l'étude ; un essai de phase I par exemple a eu des résultats très encourageants quant à l'utilisation d'un régime à trois médicaments (Pretomanid, Bédaquiline et Linezolide) pour le traitement de la TB-UR (Conradie et al., 2017).

De nouvelles études devraient également être effectuées pour permettre l'utilisation de Sirturo® dans le schéma thérapeutique court de la TB-RR/MR. Quelques études ont déjà prouvé l'augmentation du taux de succès de ce régime avec l'utilisation de Sirturo®, pour confirmer ces données d'autres études sur une population plus large devraient être effectuées.

Des études ont également évoqué l'idée de développer un régime de médicaments plus simple (contenant moins de médicaments), plus court (6 mois seulement) et qui traiterait toutes les formes de TB pour une utilisation universelle (Kendall et al., 2018). Si Sirturo® peut faire partie d'un tel régime, alors son accès et son utilisation seront maximaux.

Toutes les études ci-dessus permettent d'argumenter pour l'amélioration de l'accès au marché de Sirturo®. Une fois la valeur du médicament démontrée il faut évidemment la communiquer aux différentes parties prenantes pour augmenter les prescriptions et l'utilisation du médicament. La communication passera alors par le biais d'articles scientifiques, de posters scientifiques, de conférences, de présentations à la fois globales et locales pour atteindre autant d'acteurs concernés que possible. Il faut identifier les parties prenantes les plus importantes dans chacun des pays et élaborer des messages personnalisés pour chaque groupe. Les événements et des conférences locales sur le sujet de la santé publique doivent être identifiés afin de participer et présenter Sirturo® comme une solution au fardeau de la TB-MR. De nombreuses activités (diners ou réunions par exemple) doivent également être organisées par la compagnie afin d'engager les différentes parties prenantes locales dans l'amélioration de l'accès au marché de Sirturo®.

4. Améliorer l'accessibilité physique et financière à Sirturo®

En Inde, Sirturo® a été rendu disponible dans seulement 21 centres sur les 147 centres spécialisés pour la TB. En Chine seulement 6 hôpitaux ont commencé à recevoir le traitement grâce au NDIP Programme. Le but est donc d'étendre l'utilisation de Sirturo® à tous les centres ou hôpitaux responsables de la TB-MR afin que chaque patient puisse accéder au traitement.

Pour permettre une utilisation maximum de Sirturo® trois points d'actions doivent être développés ou améliorés : l'augmentation de la production et de la distribution du médicament ; aider à la transition des différents centres ou hôpitaux ; et enfin aider l'accessibilité financière au traitement.

La chaîne logistique doit être adaptée afin de permettre un approvisionnement ininterrompu du traitement de la tuberculose multirésistante à tous les centres de traitements ou hôpitaux responsables de la TB-MR. Ces centres doivent pouvoir commander facilement les produits et les obtenir rapidement après la demande. Le principal partenaire d'approvisionnement de Sirturo® est le GDF. Depuis la communication rapide de l'OMS le GDF prépare les transitions à effectuer pour l'approvisionnement.

Tableau 9. Les changements attendus dans la demande de médicaments pour le traitement de la TB-MR (Babaley Magali, 2018)

Medicine	Expected Change in Demand
Bedaquiline Linezolid Clofazimine	↑ ↑ ↑
Cycloserine Moxifloxacin Terizidone Levofloxacin	↑
PAS Imipenem Ethionamide Meropenem Protionamide Amoxicillin/Clavulanate Pyrazinamide Streptomycin	↓
Kanamycin Capreomycin	✗

**Expected trends for other medicines (i.e., ethambutol, amikacin, delamanid) are unclear.

Pour répondre à l'augmentation de la demande de Bédaquiline, le laboratoire doit se tenir prêt pour augmenter l'offre et adapter la production et la distribution du médicament. Il est ainsi impératif de faire des prévisions de la demande de chaque pays. Une prévision erronée pourrait mener à une sous-production entraînant des délais et la diminution de l'accès de Sirturo® ; ou à

contrario une surproduction qui serait une perte pour la compagnie et donc une diminution d'investissement pour la recherche.

Chaque centre doit pouvoir faire une transition rapide et efficace vers l'utilisation du nouveau schéma thérapeutique comprenant Sirturo[®]. Pour cela la compagnie peut prévoir des renforts de professionnels experts des nouvelles recommandations pour accompagner le changement organisationnel. Des formations des professionnels doivent être mises en place pour s'assurer de l'utilisation appropriée du produit, suivant les indications trouvées dans les recommandations. Une utilisation adéquate et avec un bon suivi du médicament permettra d'empêcher l'apparition de résistance.

Enfin les centres doivent pouvoir accéder au traitement d'un point de vue financier. Jusqu'à présent en Inde et en Chine le partenariat avec l'USAID avait permis une donation du produit. Ce programme arrivant bientôt à son terme, de nouvelles options de financements doivent être envisagées. Johnson & Johnson a évoqué le prix réduit du médicament à seulement 400\$ pour toute la durée du traitement dans les pays éligibles au GDF. Cette réduction peut être attrayante pour certains centres, mais le traitement reste encore trop cher pour la majorité des patients.

En Chine, on peut s'attendre à un remboursement total du médicament dans les années à venir. En effet d'après la déclaration de Hu Ningning, secrétaire général adjoint de la fondation des soins de santé primaires de Chine, les traitements permettant de guérir cette pathologie devront être couverts par les systèmes d'assurance-maladie de base (Wang, 2018).

Il est primordial de trouver de nouveaux moyens de financement afin de pouvoir assurer l'accès de Sirturo[®] aux patients. Un nouveau partenariat avec l'USAID pour un deuxième cycle de donation serait intéressant. Les financements peuvent également venir du réseau de partenaires (OMS, la fondation Gates, le fonds mondial, etc...), au niveau local par les gouvernements, par des assurances privées ou des mutuelles, de partenariats public-privé entre la compagnie et les gouvernements, etc... Chaque option doit être envisagée afin d'assurer au mieux l'accessibilité du médicament.

Conclusion

L'amélioration de l'accès aux patients des médicaments pour la TB-MR est une priorité de santé publique mondiale. L'engagement des différents chefs d'États, lors de la réunion de haut niveau de l'assemblée générale des Nations unies, témoigne que le monde est prêt à réaliser les changements nécessaires, et à investir pour mettre fin à ce fardeau clinique et économique.

