

Les taux élevés de réponse virologiques soutenus pour l'hépatite C à l'aide d'un traitement par antiviral directe générique

REDEMPTION-1

James Freeman 1, Richard Sallie 2, Adam Kennedy 3, Pham Thi Ngoc Nieu 1, John Freeman 4, Greg Jeffreys 5, Andrew M. Colline 6

1 GP2U Télésanté, Hobart, 2 Hepatology, Nedlands, 3 Kingswood pharmacie, 4 Néphrologie, Sandy Bay, 5

Université de Tasmanie, Hobart, Australie, 6 St Stephens AIDS Trust, Chelsea and Westminster Hospital,

Londres, Royaume-Uni

Congrès International Liver 2016 13-18 Avril, Barcelone, Espagne

REDEMPTION-1 est une étude ouverte en cours pour évaluer la sécurité et l'efficacité des médicaments génériques antiviraux à action directe contre l'hépatite C. Ceci est une analyse intermédiaire de tous les résultats à ce jour.

Une tragédie mondiale

Dans une percée qui rivalise avec la découverte de la pénicilline, des médicaments appelés Antiviraux à Action Directs (AAD), qui guérissent le virus de l'hépatite C (VHC) avec un minimum d'effets secondaires et un taux de réussite de 95%, ont été mis sur le marché.

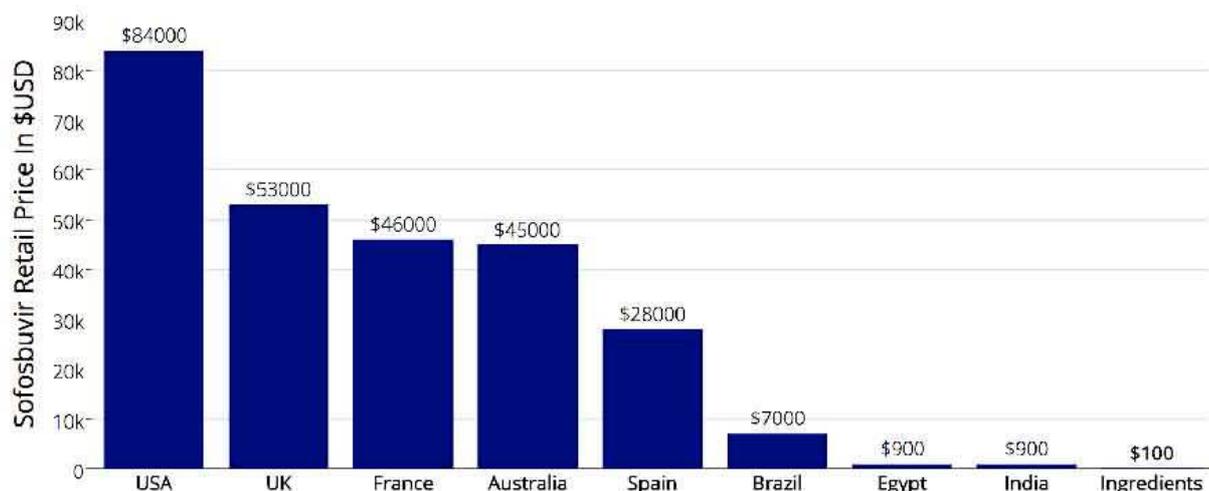
Avec le VIH, le VHB, la tuberculose et le paludisme, le VHC est l'une des 5 principales causes de décès de maladie infectieuse dans le monde entier.

Malheureusement ce nouveau traitement n'est pas en cours de déploiement de manière massive: Nous avons 150.000.000 de personne infectées par le VHC dans le monde entier, et 500.000 décès par an HCV, mais nous avons seulement 500.000 patients traités pour le VHC avec les AAD annuellement.

Le problème de déploiement est le prix

Des réductions significatives des coûts de production des génériques de SOFOSBUVIR et Daclatasvir pour le traitement de l'hépatite C, (Hill et al, EASL 2016) permettrait un traitement de 12 semaines pour moins de 100 \$; le prix de détail des États-Unis est un stupéfiant 84.000 \$

Pour mettre ce prix en perspective, si Apple faisait la même démarche pour un nouvel iPhone, il coûterait 1 million de dollars.



