

## 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 parmi les maladies infectieuses dans le monde entier.

Malheureusement ce nouveau traitement ne soit pas en cours de déploiement:

Nous avons 150.000.000 infectés par le VHC dans le monde entier, et

Nous avons 500.000 décès par an HCV , mais

Nous avons seulement 500.000 patients traités pour le VHC avec DAAs annuellement

L' hépatite C, l' hépatite B, le VIH, la tuberculose et le paludisme sont les 5 principales causes de décès des maladies infectieuses à travers le monde.

Dans une percée qui rivalise avec l'invention de la pénicilline, les médicaments qui guérissent l' hépatite C, avec des effets secondaires minimales et les taux de réussite élevés, ont atteint le marché.

Partout dans le monde 150 millions de personnes sont infectées par l' hépatite C et il provoque plus de ½ million de décès chaque année, mais, dans ce qui doit être l' une des plus grandes tragédies des temps modernes, ces médicaments salvateurs ne sont pas en cours de déploiement sur une échelle massive

Il est triste de réfléchir le fait que plus de patients sont morts l' an dernier qu'ont reçus les nouveaux traitements.

### Le problème de déploiement est le prix

Source: Des réductions significatives des coûts de production générique de SOFOSBUVIR et Daclatasvir pour le traitement de l' hépatite C, Hill et al, EASL 2016

Le problème de déploiement est le prix.

Bien que les ingrédients pour un cours de 12 semaines de Sovaldi coûtent moins de 100 \$, le prix de détail des États - Unis est une stupéfiante 84.000 \$

Pour mettre ce prix en perspective si Apple a mis le même 100,000% surcharge sur 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 de l'AAD SOFOSBUVIR, Ledipasvir, et Daclatasvir sont produites en masse pour 1% du prix de détail américain actuel

En vertu des lois de l' Australie, le 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

Ainsi , les prix faramineux de ces nouveaux médicaments empêchent l' accès des patients à un traitement sûr et très efficace.

Mais ... Les versions génériques sont produites en masse pour moins de 1% du prix actuel de vente au détail des États - Unis, dans les pays où les brevets ont été rejetées.

Et ... En vertu des lois de l' Australie, le Royaume - Uni, et de nombreux autres pays, les individus ont le droit d'importer la fourniture de médicaments pour trois mois, pour leur usage personnel

La base juridique de l' importation personnelle

Les brevets confèrent des droits de monopole, mais ...

Article 60 de l' ADPIC (aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce) - De Minimis Imports - déclare:

Les membres peuvent exclure de l'application des dispositions ci - dessus de petites quantités de marchandises de nature non-commerciale contenues dans les bagages personnels des voyageurs, ou expédiées en petits envois.

Conformément à l' article 60 la plupart des pays autorisent une certaine forme de l' importation de médicaments personnels

## aide des patients d'accéder aux médicaments et discuter de leur traitement en ligne

5

Les brevets confèrent des droits de monopole qui sont ouverts à des abus, mais d' autres lois protègent d' autres droits.

L' article 60 de l'accord sur les ADPIC Organisation mondiale du commerce rend les petits envois exemptés, et conformément à l' article 60 la plupart des pays autorisent une certaine forme de l' importation de médicaments personnels.

Le site internet de [fixhepc](http://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

DAAs génériques ont d' abord été évalués pour la qualité en utilisant HPLC, RMN et spectrométrie de masse. Des patients consécutifs se sont inscrits via le [fixhepc.com](http://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 la [gp2u.com.au](http://gp2u.com.au) plate-forme de Télémédecine.

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 moi, je conclus que je pourrais améliorer sa sécurité si les médicaments étaient expédiés à moi tout d' abord pour analyse. L'accord était, s'ils passaient les tests il pouvait les prendre, et sinon ils allaient à la poubelle. Les médicaments ont testés correctement, le patient les a pris, et il est maintenant SVR24 passé et guéri.

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

Des patients consécutifs ont été inclus et évalués 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?

## SOFOBUVIR RMN

Pour l' intérêt ici est un spectrum RMN du SOFOBUVIR générique. RMN fait partie d'une gamme de techniques, telles que chromatographie liquide haute performance, spectrométrie de masse et radio-cristallographie qui peuvent établir la nature précise et la pureté d'un médicament.

7

Plus de 400 patients dans le monde entier se sont inscrits.

8

Bien que REDEMPTION est basé en Australie , la plate-forme [gp2u Télémédecine](http://gp2u.com.au) a permis aux patients partout dans le monde de s'inscrire.

8

Les caractéristiques de base

9

Sur la droite, vous pouvez voir la répartition du génotype avec le génotype majoritaire 1, un peu moins de 1/3 du génotype 3 avec des pourcentages plus faibles des autres génotypes.