Les dernières études et dernières recommandations de l'OMS prônent toutes l'utilisation de Sirturo® pour la stratégie thérapeutique de la TB-MR. Ce médicament toujours en phase III donne un nouvel espoir au rêve d'un monde complètement libéré de la forme résistante de la TB. Bien que les résultats des études de phase III ne soient pas encore disponibles, on observe déjà une amélioration significative des résultats cliniques obtenus par la stratégie thérapeutique avec Sirturo®.

Il reste encore quelques étapes à franchir pour permettre un accès de Sirturo® à tous les patients atteints de TB-RR/MR. Le succès de l'accès aux patients de Sirturo® dépend en grande partie de la stratégie d'accès aux marchés de Johnson & Johnson. Cette stratégie doit être robuste, efficace et adaptée aux défis des différents pays afin de permettre aux patients d'avoir accès le plus rapidement possible au traitement. Une bonne stratégie permettra de trouver un équilibre entre l'accessibilité du médicament pour les patients et le financement nécessaire de la recherche. En Inde comme en Chine l'amélioration de l'accessibilité de Sirturo® passera par l'évolution des politiques et des recommandations, par la prise de conscience générale de la gravité de la situation, par l'amélioration de la connaissance des nouvelles stratégies thérapeutiques et par un accès facilité aux innovations. Ces étapes seront franchies grâce à l'engagement des différentes parties prenantes et à l'adaptation des pays aux récentes innovations.

L'amélioration de l'accès au marché de Sirturo® est nécessaire pour mettre un terme à la tuberculose dans le monde. Par ailleurs la recherche de nouveaux diagnostics, de moyens de prévention, de vaccins, et de traitements doit continuer ; les investissements doivent augmenter ; les engagements de toutes les parties prenantes doivent perdurer. C'est un travail collectif et mondial qui permettra un accès universel à la santé, et ainsi l'élimination de la tuberculose dans le monde.

Bibliographie

- Ahmad, N., Ahuja, S.D., Akkerman, O.W., Alffenaar, J.-W.C., Anderson, L.F., Baghaei, P., Bang, D., Barry, P.M., Bastos, M.L., Behera, D., Benedetti, A., Bisson, G.P., Boeree, M.J., Bonnet, M., Brode, S.K., Brust, J.C.M., Cai, Y., Caumes, E., Cegielski, J.P., Centis, R., Chan, P.-C., Chan, E.D., Chang, K.-C., Charles, M., Cirule, A., Dalcolmo, M.P., D'Ambrosio, L., Vries, G. de, Dheda, K., Esmail, A., Flood, J., Fox, G.J., Fréchet-Jachym, M., Fregona, G., Gayoso, R., Gegia, M., Gler, M.T., Gu, S., Guglielmetti, L., Holtz, T.H., Hughes, J., Isaakidis, P., Jarlsberg, L., Kempker, R.R., Keshavjee, S., Khan, F.A., Kipiani, M., Koenig, S.P., Koh, W.-J., Kritski, A., Kuksa, L., Kvasnovsky, C.L., Kwak, N., Lan, Z., Lange, C., Laniado-Laborín, R., Lee, M., Leimane, V., Leung, C.-C., Leung, E.C.-C., Li, P.Z., Lowenthal, P., Maciel, E.L., Marks, S.M., Mase, S., Mbuagbaw, L., Migliori, G.B., Milanov, V., Miller, A.C., Mitnick, C.D., Modongo, C., Mohr, E., Monedero, I., Nahid, P., Ndjeka, N., O'Donnell, M.R., Padayatchi, N., Palmero, D., Pape, J.W., Podewils, L.J., Reynolds, I., Riekstina, V., Robert, J., Rodriguez, M., Seaworth, B., Seung, K.J., Schnippel, K., Shim, T.S., Singla, R., Smith, S.E., Sotgiu, G., Sukhbaatar, G., Tabarsi, P., Tiberi, S., Trajman, A., Trieu, L., Udwadia, Z.F., Werf, T.S. van der, Veziris, N., Viiklepp, P., Vilbrun, S.C., Walsh, K., Westenhoe, J., Yew, W.-W., Yim, J.-J., Zetola, N.M., Zignol, M., Menzies, D., 2018. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet* 392, 821–834. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31644-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31644-1)
- AIDSinfo, 2018. Directly Observed Therapy (DOT) Definition [WWW Document]. AIDSinfo. URL <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/glossary/834/directly-observed-therapy> (accessed 10.12.18).
- AMR Industry Alliance, n.d. SIRTURO® (bedaquiline) Development and Launch. AMR Industry Alliance.
- Andries, K., Verhasselt, P., Guillemont, J., Göhlmann, H.W.H., Neefs, J.-M., Winkler, H., Van Gestel, J., Timmerman, P., Zhu, M., Lee, E., Williams, P., de Chaffoy, D., Huitric, E., Hoffner, S., Cambau, E., Truffot-Pernot, C., Lounis, N., Jarlier, V., 2005. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 307, 223–227. <https://doi.org/10.1126/science.1106753>
- Attema, A.E., Brouwer, W.B.F., Claxton, K., 2018. Discounting in Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics* 36, 745–758. <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0672-z>
- Aubry, P., Gaüzère, B.-A., 2018. Tuberculose Actualites 2018.
- Babaley Magali, 2018. Procurement update: StopTB Partnership - Global Drug Facility (GDF).
- Beck, J.R., Pauker, S.G., 1983. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making* 3, 419–458. <https://doi.org/10.1177/0272989X8300300403>
- Bhargava, A., Chatterjee, M., Jain, Y., Chatterjee, B., Kataria, A., Bhargava, M., Kataria, R., D'Souza, R., Jain, R., Benedetti, A., Pai, M., Menzies, D., 2013. Nutritional Status of Adult Patients with Pulmonary Tuberculosis in Rural Central India and Its Association with Mortality. *PLoS One* 8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077979>
- Borisov, S.E., Dheda, K., Enwerem, M., Romero Leyet, R., D'Ambrosio, L., Centis, R., Sotgiu, G., Tiberi, S., Alffenaar, J.-W., Maryandyshev, A., Belilovski, E., Ganatra, S., Skrahina, A., Akkerman, O., Aleksa, A., Amale, R., Artsukevich, J., Bruchfeld, J., Caminero, J.A., Carpena Martinez, I., Codecasa, L., Dalcolmo, M., Denholm, J., Douglas, P., Duarte, R., Esmail, A., Fadul, M., Filippov, A., Davies Forsman, L., Gaga, M., Garcia-Fuertes, J.-A., García-García, J.-M., Gualano, G., Jonsson, J., Kunst, H., Lau, J.S., Lazaro Mastrapa, B., Teran Troya, J.L., Manga, S., Manika, K., González Montaner, P., Mullerpattan, J., Oelofse, S., Ortelli, M., Palmero, D.J., Palmieri, F., Papalia, A., Papavasileiou, A., Payen, M.-C., Pontali, E., Robalo Cordeiro, C., Sadari, L., Sadutshang, T.D., Sanukevich, T.,

