복제 경구용 제제을 활용한 c형 간염 치료에서 높은 수준의 지속적 바이러스 반응

REDEMPTION-1(필자주: 이 임상연구의 이름)

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

[1]GP2U Telehealth, Hobart, [2]Hepatology, Nedlands, [3]Kingswood Pharmacy, [4]Nephrology, Sandy Bay, [5]University of Tasmania, Hobart, Australia, [6]St Stephens AIDS Trust, Chelsea and Westminster Hospital, London, United Kingdom

International Liver Congress 2016 13-18 April, Barcelona, Spain

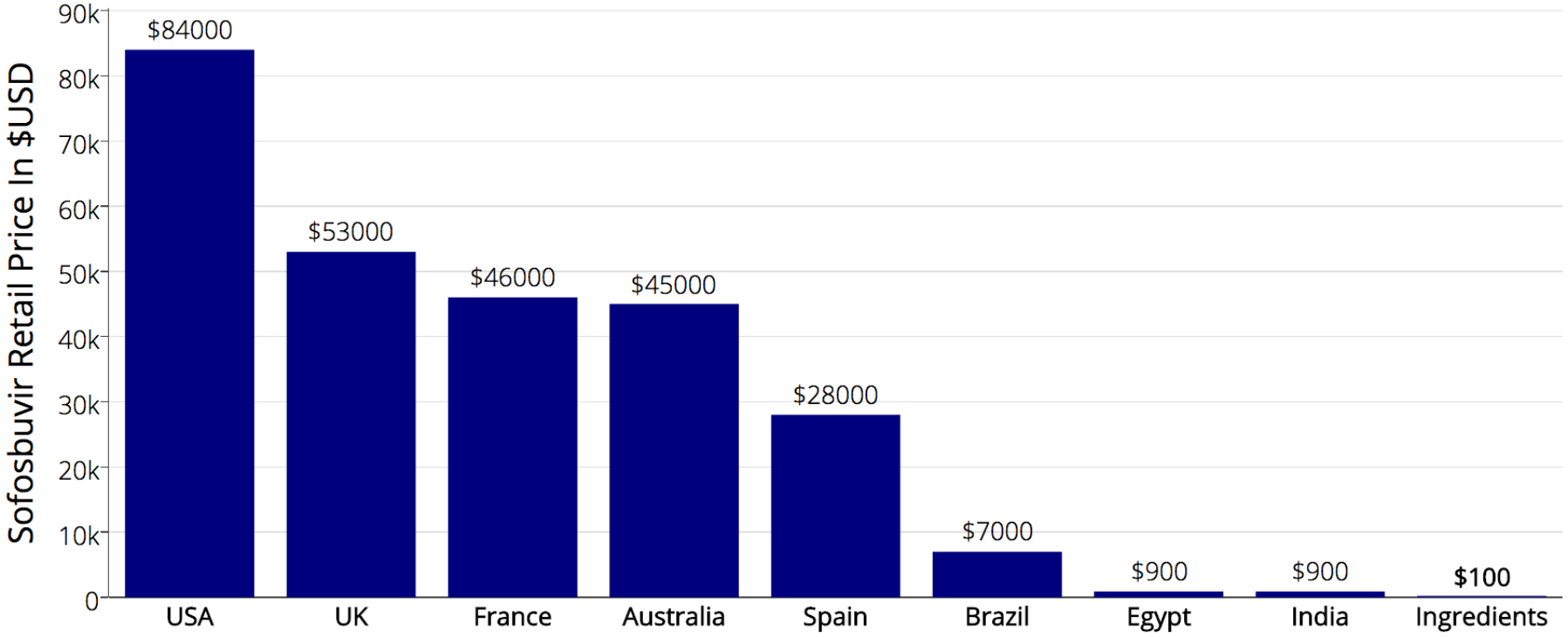
LB03

세계적인 재앙

- 부작용이 거의 없고 완치율이 95% 이상인 경구용 제제가 연구개발되어 시장에 나오게 되었음
- 에이즈, B형간염, 결핵, 말라리아와 함께 C형 간염은 세계 5대 감염병에 해당함
- 안타깝게도 현재 이 치료 방법은 잘 이용되지 않음:
  - 전세계적으로 약 1억 5천만 명의 C형 간염 환자가 있으며 [1],
  - 매년 50만 명이 C형 간염 때문에 사망하고 있음에도[1],
  - 매년 50만 명 정도만 경구용 제제를 활용하여 치료 받고 있는 상황임[2,3]

1. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/
2. http://www.unitaid.eu/images/marketdynamics/publications/Hepatitis_C_Medicines_Technology_and_Market_Landscape__Update.pdf
3. http://www.bidnessetc.com/59228-gilead-sciences-inc-abbvie-inc-finally-see-growth-in-hcv-prescription-volum/

문제는 비싼 가격



Source: Significant reductions in costs of generic production of sofosbuvir and daclatasvir for treatment of hepatitis C, Hill et al, EASL 2016

배경

- 신약의 높은 가격은 환자들이 매우 효과적인 신약을 사용하는 것에 큰 문제가 되고 있음
- 소포스부비르, 레디파스비르, 다클라타스비르의 복제약은 미국 소매가 기준 1%의 가격으로 대량 생산될 수 있음[1]
- 호주[2], 영국[3], 그리고 많은 국가의 법령 하에서, 개인은 3개월 치의 약을 개인치료목적으로 수입할 권리가 있음.

