

Plaidoyer pour le diagnostic et le traitement des hépatites B et C dans les pays à ressources limitées



Dr. Isabelle Andrieux-Meyer
Médecins Sans Frontières
7e Rencontres Nord-Sud 2012
Paris, 21 Novembre 2012.

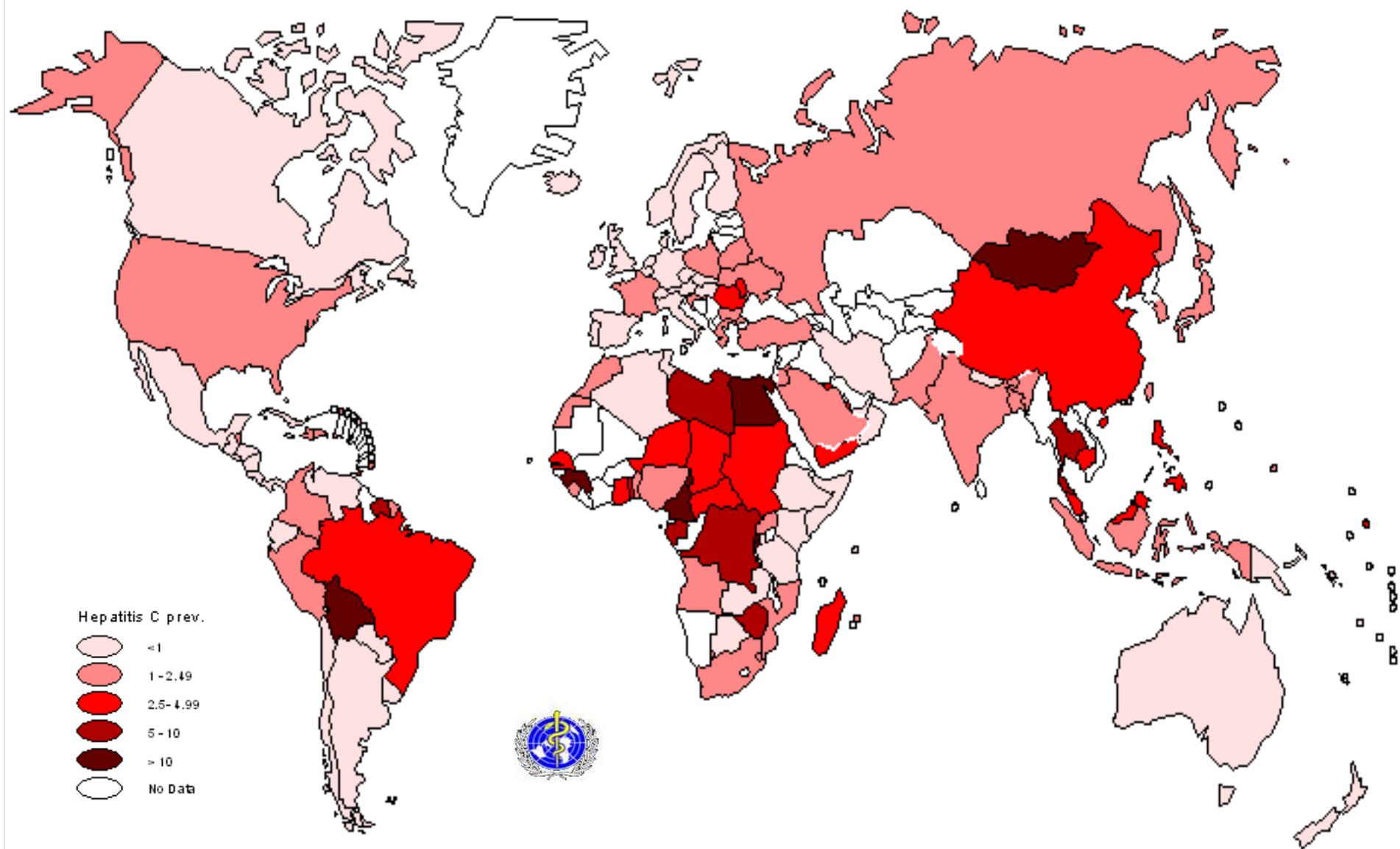
Agenda Accès Hépatites B et C pour les pays à ressources limitées