- Solodovnikova, V., Spanevello, A., Topgyal, S., Toscanini, F., Tramontana, A.R., Udawadia, Z.F., Viggiani, P., White, V., Zumla, A., Migliori, G.B., 2017. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur. Respir. J.* 49. <https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>
- Codecasa, L.R., Toumi, M., D'Ausilio, A., Aiello, A., Damele, F., Termini, R., Uglietti, A., Hettle, R., Graziano, G., De Lorenzo, S., 2017. Cost-effectiveness of bedaquiline in MDR and XDR tuberculosis in Italy. *Journal of Market Access & Health Policy* 5, 1283105. <https://doi.org/10.1080/20016689.2017.1283105>
- Conradie, F., Diacon, A.H., Everitt, D., Mendel, C., Van Niekerk, C., Howell, P., Comins, K., Spigelman, M., 2017. The NIX-TB trial of pretomanid, bedaquiline and linezolid to treat XDR-TB. *Country Updates*, 2018. . DR-TB Stat.
- Deloitte, 2018. Big pharma's market access mission [WWW Document]. Deloitte Insights. URL <https://www2.deloitte.com/insights/us/en/industry/life-sciences/big-pharmas-market-access-mission.html> (accessed 10.12.18).
- Diacon, A.H., Pym, A., Grobusch, M.P., de los Rios, J.M., Gotuzzo, E., Vasilyeva, I., Leimane, V., Andries, K., Bakare, N., De Marez, T., Haxaire-Theeuwes, M., Lounis, N., Meyvisch, P., De Paepe, E., van Heeswijk, R.P.G., Dannemann, B., TMC207-C208 Study Group, 2014. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N. Engl. J. Med.* 371, 723–732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313865>
- Drummond, M.F., Schulpher, M.J., Claxton, K., Stoddart, G.L., Torrance, G.W., 2015. *Methods for the Economics Evaluation of Health Care Programmes*, Fourth edition. ed. Oxford.
- Durand-Zaleski, I., 2016. Études coût-efficacité: idées fausses et éléments de méthode. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, Rapport coût-efficacité des traitements médicamenteux et interventionnels dans la fibrillation atriale 8, 157–160. [https://doi.org/10.1016/S1878-6480\(16\)30329-9](https://doi.org/10.1016/S1878-6480(16)30329-9)
- endTB, 2018. EndTB Interim Analysis. *Global Snapshot*, 2018. . DR-TB Stat.
- GLOBALHealthPR, 2018. China REIMBURSOGRAPHIE.
- GLOBALHealthPR, n.d. India. GLOBALHealthPR.
- Guglielmetti, L., Jaspard, M., Le Dû, D., Lachâtre, M., Marigot-Outtandy, D., Bernard, C., Veziris, N., Robert, J., Yazdanpanah, Y., Caumes, E., Fréchet-Jachym, M., French MDR-TB Management Group, 2017. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 49. <https://doi.org/10.1183/13993003.01799-2016>
- Gupta, I., Bhatia, M., 2016. India : International Health Care System Profiles [WWW Document]. The Common wealth fund. URL <https://international.commonwealthfund.org/countries/india/> (accessed 10.12.18).
- Homedes, N., 1996. *The Disability-Adjusted Life Year (DALY) Definition, Measurement and Potential Use*. World bank.
- HTAsiaLink [WWW Document], n.d. URL <http://www.htasialink.org/> (accessed 10.22.18).
- Hu, H., Chen, J., Sato, K.D., Zhou, Y., Jiang, H., Wu, P., Wang, H., 2016. Factors that associated with TB patient admission rate and TB inpatient service cost: a cross-sectional study in China. *Infect Dis Poverty* 5. <https://doi.org/10.1186/s40249-016-0097-x>
- INAHTA [WWW Document], n.d. URL www.inahta.org (accessed 10.22.18).
- Ionescu, A.-M., Mpobela Agnarson, A., Kambili, C., Metz, L., Kfoury, J., Wang, S., Williams, A., Singh, V., Thomas, A., 2018. Bedaquiline- versus injectable-containing drug-resistant tuberculosis regimens: a cost-effectiveness analysis. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 18, 677–689. <https://doi.org/10.1080/14737167.2018.1507821>
- Janssen, 2016. Sirturo Press Release.