1. Hill A. Minimum Costs for Producing Hepatitis C Direct-Acting Antivirals. Clin Inf Dis. 2014
2. https://www.tga.gov.au/personal-importation-scheme
3. https://www.gov.uk/government/organisations/hm-revenue-customs

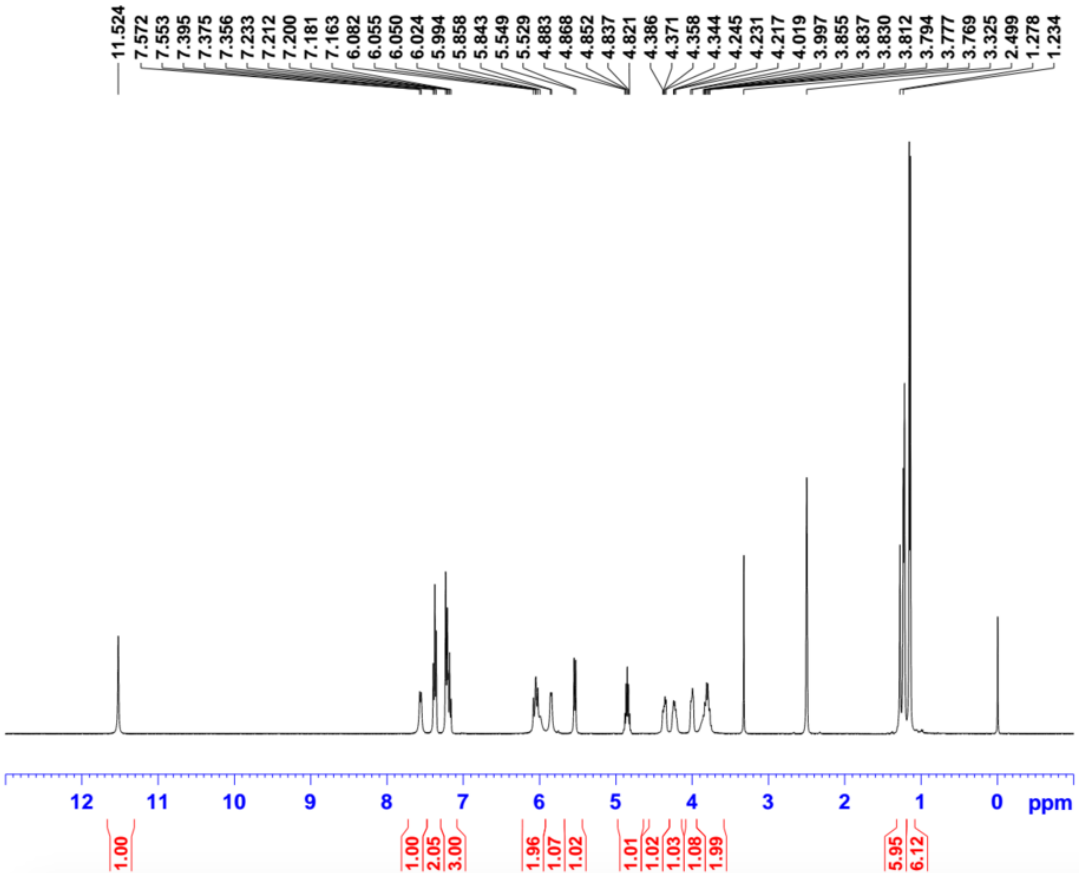
개인적 약품 수입의 법률적 근거

- 특허는 독점적 사용권을 보장함, 하지만…
- TRIPS 협정 60조에 따르면:
  - *협정국은 개인이 직접 반입 또는 택배를 통해 반입하는 비상업적 목적의 소량 수입에 대해 특허 조항의 적용을 배제할 수 있음*
- 위 60조와 동일한 견지에서 대부분의 국가는 특저어 형태의 개인적 약품 수입을 허용하고 있음.
- http://fixhepc.com/ 는 환자들로 하여금 약을 구입할 수 있게 도와주고, 환자들이 자신의 치료에 대해 의견을 교환할 수 있는 기회를 제공하고 있음

방법

- 복제 경구약에 대해 먼저 HPLC, NMR and Mass Spectrometry(필자주: 매우 정교한 실험 기구)를 활용하여 그 품질을 테스트 했음
- 수 많은 환자들이 fixhepc.com 을 통해 실험에 참여했고, 복제약을 합리적인 가격에 구입할 수 있도록 도움 받았음.
- 환자들은 치료 전, 치료 도중, 치료 이후에 상태를 gp2u.com.au 라는 원격치료 사이트를 통해 점검 받았음
- 이 분석의 목적은 환자들이 합법적으로 수입할 수 있는 복제약을 통한 치료가 안전한지 그리고 효과가 있는지 확인하는 것임