Contexte

Les prix élevés de ces nouveaux médicaments empêchent l'accès des patients au traitement très efficace du VHC.

Les versions génériques des AAD sofosbuvir, Ledipasvir, et Daclatasvir sont produites en masse pour 1% du prix de détail américain actuel. En vertu des lois de l'Australie, du Royaume - Uni, et dans de nombreux autres pays, les individus ont le droit d'importer des médicaments pour un traitement de trois mois, à titre d'usage personnel (Article 60 de l'ADPIC (aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce)). Ainsi, la plupart des pays autorisent une certaine forme d'importation de médicaments personnels. Le site internet de fixhepc.com a été mis en place pour aider les patients d'accéder en toute sécurité aux médicaments génériques, et sur le forum du site il y a plus de 1000 patients qui discutent de leurs expériences de traitement génériques en temps réel.

Méthodes

Les AAD génériques ont d'abord été évalués pour la qualité en utilisant HPLC, RMN et spectrométrie de masse.

Des patients se sont inscrits via le fixhepc.com site Web et ont été aidés à faire une importation personnelle de médicaments à prix abordable. Les patients ont été évalués avant le traitement, pendant le traitement, et ensuite pour SVR (guérison) après traitement avec l'aide de gp2u.com.au, plate-forme de Télé-médecine.

L'objectif de cette analyse était d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des médicaments génériques importés légalement par les patients.

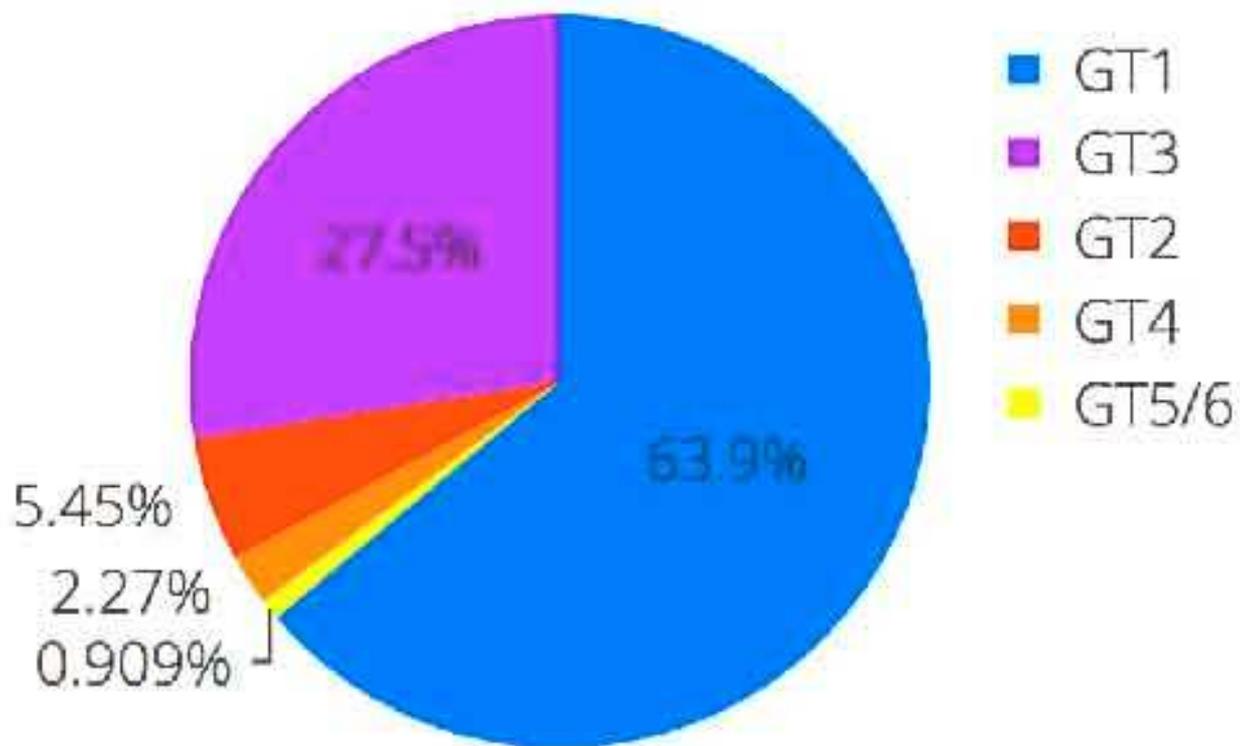
Lorsque le premier patient a demandé de l'aide, indiquant qu'il allait importer des génériques avec ou sans mon aide, j'ai conclu que je pourrais améliorer sa sécurité si les médicaments m'étaient expédiés tout d'abord pour analyse. L'accord était que, s'ils passaient les tests, le patient pouvait les prendre, et sinon ils allaient à la poubelle. Les médicaments ont été testés correctement, le patient les a pris, et il est maintenant SVR24 passé et guérit.