- Johnson&Johnson, 2018a. SIRTURO® (bedaquiline) | Mechanism of Action [WWW Document]. SIRTURO® Official website. URL <https://www.sirturo.com/about-sirturo.html> (accessed 10.12.18).
- Johnson&Johnson, 2018b. Janssen joins partnership in China to provide access to SIRTURO® (bedaquiline) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) | Xian Janssen Pharmaceutical Ltd. [WWW Document]. URL <https://www.xian-janssen.com.cn/en/news/639> (accessed 10.12.18).
- Johnson&Johnson, 2016. Janssen remporte le Prix Galien International 2016 pour la bédaquiline [WWW Document]. Janssen France. URL <https://www.janssen.com/france/janssen-remporte-le-prix-galien-international-2016-pour-la-bedaquiline> (accessed 10.12.18).
- Kendall, E.A., Brigden, G., Lienhardt, C., Dowdy, D.W., 2018. Would pan-tuberculosis treatment regimens be cost-effective? *The Lancet Respiratory Medicine* 6, 486–488. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30197-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30197-8)
- Kobelt, G., 2002. *Health Economics: An introduction to Economic Evaluation*, The Office of Health Economics (OHE). ed. London.
- Koul, A., Vranckx, L., Dendouga, N., Balemans, W., Van den Wyngaert, I., Vergauwen, K., Göhlmann, H.W.H., Willebrords, R., Poncelet, A., Guillemont, J., Bald, D., Andries, K., 2008. Diarylquinolines are bactericidal for dormant mycobacteria as a result of disturbed ATP homeostasis. *J. Biol. Chem.* 283, 25273–25280. <https://doi.org/10.1074/jbc.M803899200>
- Kumar, A., Juluru, K., Thimmaraju, P.K., Reddy, J., Patil, A., 2014. Pharmaceutical market access in emerging markets: concepts, components, and future. *J Mark Access Health Policy* 2. <https://doi.org/10.3402/jmahp.v2.25302>
- Le Pen, C., Levy, P., 2018. *L'évaluation médico-économique - Concepts et méthodes*, Editions Le Grand Metier. ed.
- Lebrun, A.-L., 2018. L'Institut Pasteur veut ressusciter le BCG avec des souches centenaires. 03/04/2018.
- Lee, M., Lee, J., Carroll, M.W., Choi, H., Min, S., Song, T., Via, L.E., Goldfeder, L.C., Kang, E., Jin, B., Park, H., Kwak, H., Kim, H., Jeon, H.-S., Jeong, I., Joh, J.S., Chen, R.Y., Olivier, K.N., Shaw, P.A., Follmann, D., Song, S.D., Lee, J.-K., Lee, D., Kim, C.T., Dartois, V., Park, S.-K., Cho, S.-N., Barry, C.E., 2012. Linezolid for Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *New England Journal of Medicine* 367, 1508–1518. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1201964>
- Lienhardt, C., González-Angulo, L., Falzon, D., Jaramillo, E., Weyer, K., 2016. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance.
- Lin, P.L., Flynn, J.L., 2010. Understanding latent tuberculosis: a moving target. *J. Immunol.* 185, 15–22. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903856>
- Live China population [WWW Document], 2018. . Countymeters. URL <https://countymeters.info/en/China> (accessed 10.12.18).
- Long, Q., Smith, H., Zhang, T., Tang, S., Garner, P., 2011. Patient medical costs for tuberculosis treatment and impact on adherence in China: a systematic review. *BMC Public Health* 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-393>
- Lu, X., Smare, C., Kambili, C., El Khoury, A.C., Wolfson, L.J., 2017. Health outcomes of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in selected high burden countries. *BMC Health Services Research* 17. <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1931-3>
- Médecin sans frontières, 2018. South Africa Becomes First Country to Include New, More Effective DR-TB Drug in Standard Treatment [WWW Document]. Doctors Without Borders - USA. URL <https://www.doctorswithoutborders.org/what-we-do/news-stories/news/south-africa-becomes-first-country-include-new-more-effective-dr-tb> (accessed 10.23.18).
- Ministry of Health & Family Welfare, 2014. National Health Policy 2015 Draft.

- Mullerpattan, J.B., Udhwadia, Z.Z., Banka, R.A., Ganatra, S.R., Udhwadia, Z.F., 2018. Catastrophic costs of treating drug resistant TB patients in a tertiary care hospital in India. *Indian Journal of Tuberculosis*. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2018.04.011>
- Muniyandi, B.M., Rao, V., Bhat, J., Yadav, R., Sharma, R., 2015. Household Catastrophic Health Expenditure Due to Tuberculosis : Analysis from Particularly Vulnerable Tribal Group , Central India.
- Nair, J.P., Athavale, A.U., Khatri, V.S., Saxena, T., 2017. Financial Implications in Management of Multidrug Resistant Tuberculosis in India. *International Journal of Science and Research (IJSR)* 6, 535–539. <https://doi.org/10.21275/ART20164116>
- Olaru, I.D., Heyckendorf, J., Andres, S., Kalsdorf, B., Lange, C., 2017. Bedaquiline-based treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 49. <https://doi.org/10.1183/13993003.00742-2017>
- Olayanju, O., Limberis, J., Esmail, A., Oelofse, S., Gina, P., Pietersen, E., Fadul, M., Warren, R., Dheda, K., 2018. Long-term bedaquiline-related treatment outcomes in patients with extensively drug-resistant tuberculosis from South Africa. *European Respiratory Journal* 51, 1800544. <https://doi.org/10.1183/13993003.00544-2018>
- OMS, 2018a. Global Tuberculosis report 2018.
- OMS, 2018b. L'OMS lance un appel à agir d'urgence pour mettre fin à la tuberculose [WWW Document]. World Health Organization. URL <http://www.who.int/fr/news-room/detail/18-09-2018-who-calls-for-urgent-action-to-end-tb-> (accessed 10.12.18).
- OMS, 2018c. Joint Initiative "FIND. TREAT. ALL. #ENDTB" [WWW Document]. OMS. URL <http://www.who.int/tb/joint-initiative/en/> (accessed 10.12.18).
- OMS, 2018d. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) 9.
- OMS, 2017. Global Tuberculosis Report 2017.
- OMS, 2016a. Seuils de rentabilité: avantages et inconvénients [WWW Document]. OMS. URL <http://www.who.int/bulletin/volumes/94/12/15-164418-ab/fr/> (accessed 10.12.18).
- OMS, 2016b. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons [WWW Document]. OMS. <https://doi.org/10.2471/BLT.15.164418>
- OMS, 2016c. The Shorter MDR-TB Regimen.
- OMS, n.d. Les différents types de résistance aux médicaments antituberculeux [WWW Document]. OMS. URL <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/types/fr/> (accessed 10.14.18a).
- OMS, n.d. Health Profile of India [WWW Document]. WHO. URL <http://www.who.int/countries/ind/en/> (accessed 10.12.18b).
- OMS, n.d. Health profile of China [WWW Document]. WHO. URL <http://www.who.int/countries/chn/en/> (accessed 10.12.18c).
- OMS, n.d. World Health Organization: Tuberculosis in China a Disease of Poverty [WWW Document]. OMS. URL <http://www.wpro.who.int/china/mediacentre/releases/2015/20150323/en/> (accessed 10.12.18d).
- OMS, Global Tuberculosis Programme, 2016. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update.
- OMS, OECD, 2018. How Pharmaceutical systems are organized in Asia and the Pacific.
- OPINIONS, 2018. Pour le ministre indien de la santé, « l'heure est venue d'en finir avec la tuberculose ». Le Fonds mondial.
- Padayatchi, N., Gopal, M., Naidoo, R., Werner, L., Naidoo, K., Master, I., O'Donnell, M.R., 2014. Clofazimine in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis with HIV coinfection in South Africa: a retrospective cohort study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 69, 3103–3107. <https://doi.org/10.1093/jac/dku235>