- Données épidémiologiques fiables
- Tests de screening/ diagnostic/ monitoring simples, efficaces et abordables(\$\$\$).
- Accès aux traitements standards et oraux
- Un paquet de soins pour tous
- L'OMS au centre
- Les sociétés civiles

Etape 1. Quelles données de prévalence HBV-HCV dans les pays à ressources limitées?

- Niveau mondial: 500 millions de personnes sont chroniquement infectées:
 - HBV: 350-400 millions
 - HCV: 150-180 millions (OMS. Easternbrook P. 2012)
- Estimations:
 - HIV-HBV co-infection: 2-4 millions (5-20% of HIV-infected)
 - HIV-HCV co-infection: 4-5 millions (5-15% of HIV infected).

Prévalence globale Hépatite C









HCV & HBV dans plusieurs projets MSF– Afrique (prévalence chez les donneurs de sang)

Project	CAR Boguila	CAR Maiti- koulou	Chad Am Timam	DRC SK Baraka	DRC Katanga Shamwana	DRC NK Mweso	Ethiopia Abdurafi	Ethiopia Wardher
n	434	152	160	3641	732	445	86	129
HBV (+)	14.9%	12.1%	6.2%	5.28%	9.2%	1.7%	0.8%	6.1%
HCV (+)	18.6%	7.4%	0.0%	2.67%	12.7%	3.5%	0.8%	0.0%

Project	Somaliland Ceerigabo	Nigeria Goronyo	Nigeria Zamfara	S Sudan Leer	S Sudan Lankien	S Sudan Nasir
n	581	705	44	154	84	102
HBV (+)	8.5%	13.5%	9.7%	10.5%	16.7%	13.5%
HCV (+)	1.1%	17.0%	5.1%	2.4%	3.3%	4.3%



Transmission dans les pays à ressources limitées

- **HCV**: matériel d'injection non stérile, et transfusion de sang ou produits sanguins mal screenés/ hépatites.
- **HBV**: Voies de transmission et âge à la transmission différent selon l'origine géographique et influencent l'histoire naturelle du VHB: (K. Lacombe 2012).
 - *Zones à forte endémicité VHB (>8%)*
 - Afrique, Asie
 - périnatal, jeune âge (injections, scarification)
 - $P(\text{VIH-VHB}) = 15\%$

Etape 2: Diagnostic HCV et HBV:

- **HCV: il existe seulement des tests de screening, pas de diagnostic:** MSF utilise **HCV Spot** (EY Labs, USA):
 - Excellente sensibilité: 100% (évaluation OMS 2001)
 - Compliqué.
 - Peut seulement être utilisé sur du plasma ou sérum
 - Labor intensive et nécessite un laboratoire raisonnablement bien équipé.
 - Prix élevé: 2 EUR pat test
 - Utilisé seulement pour le screening des dons de sang.
- Depuis 2012: MSF utilise aussi **Signal-HCV** de SPAN.
- La fiabilité de ces tests chez les personnes co-infectées HIV-HCV est mal connue.
- De nombreux tests de screening HCV peuvent montrer des résultats faussement négatifs ou faussement positifs en cas de co-infection HIV-HCV. BD Smith et al. JID 2011
- De nombreux tests de screening HCV insuffisamment fiables semblent être utilisés dans les pays à ressources limitées.
- **HBV:** MSF utilise Alere Determine Hbs Ag. Pas besoin de confirmation diag par PCR.