Ce seul patient aurait pu être mon seul patient, mais les nouvelles ont circulées, et le premier est devenu une douzaine, qui devint à son tour des centaines. Ainsi est née REDEMPTION.

Des patients consécutifs ont été inclus et évalués en pré-traitement, pendant le traitement et ensuite pour SVR. L'objectif était de répondre aux deux questions cliniques clés - les génériques fonctionnent-ils ? et sont-ils sûrs ?

Nous avons utilisé, pour établir la pureté et la nature du sofosbuvir générique des techniques telles que le spectre RMN, la chromatographie liquide haute performance, spectrométrie de masse et radio-cristallographie.

Genotype



448 patients inscrits.

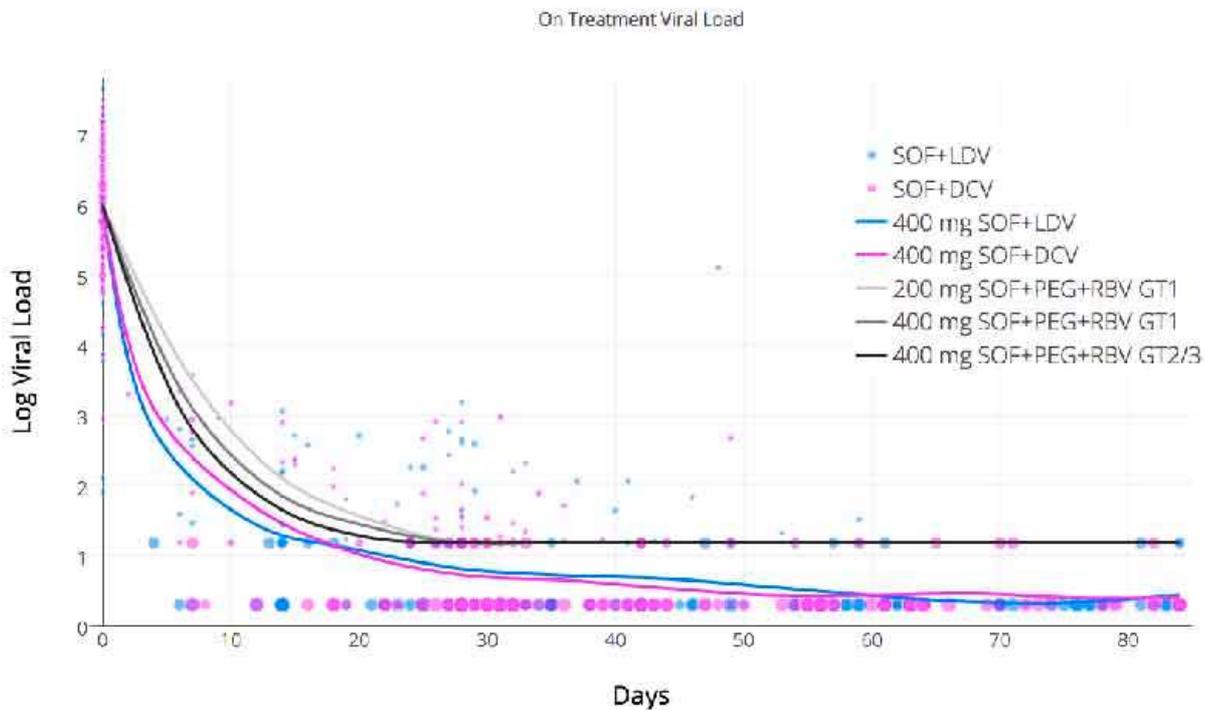
n	448
SOF+RBV	0.9% (4/448)
SOF+LDV	45.8% (205/448)
SOF+LDV+RBV	4.7% (21/448)
SOF+DCV	42.6% (191/448)
SOF+DCV+RBV	6.0% (27/448)
Naïve	51.6%
Cirrhosis	31.3%
Male	54.2%
Mean Age	54.4 years
Mean HCV RNA	6.46 log IU/ml 2878793 IU/ml