448 patients inscrits.

Il y a un partage 50/50 à peu près entre SOF + LDV et SOF + DCV avec un peu plus de 10% utilisant également la ribavirine

Ceci est une cohorte relativement malade avec près de 50% traitement expérimenté, plus de 30% cirrhotique, et un nombre important qui avait déjà été rejetés d'au moins un essai clinique.

Il y avait un léger biais masculin, un âge moyen de 54 et une charge virale moyenne de 2,8 millions

Regardons la cinétique virale pendant le traitement Les points sont la charge virale à différents moments, et la taille représente le numéro log des patients. Le bleu est ledipasvir et la rose est Daclatasvir.

Contrairement à la déclaration habituelle qui arrête à <LIQ (<15), nous avons différencié <LLOD comme un autre point de données et je pense que cela met en évidence une décroissance cinétique 2 étapes - la première étape est rapide, mais la seconde est sensiblement plus lente et c'est cette plus lente 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 SOF + PEG + RBV. Comme vous pouvez le voir, la réponse pour les deux combinaisons génériques utilisés est nettement plus rapide que ce qui démontre l'impact de l'inhibition de NS5A efficace. La différence entre le SOF + LDV et cinétiques SOF + DCV, où Daclatasvir semble plus lent, est un artefact dû à son utilisation ultérieure en GT3 où la cinétique est plus lente que dans GT1. Si nous regardons seulement avec SOF GT1 + DCV nous voyons la réponse est légèrement meilleure que SOF + DCV et il traverse <LIQ un peu plus tôt.

Il y avait une percée virologique.

SOF + DCV Kinetics GT1 vs GT3

11

Nous avons utilisé SOF + DCV les patients GT1 et GT3. Nous avons également différencié <LIQ (<15) et <LLOD (non détectée)

Ce que cela nous permet de voir que la cinétique en GT1 est rapide et essentiellement tous les patients sont non-détectés par jour 55, donnant un notionnel 30 jours sur-traitement.

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

11

SOF + LDV + RBV pour GT3? (Ed Gane 2015 1)

12

1)

Alors maintenant la première des 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 traitement-naïfs qui avaient également RBV - a très bien réagi avec un taux de RVS 100% (26/26).

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

12

REDEMPTION-1 ARN du VHC <LIQ à EOT et SVR4

13

Ici, 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 GT1 seulement les résultats de LDV et DCV étaient similaires, avec le résultat de LDV à nouveau souffrant de ce patient récidiveur (S282T RAV)

13

Résultats Publiés SVR12 SOF + LDV et SOF + DCV

14

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

Et si l' on compare cela aux résultats des génériques ....

14

REDEMPTION-1 global SVR4 Résultats pour Generics

15

Remarque: Une petite pourcentage de perte du SVR est attendue au cours de la période SVR4 au SVR12

Nous ne voyons pas beaucoup de différence.

Les résultats 100% en GT2,4,5,6 ont bien sûr 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 étroite.

15

Sécurité du patient

Pas de nouveaux ou inconnus effets secondaires n'ont été rapportés, avec 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

16

Résumé

Dans cette analyse provisoire, le traitement avec DAAs 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

Traitement global de masse avec DAAs génériques est une alternative possible , où les prix élevés empêchent l'accès au traitement de marque

17

Donc , dans cette analyse intérimaire, le traitement avec DAAs génériques importés légalement produit des taux de RVS similaires à ce que nous nous attendions à des 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 robustes.

17

Conclusions

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

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

Sans traitement l'avenir pour des millions de patients infectés par le VHC ressemble à ceci ...

18

Remède Générique pour l' hépatite C est maintenant disponible pour 1000 \$ et fonctionne comme prévu

Compte tenu de la tarification de l' API actuelle et les coûts de production de 200 \$ le traitement / patient avec SOF + DCV est possible, non pas dans l'avenir, mais en ce moment

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

Sans traitement, l'avenir pour des millions de patients infectés par le VHC ressemble à ceci ...

R.I.P

Dans le temps qu'il a fallu pour donner cette présentation, 15 de plus de nos concitoyens ont péri d'une maladie que nous avons le pouvoir de guérir.

Nous avons le pouvoir de FixHepC.

Ma question pour vous, le public, est ; avons-nous la volonté? La volonté de penser global, mais agir localement, et de voir la guérison déployée à une échelle massive?

... .Ou 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.

20

Plus d'information

<http://fixhepc.com>

<https://gp2u.com.au>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02657694>

HCV outil Decision Support avec SVR prévu

<https://gp2u.com.au/hcv>

21

Les questions?

21