- Pan, Y., Chen, S., Chen, M., Zhang, P., Long, Q., Xiang, L., Lucas, H., 2016. Disparity in reimbursement for tuberculosis care among different health insurance schemes: evidence from three counties in central China. *Infect Dis Poverty* 5. <https://doi.org/10.1186/s40249-016-0102-4>
- Park, H.-Y., Ku, H., Sohn, H.-S., Seo, H.-S., Yung Lee, H., Hwa Lim, K., Kwon, J.-W., 2016. Cost-effectiveness of Bedaquiline for the Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis in the Republic of Korea. *Clinical Therapeutics* 38, 655-667.e2. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.01.023>
- Prasanna, T., Jeyashree, K., Chinnakali, P., Bahurupi, Y., Vasudevan, K., Das, M., 2018. Catastrophic costs of tuberculosis care: a mixed methods study from Puducherry, India. *Glob Health Action* 11. <https://doi.org/10.1080/16549716.2018.1477493>
- Pym, A.S., Diacon, A.H., Tang, S.-J., Conradie, F., Danilovits, M., Chuchottaworn, C., Vasilyeva, I., Andries, K., Bakare, N., De Marez, T., Haxaire-Theeuwes, M., Lounis, N., Meyvisch, P., Van Baelen, B., van Heeswijk, R.P.G., Dannemann, B., TMC207-C209 Study Group, 2016. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 47, 564–574. <https://doi.org/10.1183/13993003.00724-2015>
- R Rajeswari, Balasubramanian, Muniyandi, Geetharamani, Thresa, Venkatesan, 1999. Socio-economic impact of tuberculosis on patients and family in India. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* [https://doi.org/3\(10\):869-77](https://doi.org/3(10):869-77)
- Rashtriya Swasthya Bima Yojana [WWW Document], n.d. URL http://www.rsby.gov.in/about_rsby.aspx (accessed 10.12.18).
- RCP Sirturo, 2014.
- RNTCP, 2018. TB India Report 2018.pdf. Central TB Division, Ministry of Health and Family Welfare, Delhi.
- Rxlist, 2017. Sirturo (Bedaquiline Tablets) [WWW Document]. URL <https://www.rxlist.com/sirturo-drug.htm> (accessed 10.12.18).
- Sachs, J. (Ed.), 2001. *Macroeconomics and health: investing in health for economic development ; report of the Commission on Macroeconomics and Health.* OMS, Geneva.
- Sandesh Adhikari, 2017. DALY (Disability Adjusted Life Years). *Public Health Notes.*
- Schnippel, K., Ndjeka, N., Maartens, G., Meintjes, G., Master, I., Ismail, N., Hughes, J., Ferreira, H., Padanilam, X., Romero, R., te Riele, J., Conradie, F., 2018. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 6, 699–706. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30235-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30235-2)
- Skrahina, A., Hurevich, H., Falzon, D., Zhilevich, L., Rusovich, V., Dara, M., Setkina, S., 2016. Bedaquiline in the multidrug-resistant tuberculosis treatment: Belarus experience. *Int J Mycobacteriol* 5 Suppl 1, S62–S63. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2016.11.014>
- Stop TB Partnership, 2018a. Global Drug Facility (GDF) [WWW Document]. URL <http://www.stoptb.org/gdf/> (accessed 10.12.18).
- Stop TB Partnership, 2018b. The Bedaquiline Donation Program [WWW Document]. *stoptb.* URL <http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/bedaquilinedonation.asp> (accessed 10.12.18).
- Tang, S., Wang, L., Wang, H., Chin, D.P., 2016. Access to and affordability of healthcare for TB patients in China: issues and challenges. *Infectious Diseases of Poverty* 5. <https://doi.org/10.1186/s40249-016-0096-y>
- TBFACTS, n.d. TB in China - TB control, DOTS, MDR-TB [WWW Document]. *TB Facts | TB, tests, drugs, statistics.* URL <https://www.tbfacts.org/tb-china/> (accessed 10.12.18).
- The Global Fund, 2018. Eligibility List 2018 [WWW Document]. URL https://www.theglobalfund.org/media/7214/core_eligiblecountries2018_list_en.pdf?u=636737408030000000 (accessed 10.12.18).

- The Union, 2018. South Africa announces lower price for TB drug bedaquiline [WWW Document]. The Union. URL <https://www.theunion.org/news-centre/news/south-africa-announces-lower-price-for-tb-drug-bedaquiline> (accessed 10.21.18).
- Varaine, F., Rich, M.L., n.d. Caractéristiques de Mycobacterium tuberculosis - Tuberculosis. Veronique Grouzard.
- Vassal, A., 2013. Cost-effectiveness of introducing Bedaquiline in MDR-TB regimens - a exploratory analysis.
- Vergne, N., 1994. L'histoire de la tuberculose et de ses traitements. Universite de Limoges.
- Wang, L., Li, R., Xu, C., Zhang, H., Ruan, Y., Chen, M., Wang, D., Dirlikov, E., Du, X., Zhao, J., Zhao, Y., Wang, S., Liu, Y., Li, L., Falzon, D., Sun, Y., Wang, Y., Schwartländer, B., Scano, F., 2017. The Global Fund in China: Multidrug-resistant tuberculosis nationwide programmatic scale-up and challenges to transition to full country ownership. PLOS ONE 12, e0177536. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177536>
- Wang, X., 2018. New drug to be provided free to Chinese TB patients. China Daily.
- Wennstrom Bennett, J., 2015. What is an Antibiotic?, in: Antibiotics: Current Innovations and Future Trends. Caister Academic Press, U.K.
- Wight, C., 2012. The true meaning of market access? [WWW Document]. PMLive. URL http://www.pmlive.com/pharma_intelligence/the_true_meaning_of_market_access_422511 (accessed 10.12.18).
- Wolfson, L.J., Gibbert, J., Wirth, D., Diel, R., 2015a. Cost-effectiveness of incorporating bedaquiline into a treatment regimen for MDR/XDR-TB in Germany. European Respiratory Journal 46, 1826–1829. <https://doi.org/10.1183/13993003.00811-2015>
- Wolfson, L.J., Walker, A., Hettle, R., Lu, X., Kambili, C., Murungi, A., Knerer, G., 2015b. Cost-Effectiveness of Adding Bedaquiline to Drug Regimens for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in the UK. PLOS ONE 10, e0120763. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120763>
- World Bank Group, 2016. Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future.
- Xu, K., Evans, D.B., Kawabata, K., Zeramdini, R., Klavus, J., Murray, C.J., 2003. Household catastrophic health expenditure: a multicountry analysis. The Lancet 362, 111–117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13861-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13861-5)
- Zhao, Y., Fox, T., Manning, K., Stewart, A., Tiffin, N., Khomo, N., Leslie, J., Boulle, A., Mudaly, V., Kock, Y., Meintjes, G., Wasserman, S., 2018. Improved treatment outcomes with bedaquiline when substituted for second-line injectable agents in multidrug resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. Clin. Infect. Dis. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy727>
- Zhou, C., Long, Q., Chen, J., Xiang, L., Li, Q., Tang, S., Huang, F., Sun, Q., Lucas, H., 2016. Factors that determine catastrophic expenditure for tuberculosis care: a patient survey in China. Infectious Diseases of Poverty 5. <https://doi.org/10.1186/s40249-016-0100-6>
- Zumla, A.I., Gillespie, S.H., Hoelscher, M., Philips, P.P.J., Cole, S.T., Abubakar, I., McHugh, T.D., Schito, M., Maeurer, M., Nunn, A.J., 2014. Tuberculosis 14.