Il y a un partage 50/50 à peu près entre sofosbuvir+ ledipasvir et sofosbuvir+dacatasvir, avec un peu plus de 10% utilisant également la ribavirine

Il s'agit d' une cohorte de pathologie relativement lourde avec près de 50% de personnes ayant déjà pris un traitement, , plus de 30% de cirrhotique, et un nombre important qui avait déjà été rejeté d' au moins un essai clinique.

Il y avait une légère surreprésentation masculine, un âge moyen de 54 et une charge virale moyenne de 2,8 millions

Regardons la cinétique virale pendant le traitement : les courbes montrent deux étapes - la première étape est rapide, mais la seconde est sensiblement plus lente et c'est cette deuxième étape qui détermine la durée de traitement minimum.

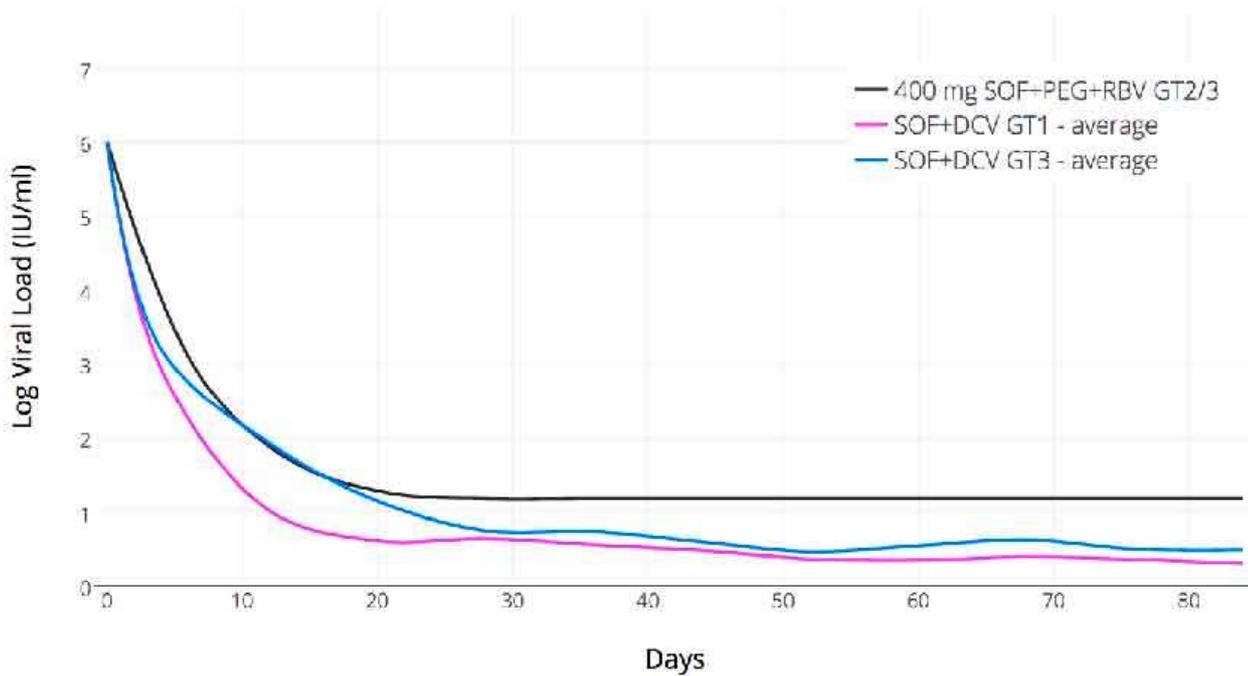


Les 3 lignes grises sont des données publiées dans le Lancet en 2014 au sujet de la cinétique pendant traitement avec sofosbuvir, interféron et ribavirine(ancien traitement). Comme vous pouvez le voir, la réponse pour les deux combinaisons génériques de notre essai est nettement plus rapide, ce qui démontre l'impact de l'inhibition de NS5A efficace. La différence de cinétique entre sofosbuvir/ledipasvir et sofosbuvir/daclatasvir est un artéfact dû à l'utilisation de la seconde pendant la deuxième phase, plus lente..

L'ensemble des données nous permet de voir que la cinétique en phase GT1 est rapide et essentiellement tous les patients sont non-déTECTABLES en jour 55, donnant une impression de 30 jours de traitement en excès.

Ce n'est pas le cas avec GT3 où la cinétique suggère que le traitement de 16 semaines (ou peut-être même plus) devrait vraiment être le minimum par défaut (ou pendant 12 semaines le Ribavirine doit être considérée comme essentielle)