Nous avons besoin EN URGENCE de tests diagnostiques rapides pour le HCV:

■ Profil de produit:

- Sensibilité proche de 100% et une Valeur Prédicitive Négative élevée.
- Procédure simple
- Sans besoin de chaine de froid
- Sans besoin d'équipement supplémentaire
- Coût faible
- CE or FDA label (comme produit de classe I/A)
- Good manufacturing practice
- Pas d'interaction avec les autres co-morbidités, spécialement le HIV/SIDA.

Etape 3:HCV test de confirmation: HCV RNA / Quantification virale HBV

- Les anticorps Anti-HCV indiquent qu'il y a / a eu exposition au virus, mais n'indiquent pas si la réplication est persistante.
- Test additionnel nécessaire pour savoir si l'infection persiste:
- La PCR HCV est la méthode la plus commune pour détecter le RNA viral. Elle est aussi utilisée pour monitorer la réponse au traitement.
- La PCR HCV est très peu disponible et coûte très cher ≥ 100 USD par test.
- La PCR HBV est tout aussi indisponible et onéreuse!
- **Nous avons besoin de :**
 - **Point Of Care charges virales HCV , POC charge virale HBV.**
 - **Plateformes PCR flexibles (Multitest: HBV-HIV-HCV)**
 - **Compatibles avec prélèvements sanguins sur papier buvard.**
 - **En plus, pour le HCV il faut un génotype.**

Prix des tests



- **HCV test:**
 - HCV serological RDTs: 2 EUR/test
 - MSF utilise maintenant (2011) : Signal-HCV SPAN Diagnostic = 0.6 EUR/test.
- HCV RNA: 110 EUR (Babina Diagnostics, Manipur)
- Genotyping: 100 EUR
- **Screening+ Diagnostic+ Monitoring =**
- **1x screening test + 3x viral load (Dx, week 12, 24 weeks or 48 weeks) + 1x Genotype = 430,60 EUR par patient**
- Si on considère la difficulté que nous rencontrons à obtenir les financements pour 1 charge virale HIV par an et par patient, qui coûte 25 dollars, on mesure mieux l'ampleur du défi.