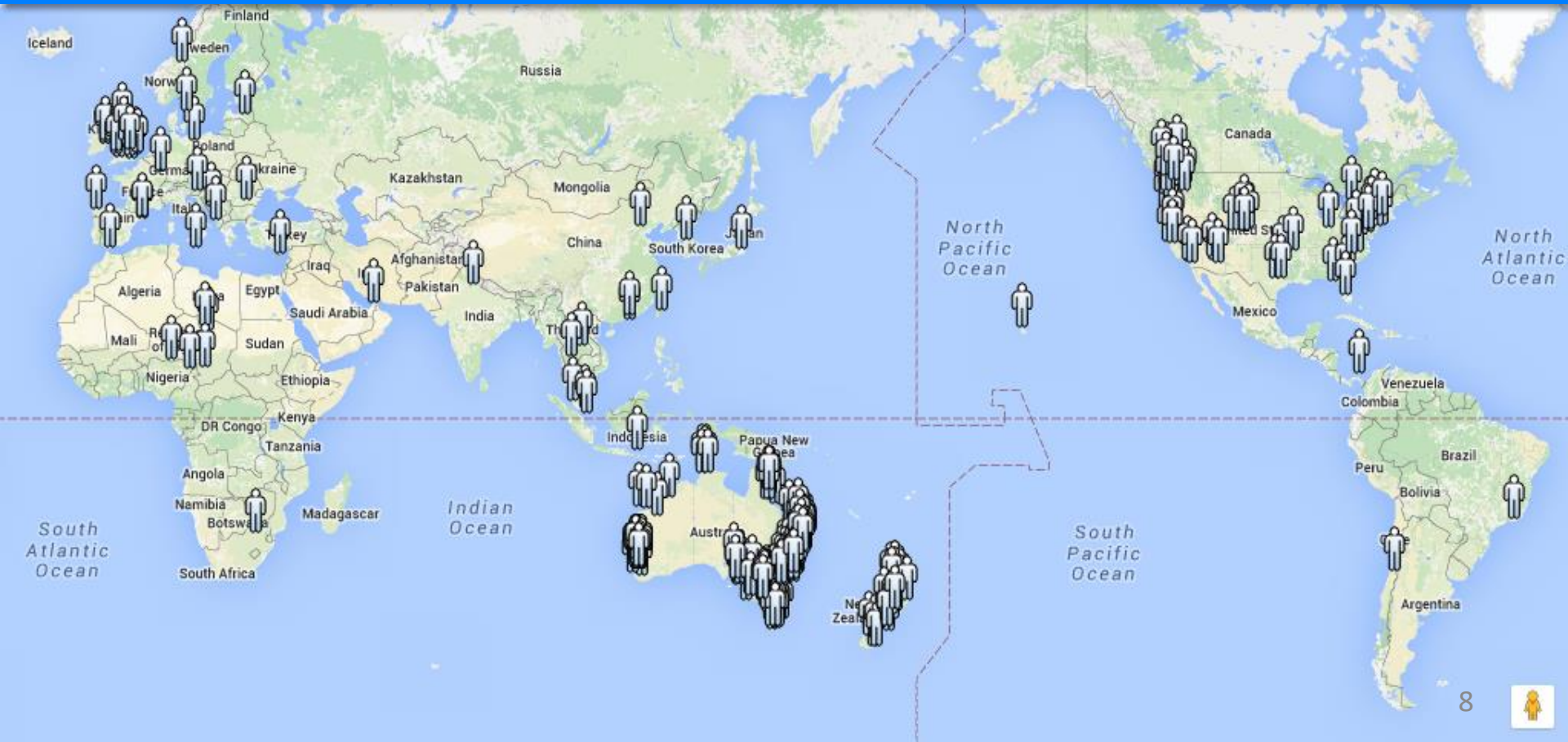
소포스부비르 NMR 성분 분석 결과



BRUKER

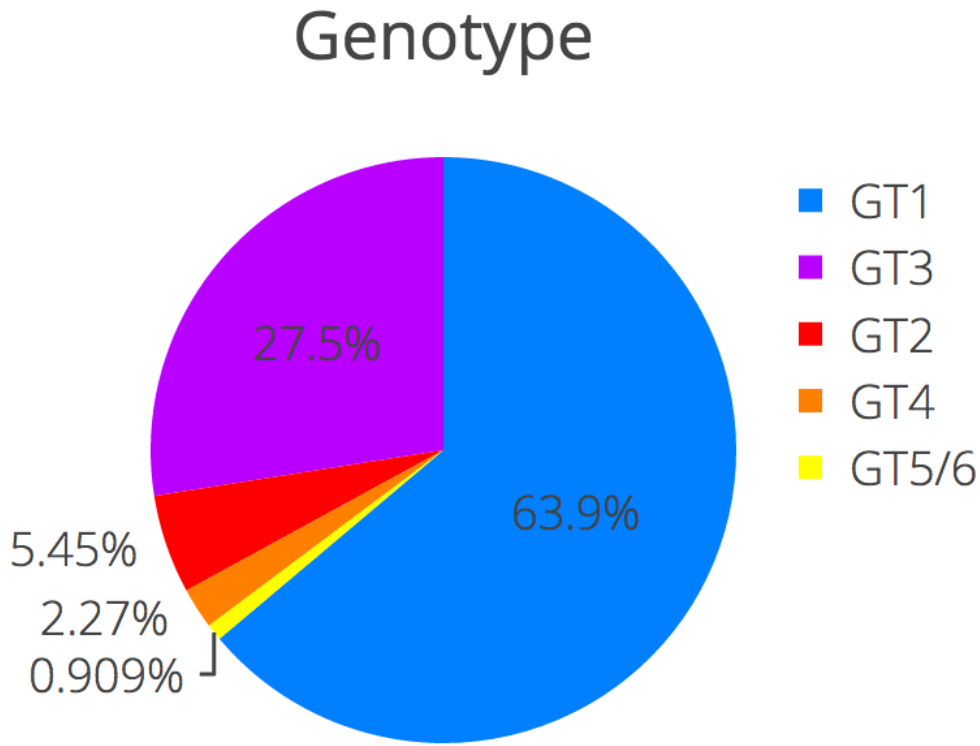
```
Current Data Parameters
NAME          suofeibuwei
EXPNO                   1
PROCNO                  1

F2 - Acquisition Parameters
Date_            20160118
Time                13.26
INSTRUM             spect
PROBHD   5 mm PABBO BB-
PULPROG              zg30
TD                  65536
SOLVENT              DMSO
NS                     16
DS                      2
SWH               8223.685 Hz
FIDRES            0.125483 Hz
AQ                3.9846387 sec
RG                    86.75
DW                   60.800 usec
DE                    6.50 usec
TE                   -39.5 K
D1              1.00000000 sec
TD0                     1

======== CHANNEL f1 ========
NUC1                   1H
P1                   9.23 usec
PLW1          20.00000000 W
SFO1          400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI                  65536
SF            400.1300037 MHz
WDW                    EM
SSB       0
LB                   0.30 Hz
GB        0
PC                   1.00
```