On Treatment Viral Load SOF+DCV GT1 vs GT3

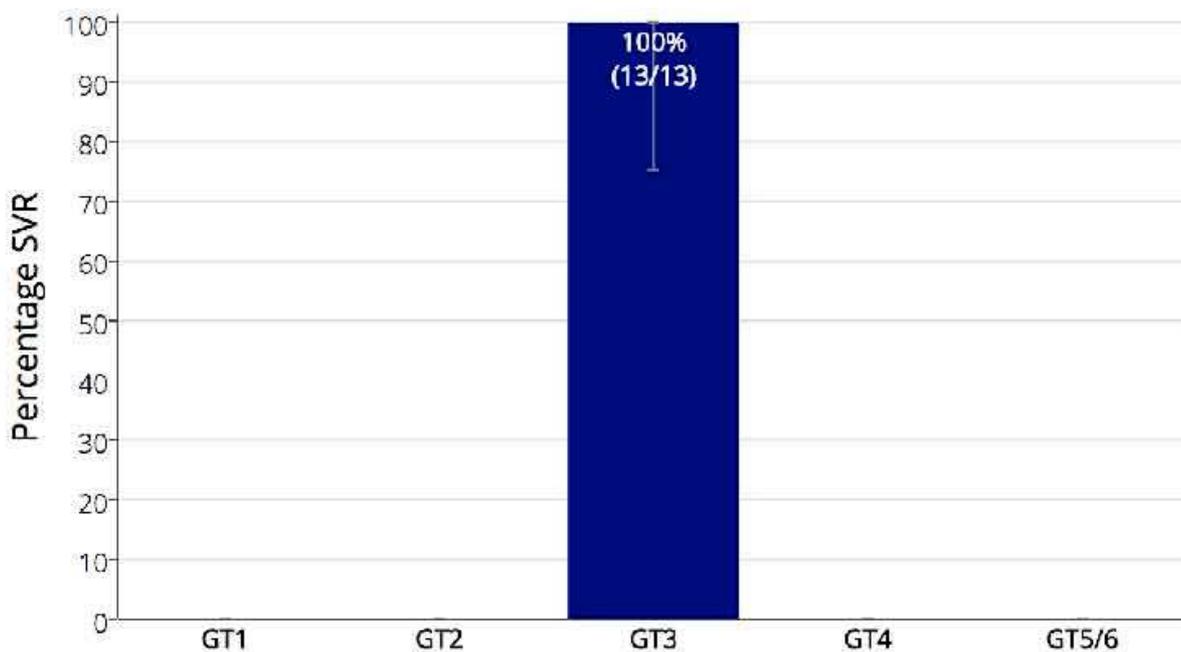


Résultats

En 2015, le professeur Ed Gane a publié une étude intéressante sur l'utilisation des SOF + LDV +/- RBV en GT3. Un groupe (des patients sans traitement préalables) qui était également RBV – a très bien réagi avec un taux de RVS à 100% (26/26).

Nous avons dupliqué ce résultat avec les génériques suggérant qu'il est répétable et devrait peut-être être étudiés à une plus grande échelle.