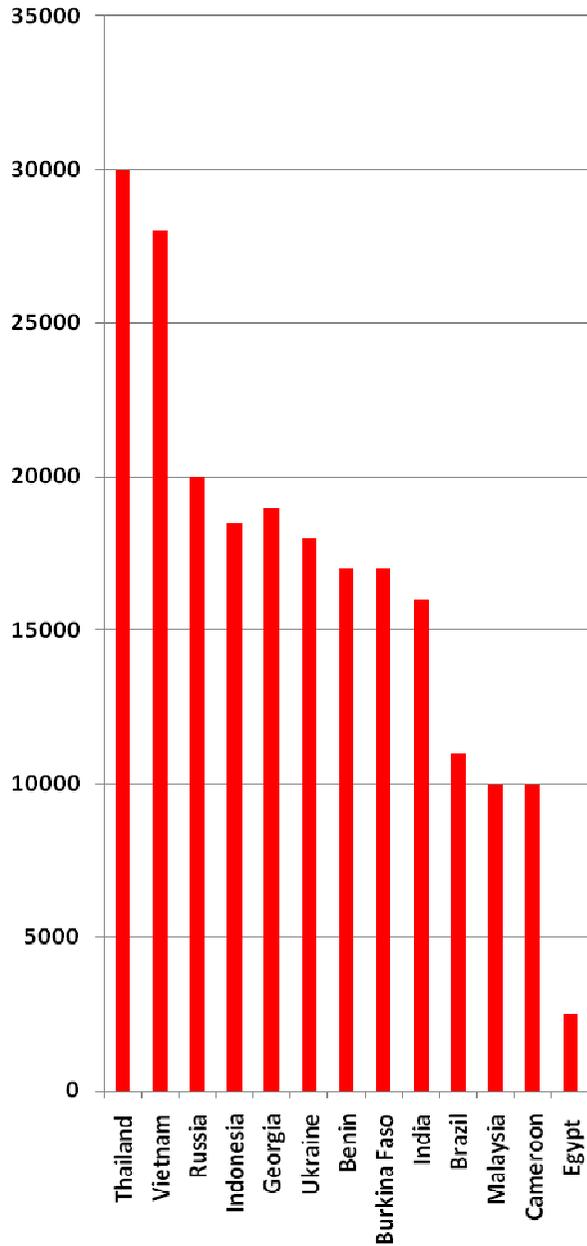
Détermination de la fibrose hépatique

- La biopsie hépatique n'est pas une option dans les pays à ressources limitées.
- Les marqueurs biologiques et le Fibroscan sont les solutions alliant fiabilité, faisabilité et accès économique relatif.
- Nous avons besoin de guidance claires sur les marqueurs biologiques fiables.
- Performances équivalentes de fibroscan et des marqueurs bio(fibrometre, fibrotest, APRI, Hepascore), pour l'estimation de la fibrose avancée, et de la cirrhose. Castera Gastroenterology 2005, Degos J Hepatol 2010:
- Prix trop élevés:
 - Fibroscan prix 2008: équipement: 74 000 EUR, portable 30.000 EUR; maintenance: 4000 EUR, test: 53 to 8,5 EUR en fonction des volumes volumes.
 - Fibrotest: 50 EUR (APRI moins cher).
- Faut-il combiner avec des prédicteurs de réponse au traitement ?(ex: Gamma GT, ASAT, ALAT, alpha foetoprotéine, IL28b, IP-10...) pour optimiser la détection des bons répondeurs au traitement?
- Il est très important de déterminer à temps qui a besoin de traitement.

Etape 4: Accès aux traitements HCV et HBV

- Peg IFN Roche, Merck
- Peg IFN Biosimilaires
- HCV traitements oraux
- Traitements HBV

**Pegylated Interferon
48-weeks
Price (USD)**



Country	\$ Roche (Pegasys)	\$ Merck (PegIntron)	\$ Other source
Thailand ⁱ	26,000-30,000 USD	26,000-30,000 USD	NA
India ^{iv}	15,000-16,000 USD	15,000-16,000 USD	Virchow (ViPeg) 4465 USD ⁱⁱ
Vietnam ^v	28,000 USD*	28,000 USD*	Nanogen (PegNano) 4368 USD
Malaysia ^{vi}	8500-10,000 USD	8500-10,000 USD	Boceprevir 30,000 USD**
Indonesia ^v	17,000-18,500 USD	17,000-18,500 USD	NA
Brazil ^{vii}	9,520 USD	9,600-11,390 USD	Boceprevir 27,100 USD Telaprevir 25,100 USD
Russia	17,000 USD	20,000 USD	NA
Ukraine	18,000 USD	16,000 USD	NA
Georgia	19,000 USD	15,000 USD***	NA
Egypt ^{xi}	2624 USD	2624 USD	Minapharm (Reinfeon Retard) 1968 USD
Burkina Faso ^{xii}	17,200 USD****	17,200 USD****	NA
Cameroon	9950 USD***** ⁱⁱⁱ	NA	NA

Etape 4: Accès aux traitements HCV et HBV

- Négociations avec Merck pour Pegintron, 2012
 - Va adopter une stratégie de **prix différenciés**, selon le niveau de développement économique des pays: **low and middle income countries status**.
 - Déterminants: poids de la maladie, produit intérieur brut, mobilisation et engagement du gouvernement, existence d'un programme national, capacité à traiter.
 - 2 catégories:
 - Tous pays à plus bas revenus: le prix bas de peg IFN (qui n'est pas connu).
 - Pays à revenus intermédiaires: prix plus élevé attendu.
 - La stratégie de prix différenciés devrait être rendue publique au cours des prochains mois.

Négociations avec Roche pour peg IFN Pegasys ,2012

- Roche poursuit ses négociations pays par pays, avec les gouvernements. Leur paquet inclut diagnostics et traitements.
- Roche ne veut pas modifier le prix initial par ampoule, mais est prêt à des négociations en fonction des volumes: capping programs:(ex: 20 ampoules achetées, X ampoules gratuites).