전 세계적으로 400명 이상의 환자들이 참여

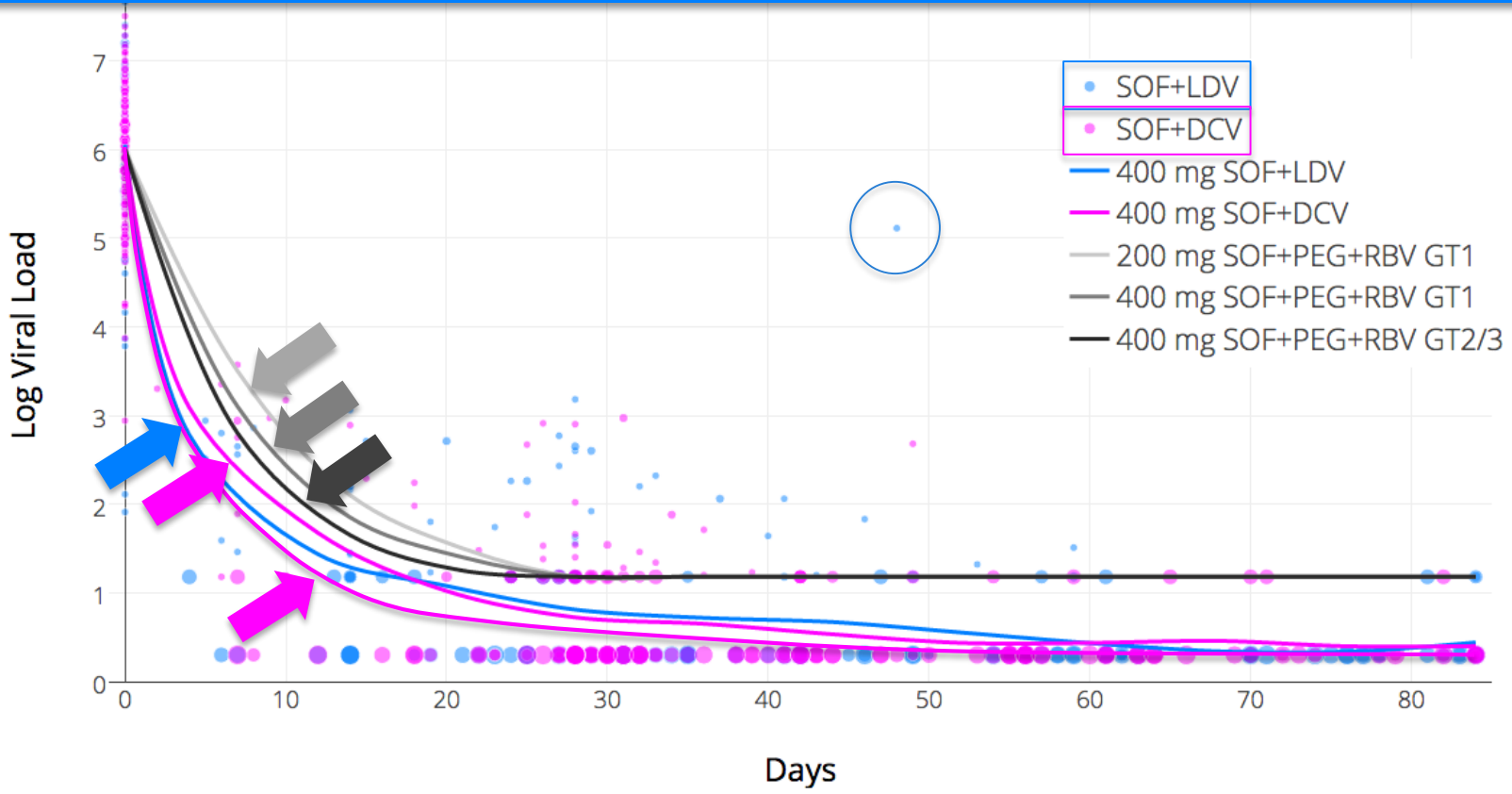


치료 시작 시점에서 환자들의 특징

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

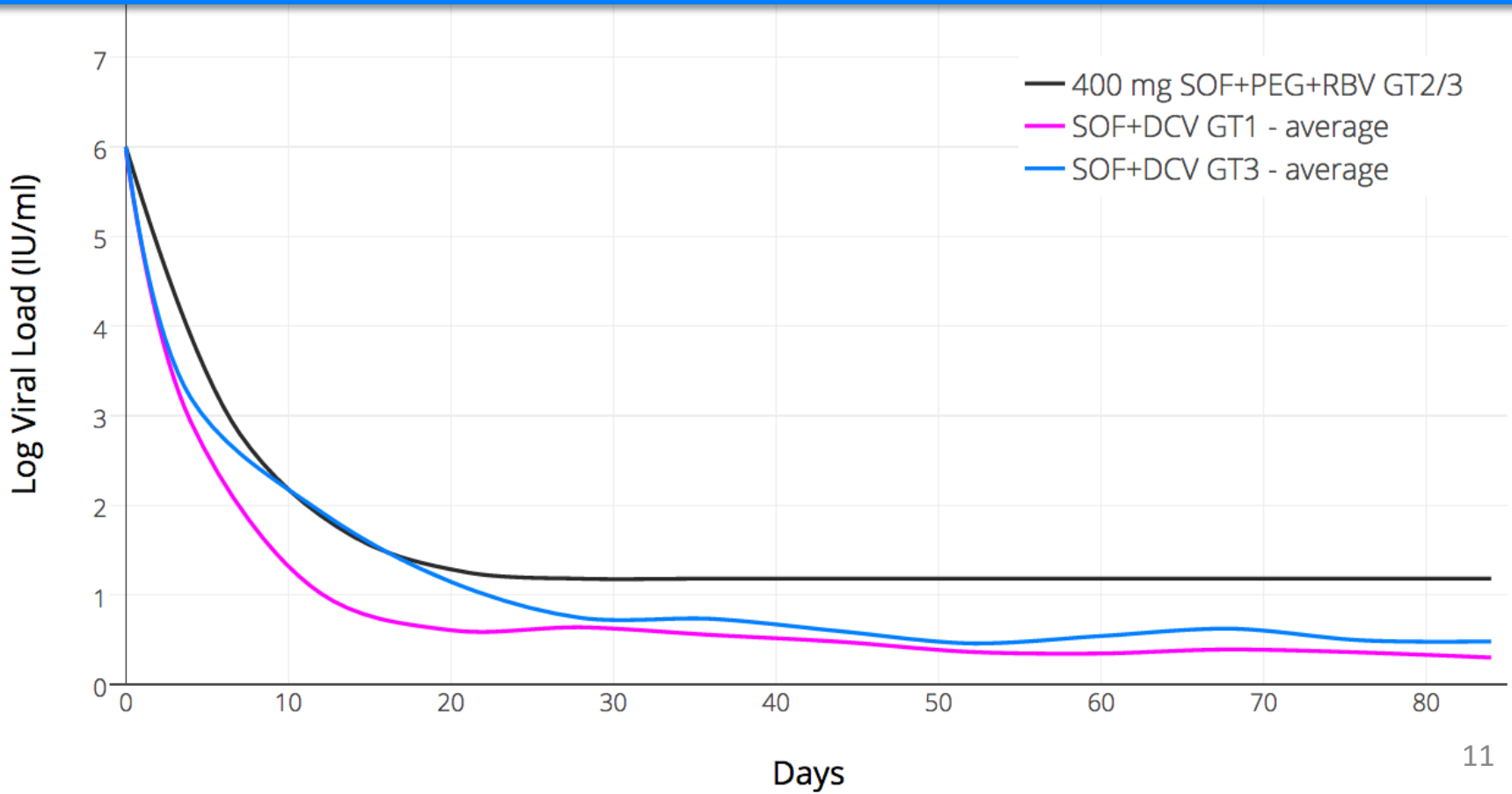