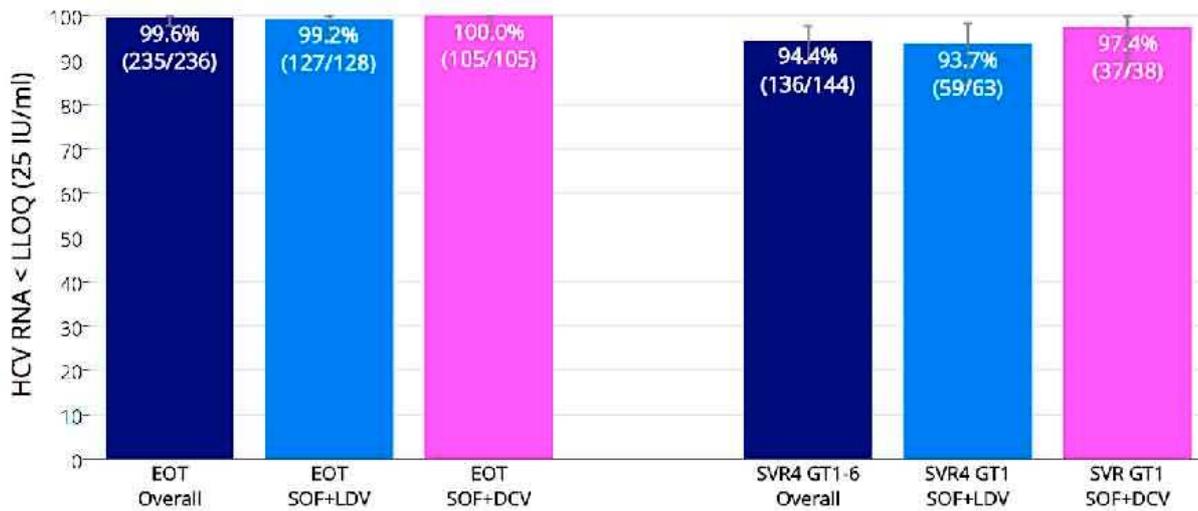
SVR4 for GT3 - SOFLEDRIBA



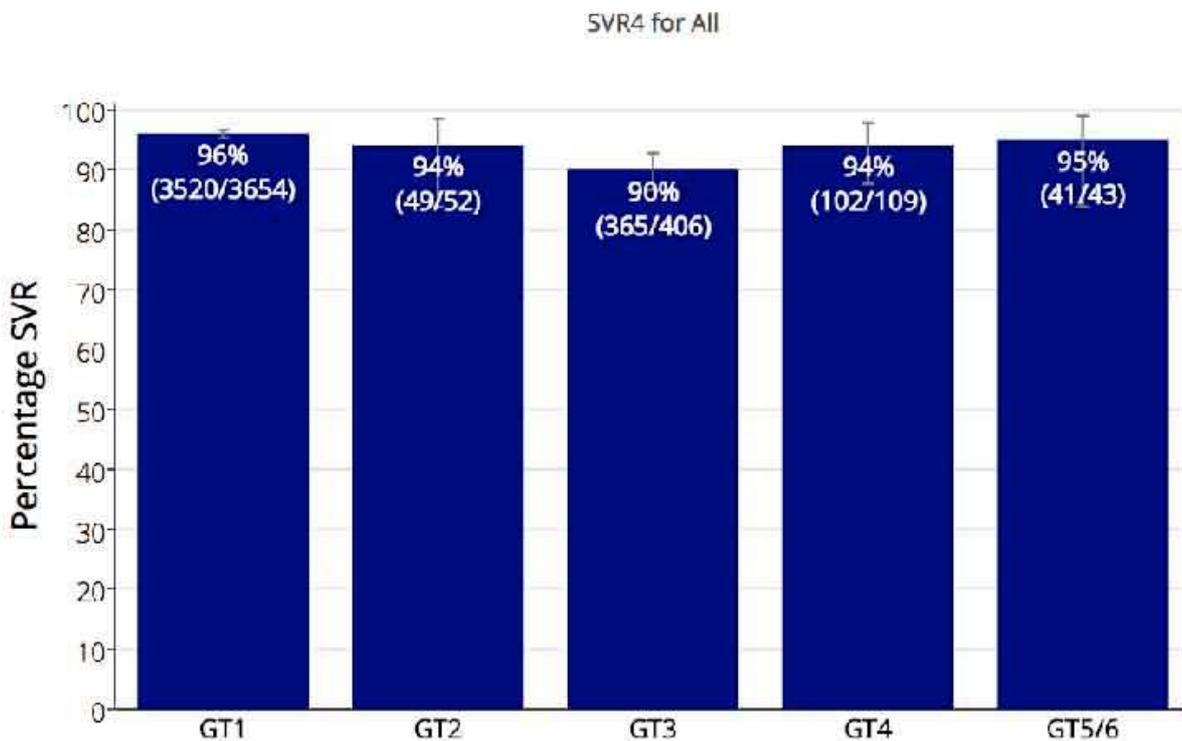
Sur une autre courbe, nous pouvons voir que, à la fin du traitement 99,6% des patients étaient <LIQ. Une

percée virologique a réduit le résultat pour LDV

Le taux de SVR4 global était de 94,4%. En regardant la phase GT1 seulement les résultats de LDV et DCV étaient similaires, avec le résultat de LDV diminué par les résultats d'un patient en échec de traitement.