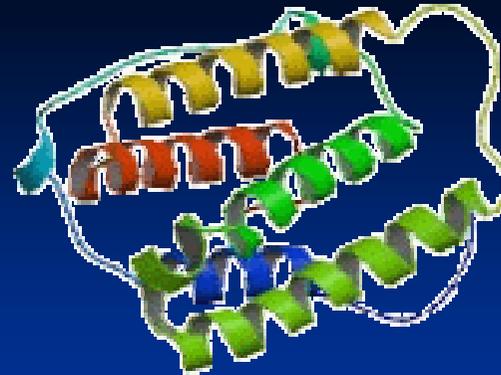
Prix pays peg IFN –Ribavirine et la compétition des Biosimilaires?

- Prix cible=Prix Egyptien : 40 USD par ampoule /peg IFN + riba)
- Avant de conclure un accord: vérifier les meilleurs prix disponibles!
- Prix cible Paquet de soins: Diagnostic-Traitement-Monitoring< 2000 USD ?.
- Différents peg IFN “biosimilaires”(Egypte, Iran, Inde, Vietnam, Cuba...) ont été identifiés, le problème est d'en évaluer la qualité.

Interferon alpha

MW = 19 000 Da

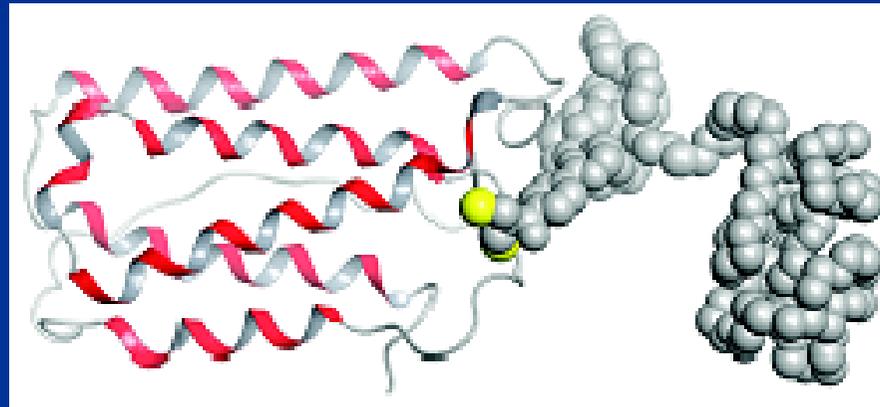
Approximately 60 times larger than efavirenz, and with a considerably higher order of structural complexity



Peg-interferon alpha

Pegylation slows down drug elimination increasing drug exposure, but also impacts target binding; the magnitude of these effects depend on the size of the PEG chain

Interferons with 12kDa, 20kDa and 40kDa PEG chains would not be considered biosimilar in a regulatory sense