Tables des illustrations

Table des figures

Figure 1. Les étapes à franchir pour accéder au marché.....	24
Figure 2. Evaluation pharmaco-économique (Drummond et al., 2015)	28
Figure 3. Représentation graphique de l'exemple (Kobelt, 2002).....	31
Figure 4. Schéma explicatif DALY (Sandesh Adhikari, 2017)	32
Figure 5. Cube de la pharmaco-économie	35
Figure 6. Le graphique à 4 quadrants (Durand-Zaleski, 2016).....	36
Figure 7. Liste des pays les plus sévèrement touchés par la TB, la TB-MR et la coinfection TB/VIH définis par l'OMS pour la période 2016-2020 (OMS, 2018a)	44
Figure 8. Estimation de l'incidence de la TB-RR/MR en 2017 (OMS, 2018a).....	45
Figure 9. Schéma thérapeutique de la TB « classique » chez l'adulte.....	46
Figure 10. Détermination du schéma thérapeutique à adopter pour la TB-RR/MR(OMS et Global Tuberculosis Programme, 2016).....	49
Figure 11. Mécanismes d'action des différents antituberculeux (Zumla et al., 2014).....	54
Figure 12. Structure chimique Sirturo® (Rxlist, 2017)	56
Figure 13. Mécanisme d'action de Sirturo® (Johnson&Johnson, 2018a).....	56
Figure 14. Évolution des lignes directrices de l'OMS avec Sirturo® de 2013 à 2018.....	58
Figure 15. Autorisations de mise sur le marché de Sirturo®.....	58
Figure 16. Coût par patient atteint de TB-MR entre 2006 et 2014 (Wang et al., 2017).....	68
Figure 17. Modèle de Markov pour la TB-MR (Wolfson et al., 2015b)	73
Figure 18. Résultats d'Analyses Cout-Efficacité dans des pays développés.....	74

Table des tableaux

Tableau 1. Les différentes évaluations économiques	32
Tableau 2. Exemples de modèles pour les évaluations pharmaco-économique	33
Tableau 3. Antituberculeux et dates de découverte (Vergne, 1994).....	39
Tableau 4. Données sur l'incidence de la TB et la mortalité dans les 7 pays les plus touchés (données de 2017) (OMS, 2018a).....	43
Tableau 5. Médicaments recommandés pour le traitement de la TB-RR/MR en 2016 (OMS et Global Tuberculosis Programme, 2016).....	48
Tableau 6. Groupe de médicaments recommandés pour le long schéma thérapeutique de la TB- MR (OMS, 2018d).....	50
Tableau 7. SWOT - Diagnostic interne.....	77
Tableau 8. SWOT - Diagnostic externe.....	78
Tableau 9. Les changements attendus dans la demande de médicaments pour le traitement de la TB-MR (Babaley Magali, 2018).....	85

Table des équations

Équation 1. Calcul de l'ICER.....	35
-----------------------------------	----

Annexes

Annexe 1 : L'Accès au Marché en Chine

Annexe 2 : Les vaccins en R&D

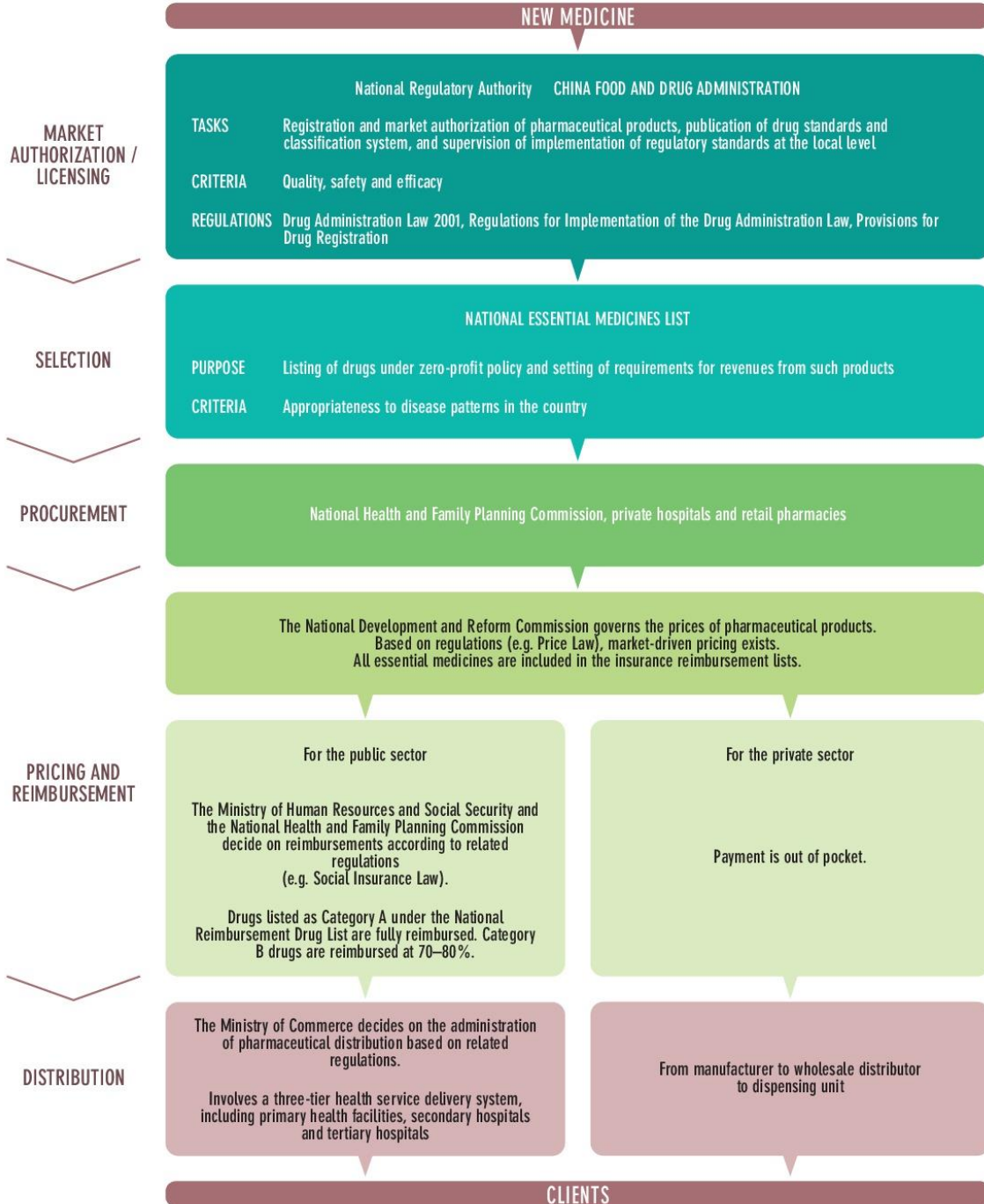
Annexe 3 : L'évolution de la classification des antituberculeux entre 2011 et 2016