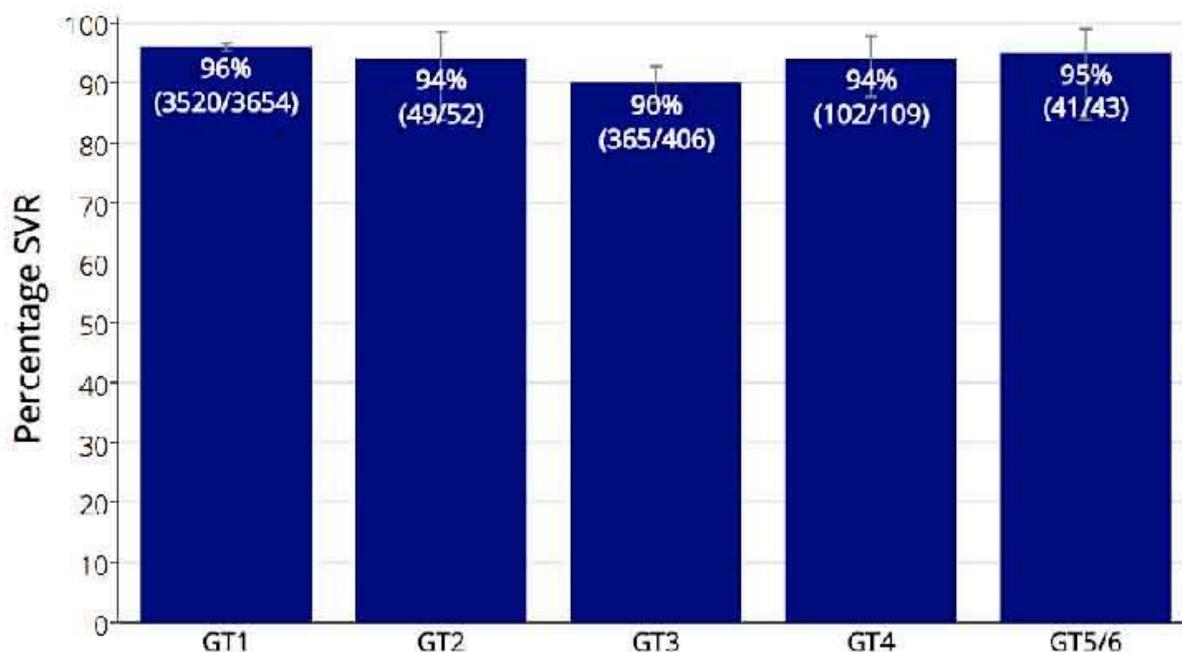


Le Dr Andrew Hill a agrégé toutes les données des essais cliniques que nous avons trouvés pour les combinaisons SOF + LDV et SOF + DCV, et ils sont présentés ici.



Et si l'on compare cela aux résultats des génériques de l'essai Rédemption-1 global SVR4, si un petit pourcentage de perte du SVR est attendue au cours des périodes SVR4 à 12, Nous ne voyons pas beaucoup de différence.

SVR4 for All



Les résultats à 100% en GT2,4,5,6 ont bien sûr une valeur assez relative étant donné le petit nombre de participants, mais pour GT1 et GT3, les résultats sont conformes aux attentes. Nous nous attendions à ce qu'une poignée de patients qui ont passés SVR4 échouent à SVR12 mais ne prévoyons pas que cela fasse un énorme changement, et notez que les intervalles de confiance sont déjà raisonnablement étroits.

Sécurité du patient

Pas d'effets secondaires nouveaux ou inconnus n'ont été rapportés, des maux de tête, la fatigue et l'insomnie étant les plus communs.

3 patients présentant une cirrhose compensée décompensaient temporairement au début du traitement, mais ont pu continuer.

4 patients qui se sont inscrits sont morts, tous de HCC

1 patient est décédé avant le commencement du traitement

2 se sont retirés au début du traitement pour entrer en soins palliatifs

1 patient est décédé avant SVR4

Résumé

Dans cette analyse provisoire, le traitement avec AAD génériques légalement importés a conduit à des taux élevés de RVS

Ces taux de RVS sont similaires à ceux observés dans la phase 3 des essais de traitements de marque sous licence.