REDEMPTION-1의 바이러스 반응 vs 이미 알려진 연구들의 결과

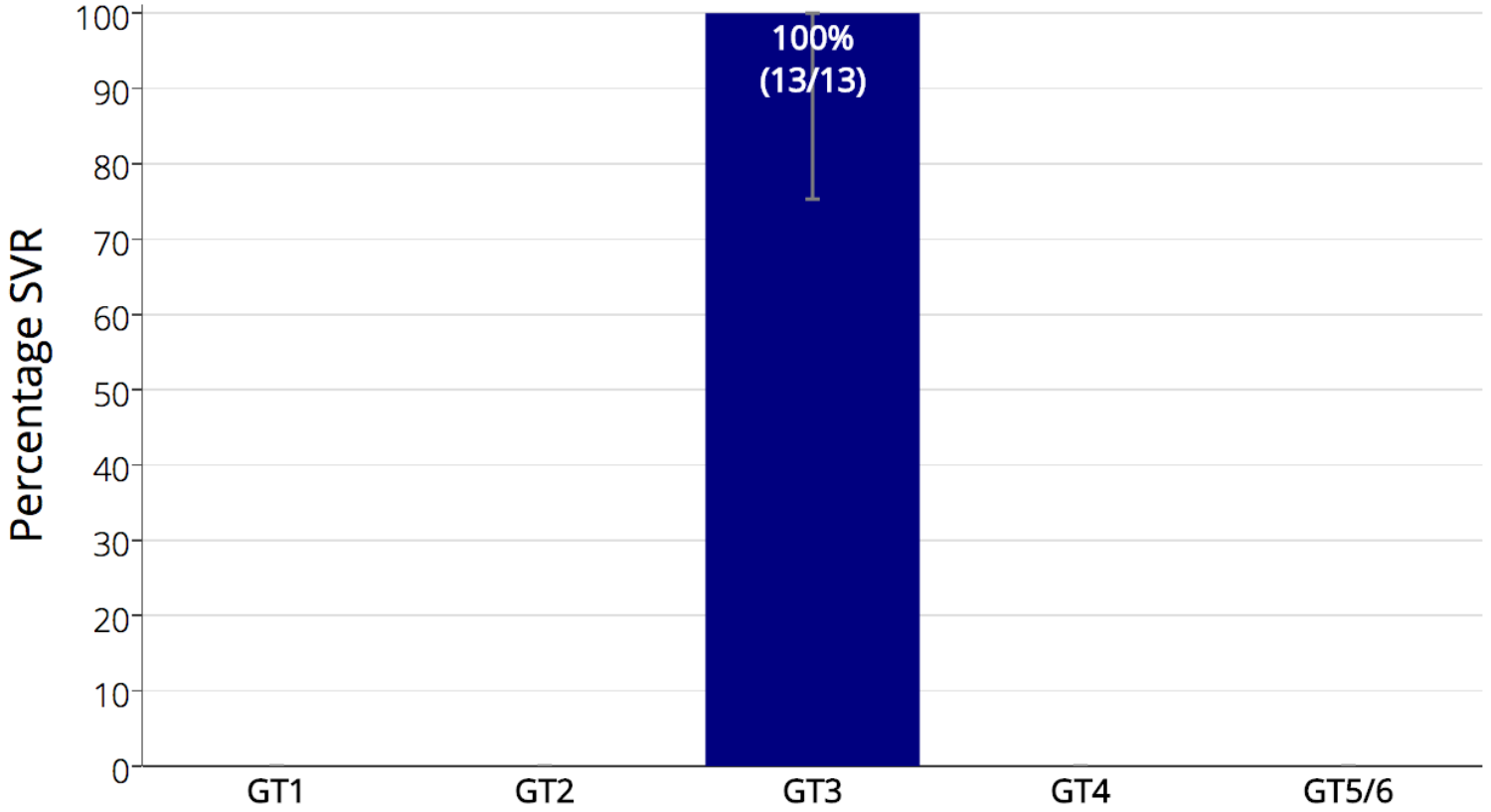


SOF+PEG+RBV kinetics data source: http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(13)70033-1/fulltext