Annexe 4 : Cas reportés par pays

Annexe 5 : Résultat de l'analyse de Xiaoyan Lu dans les pays en développement

Annexe 1 : L'accès au marché en Chine

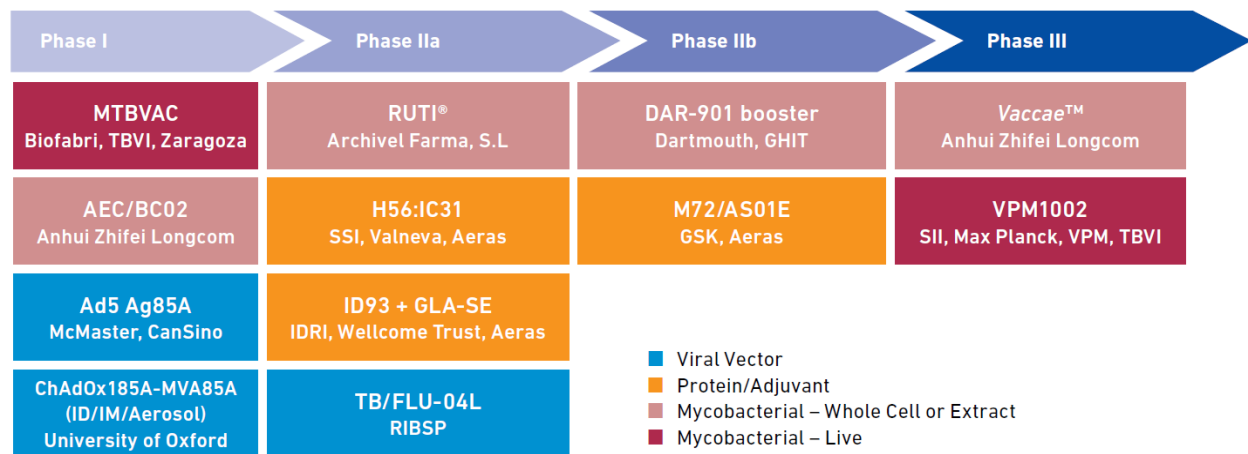
Pharmaceutical System Flowchart



Annexe 2 : Les vaccins en R&D

Source: Global Tuberculosis Report 2018

The global development pipeline for new TB vaccines, August 2018^a



^a Information was self-reported by vaccine sponsors, and the Stop TB Partnership Working Group on New TB Vaccines supported the review of their feedback.

Annexe 3 : L'évolution de la classification des antituberculeux entre 2011 et 2016

Changement de la classification des antituberculeux en 2016 par l'OMS

WHO 2011 TB drugs classification		WHO 2016 TB drugs classification	
GROUP 1. First-line oral anti-TB drugs	Isoniazid Rifampicin Ethambutol Pyrazinamide	GROUP A Fluoroquinolones	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin
GROUP 2. Injectable anti-TB drugs (injectable or parenteral agents)	Streptomycin Kanamycin Amikacin Capreomycin	GROUP B Second-line injectable agents	Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin)
GROUP 3. Fluoroquinolones	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin Ofloxacin	GROUP C Other Core Second-line Agents	Ethionamide/ Prothionamide Cycloserine/Terizidone Linezolid Clofazimine
GROUP 4. Oral bacteriostatic second-line anti-TB drugs	Ethionamide/Prothionamide Cycloserine/Terizidone p-aminosalicylic acid	GROUP D Add-on agents (not core MDR-TB regimen components)	D1 Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid
GROUP 5. Anti-TB drugs with limited data on efficacy and/or long-term safety in the treatment of drug-resistant TB	(Bedaquiline) (Delamanid) Linezolid Clofazimine Amoxicillin/Clavulanate Imipenem/Cilastatin Meropenem High-dose isoniazid Thioacetazone Clarithromycin		D2 Bedaquiline Delamanid D3 p-aminosalicylic acid Imipenem-Cilastatin Meropenem Amoxicillin-Clavulanate (Thioacetazone)

Annexe 4 : Cas reportés par pays

Cumulative Program Numbers:

Country	BDQ	DLM	STR	Combo	BDQ>24 Weeks	DLM >24 Weeks
Afghanistan	3	14	37	2	0	0
Armenia*	128	73	-	-	-	-
Bangladesh	149	78	617	32	33	27
Belarus	522	273	0	49	291	61
Botswana	4	0	0	0	-	-
Brazil*	0	0	0	-	-	-
Cambodia	9	0	49	0	-	-
China*	71	0	0	0	0	0
Democratic Republic of Congo	4	0	2464	0	-	-
Dominican Republic	9	3	0	3	3	3
Estonia	33	21	-	3	5	4
eSwatini	281	57	235	22	25	21
Ethiopia	92	63	0	13	24	14
Georgia	355	171	6	20	43	28
Haiti	37	11	0	2	1	1
India†	1364	81	0	-	-	-
Indonesia	248	7	1043	-	-	-
Kazakhstan	557	267	32	216	187	111
Kenya	5	18	255	1	-	-
Kyrgyzstan	254	22	207	-	-	-
Latvia	79	64	9	9	28	27
Lesotho	101	64	9	9	28	27
Liberia*	2	0	10	-	-	-
Malawi	2	2	7	2	-	-
Mexico*	0	0	0	-	-	-
Morocco*	0	0	0	-	-	-
Mozambique	36	77	106	23	-	-
Myanmar†	97	46	96	10	-	-
Namibia	58	4	35	2	6	0
Niger	16	4	355	4	10	1
Nigeria	15	1	531	0	-	-
North Korea	34	12	0	12	0	0
Pakistan	356	152	423	74	135	69
Papua New Guinea*	42	0	11	-	-	-
Peru	219	4	0	4	52	0
Philippines	297	9	5079	4	30	0
Russia*	1444	31	0	-	-	-
Somalia*	0	0	0	-	-	-
South Africa†	16800	223	6895	83	-	-
Tajikistan*	209	42	184	3	8	3
Tanzania	6	2	104	0	-	-
Thailand*	43	0	0	0	0	0
Uganda	48	0	67	0	0	0
Ukraine	81	0	0	0	-	-
Uzbekistan†	367	15	78	1	139	9
Vietnam	135	0	311	0	26	0
Zambia	4	0	180	0	0	0
Zimbabwe	11	5	5	0	3	0
Ahmad et al, 2017	-	-	796	-	-	-
Trebucq et al, 2018	-	-	1006	-	-	-
Totals	24659	2020	21349†	635	1066	50