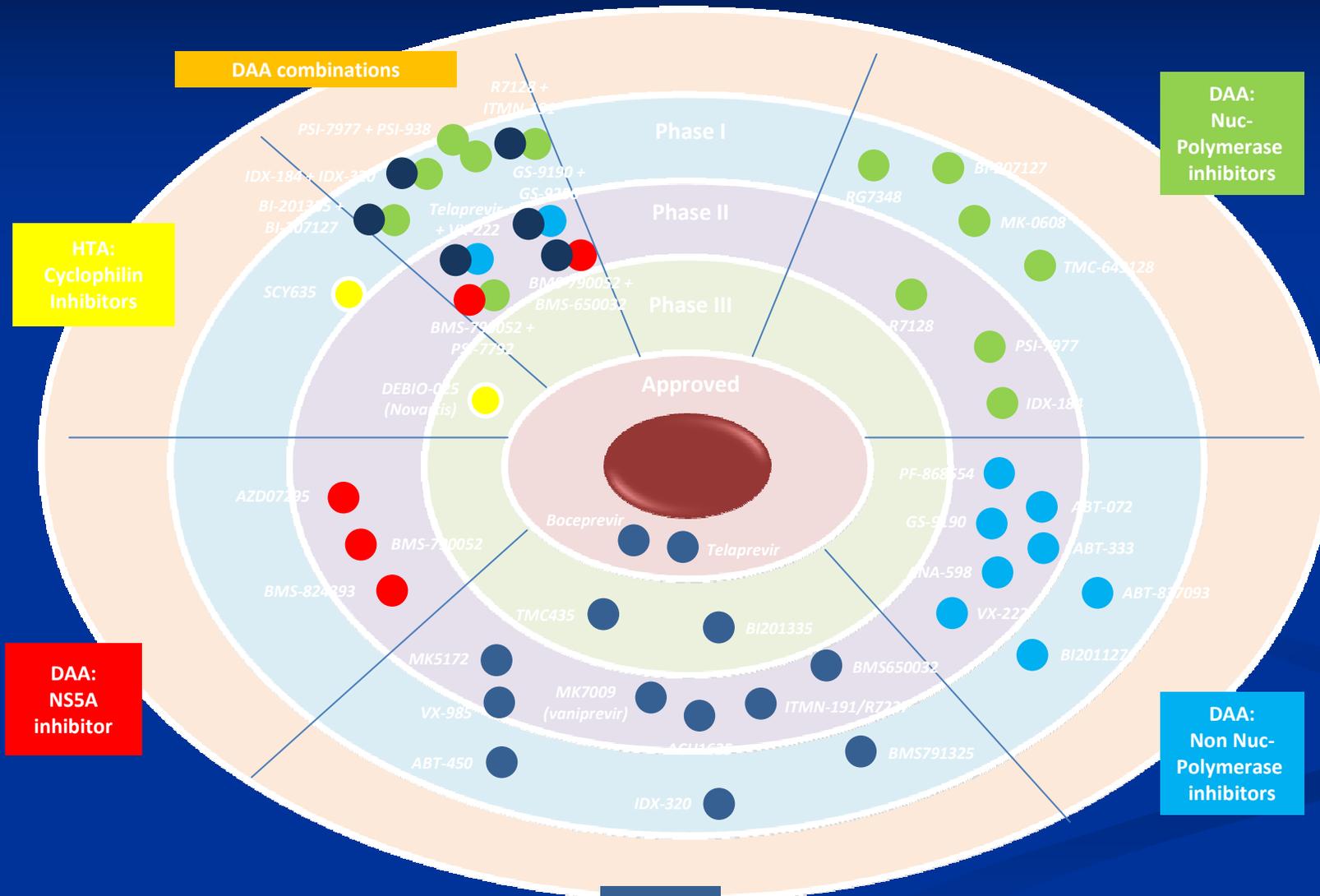
Peg IFN Biosimilaires: aspects réglementaires (1)

- Définition “ biosimilaire” : se réfère à des **molécules de grande taille**, complexes, qui sont **produits dans des cellules vivantes**.
- Le but du développement d'un biosimilaire est d'établir la similarité avec le produit de référence, et non de démontrer un bénéfice clinique.
- L'OMS n'a pas de processus validé de pré-qualification des biosimilaires.
- Démonstration de biosimilarité: comment procéder?
 - **Caractérisation physico-chimique**
 - **Etudes de bioéquivalence**
 - **Etudes comparatives / produit de référence: qualité, sécurité, efficacité (cela suppose essais cliniques).**
 - *Et on ne prouvera pas qu'un biosimilaire est “ identique” à un produit de référence, mais “ hautement similaire”, pour toute différence détectée , il doit être démontré que la différence n'a pas d'importance significative“.*
 - *Ensuite la décision est étudiée au cas par cas...*

Peg IFN Biosimilaires: aspects réglementaires (2)

- **Conclusion:** l'Agence Européenne du Médicament et l'OMS doivent établir des standards clairs, simples et efficaces de pré-qualification des biosimilaires.
- **Article 58 de CE:** permet de faciliter un accès rapide à des produits médicaux qui sont utiles pour la prévention ou le traitement de maladies d'intérêt majeur en santé publique, en dehors de la CE exclusivement, en coopération avec OMS.