SOF+DCV치료의 바이러스 변화 GT1 vs GT3

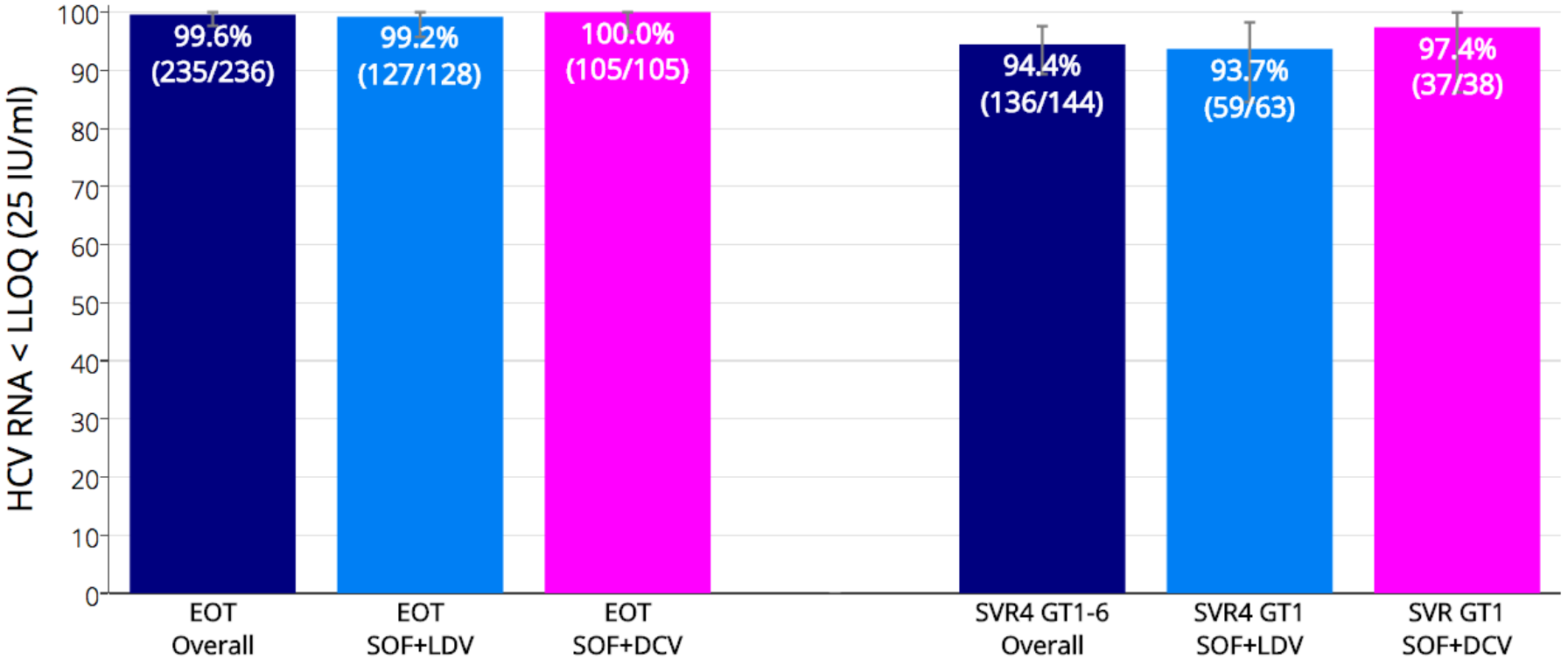


3형을 위한 SOF+LDV+RBV 치료? (Ed Gane 2015[1])