Le traitement de masse avec les AAD génériques est une alternative possible, quand les prix élevés empêchent l'accès au traitement de marque, dans cette analyse intérimaire, le traitement avec AAD génériques importés légalement produit des taux de RVS similaires à ce que nous nous attendions par rapport aux essais cliniques de leurs homologues de marque. Les médecins qui prescrivent et les patients prenant des médicaments génériques peuvent être rassurés par le fait que, comme les génériques du VIH qui sont venus avant eux, les génériques de HCV donnent des résultats cliniques solides

Conclusions

Le traitement générique pour l'hépatite C est maintenant disponible pour 1000 \$ et fonctionne comme prévu.

Compte tenu de la tarification actuelle de l' API et des coûts de production ,un traitement de 200\$ / patient avec sofosbuvir et daclatasvir est possible, non pas dans l'avenir, mais maintenant .

Il est triste de penser que , pour un prix de 200 \$ / patient , le monde entier -(les 150 millions de patients infectés-) auraient pu être traités pour moins que les 31,5 milliards de dollars de bénéfices réalisés à partir du brevet Sovaldi (sofosbuvir+daclatasvir)au cours des 3 dernières années.

Nous avons le pouvoir de guérir.

En avons nous la volonté ?

.Où est-ce qu'on préfère protéger aveuglément les droits de brevet au détriment de la vie des patients? Les génériques marchent. Nous allons les déployer et éradiquer l' hépatite C de la surface de la planète , comme nous l' avons fait avec la variole et la polio.

Traduction de l'anglais, Dr Michel Busch.