BDQ = bedaquiline; DLM = delamanid; STR = shorter treatment regimen; Combo = combination BDQ and DLM

* No new data reported this quarter

† Incomplete data reported this quarter

‡ Includes the observational cohorts from two meta-analyses papers since most of these individuals were treated as part of operational research projects under program conditions

Annexe 5 : Résultat de l'analyse de Xiaoyan Lu dans les pays en développement

	Estonia	Russia	South Africa	Peru	China	Philippines	India
Incremental change in DALYs %	-20.90	-19.51	-18.35	-20.59	-25.15	-14.16	-22.18
Incremental change in successful outcomes %	+54.67	+55.78	+55.02	+54.87	+51.62	+60.78	+52.87
Incremental change in acquired resistance %	-31.59	-31.75	-40.8	-31.62	-31.34	-32.22	-31.61
Incremental health care cost-saving US\$/patient	1,261,707 /33,202	193,596,114 /29,615	43,298,620 /6,667	4,137,648 /7,337	3,469,766 /4,201	16,801 /1,528	4,171,568 /201
WHO CE thresholds (1*GDP-3x GDP), US\$ (cost par DALY averted)	16,844 – 50,532	14,037 – 42,111	7,352 – 22,056	6,796 – 20,388	6,091 – 18,273	2,587 – 7,761	1,503 – 4,509
Cost effective price range, US\$	91,984 – 203,492	73,909 – 156,427	29,151 – 72,701	36,421 – 92,953	23,904 – 62,593	8,567 – 22,992	6,996 – 20,323

Serment de Galien

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Résumé

La tuberculose est une maladie infectieuse touchant près d'un quart de la population mondiale de manière latente. La forme active de la pathologie peut être mortelle si elle n'est pas traitée correctement, elle est ainsi l'une des dix principales causes de décès au monde. La tuberculose résistante est une forme très grave de la tuberculose car les antibiotiques de première intention sont inefficaces. D'autres antituberculeux sont alors prescrits, le taux de succès de la stratégie thérapeutique pour la tuberculose résistante est de 55% dans le monde. C'est une crise de santé publique. En 2017, 558 000 personnes ont développé une tuberculose résistante, les deux pays les plus touchés sont l'Inde et la Chine avec 135 000 et 73 000 cas respectivement. Cette pathologie représente un véritable fardeau économique et clinique pour les patients dans ces deux pays en voie de développement.

En fin d'année 2018, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) va modifier la stratégie thérapeutique recommandée pour le traitement de la tuberculose résistante. En effet le nouvel antituberculeux Sirturo® (Bédaquiline), autorisé en 2012 aux États-Unis, a permis des améliorations cliniques significatives, et un meilleur taux de succès (76% dans une étude menée en 2017). Ce médicament sera ainsi recommandé par l'OMS en première ligne de traitement.

À ce jour, seuls 24 659 patients ont pu être traités par Sirturo®, et 68% d'entre eux sont en Afrique du Sud, seul pays où les lignes directrices ont déjà changé en faveur de son utilisation. Cette thèse a pour but de recommander des stratégies d'accès au marché pour améliorer l'accès de Sirturo® en Inde et en Chine. La proposition de valeur (comprenant la valeur clinique et économique) du médicament sera étudiée à l'aide d'une revue de littérature approfondie. Une analyse interne et externe de la situation permettra de déterminer quatre impératifs stratégiques : l'évolution des politiques locales, la prise de conscience générale de la gravité de la situation, le renforcement de la confiance des différentes parties prenantes en Sirturo®, et la simplification de l'accès physique et financier au médicament.

Mots-clés : Tuberculose - Bédaquiline - Sirturo® - Proposition de valeur - Analyse Coût-Efficacité - Evaluation économique - Parties prenantes - Accès au marché - Inde - Chine.

Abstract

Tuberculosis is an infectious disease affecting nearly a quarter of the world's population. The active form of the disease can be fatal if it is not treated properly, rendering tuberculosis one of the top ten causes of death in the world. Resistant tuberculosis is a very serious form of tuberculosis because first-line antibiotics are ineffective. Therefore, other anti-tuberculosis drugs are prescribed. The success rate of the regimen for resistant tuberculosis is 55% globally. It is a public health crisis. In 2017, 558,000 people developed resistant tuberculosis, the two most affected countries being India and China with 135,000 and 73,000 cases respectively. This pathology represents a real economic and clinical burden for patients in these two developing countries.

At the end of 2018, the World Health Organization (WHO) will modify the recommended treatment strategy for resistant tuberculosis. Indeed, the new anti-tuberculosis drug Sirturo® (Bedaquiline), authorised in 2012 in the United States, has led to significant clinical improvements and a better success rate (76% in a study conducted in 2017). This medicine will be recommended by the WHO as the first line of treatment.

To date, only 24,659 patients have been treated with Sirturo®, and 68% of them are in South Africa, the only country where guidelines have already changed in favour of its use. This thesis aims to recommend market access strategies to improve the access to Sirturo® in India and China. The value proposition (the clinical and economic value) of the drug will be studied using a thorough literature review. Through an internal and external analysis of the situation, four strategic imperatives will be determined: the evolution of local policies, the general awareness of the severity of the situation, the enhancement of stakeholders' confidence in Sirturo®, and the simplification of the physical and financial access pathway to the drug.

Key-words: Tuberculosis - Bedaquiline - Sirturo® - Value Proposition - Cost-effectiveness analyses - Economic evaluation - Stakeholders - Market Access - India - China.