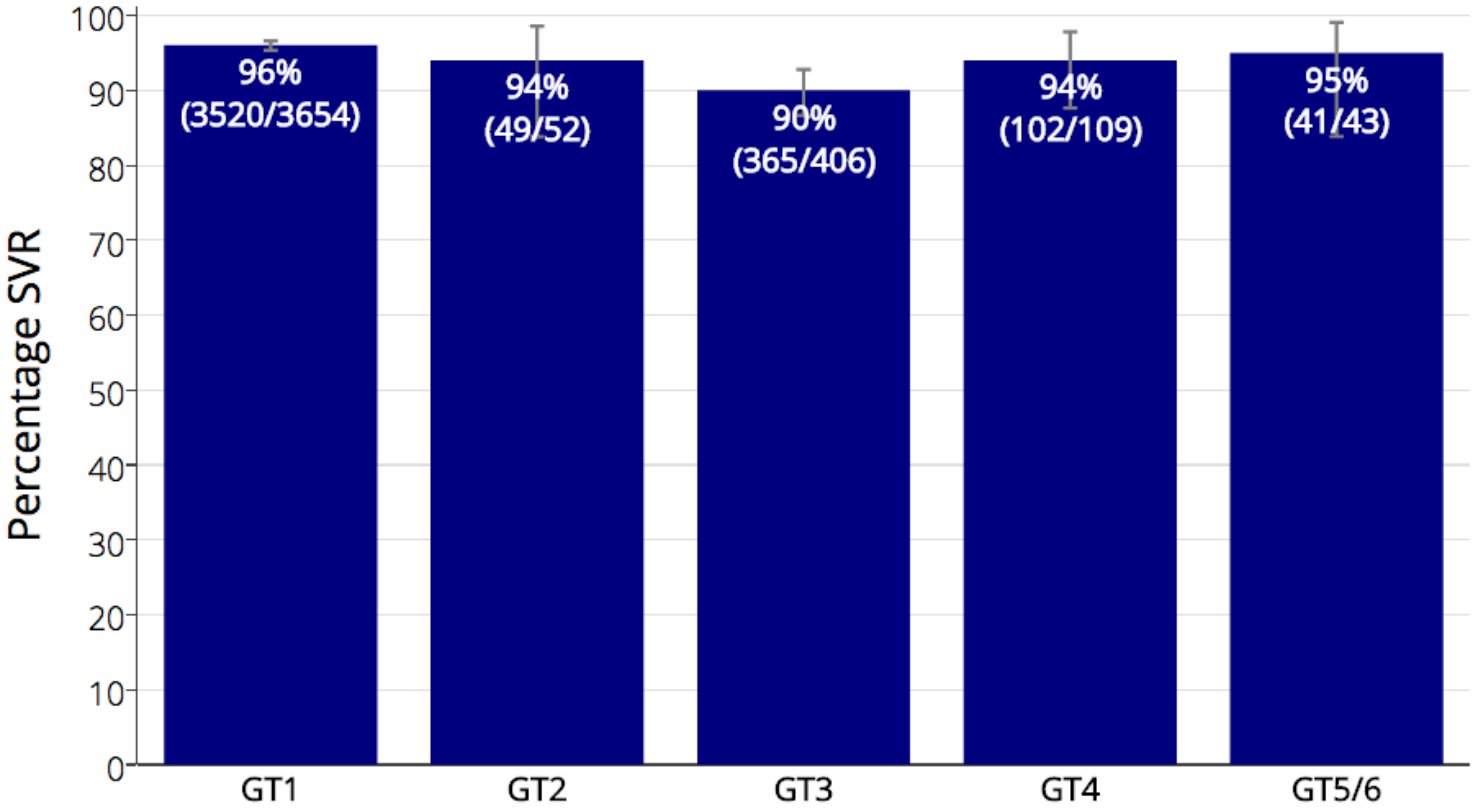


1) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261007

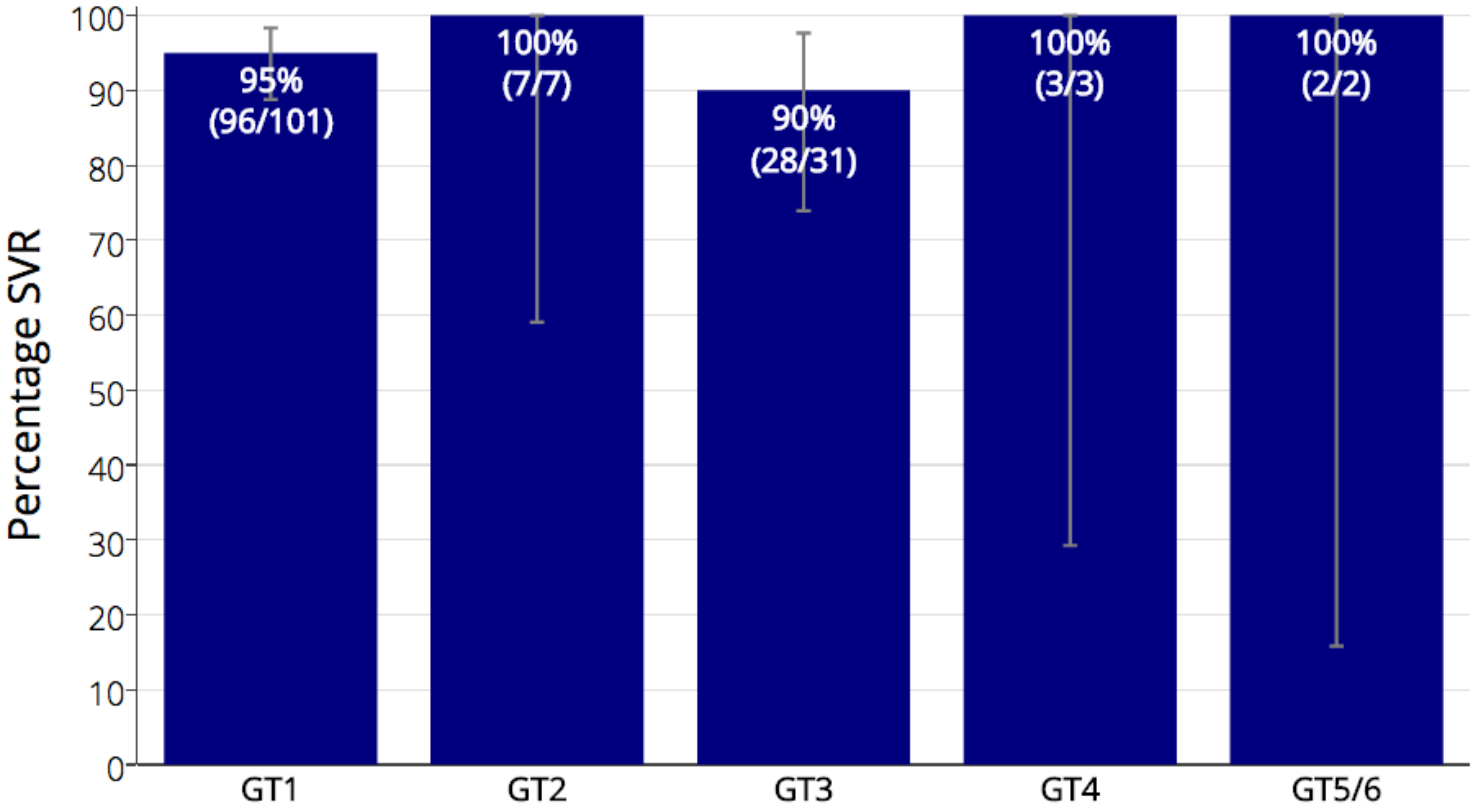
REDEMPTION-1의 치료종료 및 치료종료 후 4주 시점에서 바이러스 미검출 여부



SOF+LDV와 SOF+DCV에 의한 치료의 기존 연구에서 SVR12 결과



REDEMPTION-1 에서 복제약을 활용한 SVR4 결과



Note: Some small percentage loss of SVR is expected during the SVR4 to SVR12 period

안전성

- 두통, 피료, 불면과 같은 이미 알려진 미미한 부작용을 제외하고는 새로운 부작용이 발견되지 않았음
- 대상성 간경변을 가진 3명의 환자는 치료 시작 직후 심장 부전이 왔으나 치료를 계속하였음
- 치료 도중에 등록한 4명의 환자가 간암으로 사망하였음
  - 1명의 환자는 치료 시작 직전에 사망
  - 2명의 환자는 치료 초기에 치료를 중단하고 말기 환자를 위한 치료경감 치료에 들어갔음
  - 1명의 환자는 SVR4 도달 전에 사망하였음

요약

- 이 중간 분석에 따르면, 합법적으로 수입할 수 있는 복제약으로 치료하는 것은 높은 수준의 효과를 보임
- 이 치료 결과(SVR)은 오리지널을 이용한 3상 임상실험의 결과와 유사함
- 복제약을 이용한 치료는 오리지널의 가격 때문에 치료가 어려운 환자들에게 효과적인 대안이 될 수 있음

결론

- C형 간염 복제약은 현재 미국 달러 기준 1000달러에 구입할 수 있으며, 오리지널과 동일한 효과를 보이고 있음
- 현재 치료 원료 가격과 생산 가격을 고려하면 SOF+DCV 치료는 환자당 200달러에 가능함. [1]
- 치료가 없다면 수 많은 환자들이 다음과 같은 모습이 놓일 것이 자명함…

1. Hill A. Minimum Costs for Producing Hepatitis C Direct-Acting Antivirals. Clin Inf Dis. 2014

fixHepC

더 많은 정보

- http://fixhepc.com
- https://gp2u.com.au
- https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02657694
- HCV Decision Support Tool with expected SVR
  https://gp2u.com.au/hcv