Novel drugs against HCV: DAA, HTA and their combinations



DAA = direct-acting antiviral
HTA = host-targeting antiviral; Nuc = nucleos(t)ide

DAA:
Protease
inhibitors

NOT EXHAUSTIVE

GS 7977 Response Rates

Regimen	HCV genotype 1, treatment naive	HCV genotype 1, null responders	HCV genotype 2 and 3, treatment naive	HCV genotype 2 and 3, treatment experienced
GS 7977 + PEG-IFN/RBV 8 weeks	NOT STUDIED	NOT STUDIED	100% SVR-12	NOT STUDIED
GS 7977 + PEG-IFN/RBV 12 weeks	90% SVR-12	NOT STUDIED	100% SVR-12	NOT STUDIED
GS7977 + RBV 12 weeks	59% to 88% SVR-4	11% (1/9)	100% SVR-12	80% SVR-4
GS 7977 12 weeks	NOT STUDIED	NOT STUDIED	60% SVR-24	NOT STUDIED

HCV Protease Inhibitors

Agent/ Sponsor	Phase	Dosing /mg	Comments
BI 201335 * Faldaprevir Boehringer	3	120 or 240 mg QD 12 or 24 weeks	w/ BI's non-nucleoside; best for 1a cc or 1b; may be active against non-1 genotypes
TMC 435 * Simeprevir Janssen	3	150 mg QD; 12 weeks or 12-24 (for IFN-free)	Active against non-1 genotypes; trial in genotype 4
Asunaprevir BMS	3	100 mg BID 24 weeks	Developed w/ QUAD or + daclatisvir; active against genotypes 1 & 4
ABT-450/r Abbott	2	150/100/r QD 12 weeks	w/Abbott DAAs, HCV genotypes 1 & 2
ACH 1625 Sovaprevir Achillion	2	200, 400 or 800 mg QD; 12 weeks (+ PEG-IFN/RBV)	Active against some non-1 genotypes; claimed to have low propensity for DDIs
Danoprevir/r Hoffman-LaRoche	2	50, 100, 200 mg + 100/r BID 24 weeks (w/DAAs or PEG-IFN+ RBV)	Active against HCV genotypes 1 and 4
GS 9451 & GS 9256 Gilead	2	9451: 200 mg QD; 8-24 weeks 9256 150 mg BID; 16-24 weeks	Studied with Gilead DAAs plus PEG-IFN/RBV
MK-5172 MSD	2	100, 200, 400 or 800 mg QD	Active against resistant virus

HCV NS5a Inhibitors

Agent/Sponsor	Phase	Dosing/mg	Comments
Daclatisvir* BMS	3	60 mg QD (30 ,60 or 90 mg w/ ARVs)	Pan-genotypic; effective with GS 7977
ABT-267 Abbott	2	50 or 200 mg/QD	Studied in all-oral regimens with Abbott DAAs in genotypes 1 & 2
GS 5885 Gilead Sciences	2	30 or 90 mg QD 12-24 weeks of FDC in genotype 1	FDC w/ GS 7977; studied w/ PEG-IFN + RBV & Gilead DAAs Pan-genotypic activity
IDX 719 Idenix	2a	25, 50, 100 mg QD	Genotypes 1,2,3 and 4; studied with IDX 184 planned (prior to clinical hold on 184)
GSK 2336805 Glaxo	2	40 or 60 mg QD	Studied w/PEG-IFN/RBV in HCV genotypes 1 & 4

Vision stratégique de ” maintenant- à 5 ans “

HCV (1)

- **Maintenant:** le but doit être d'offrir 50% de taux de succès thérapeutique dans de bonnes conditions de sécurité pour les patients.
- Traiter les patients F3-F4 compensés en priorité.
- **Standard de soins: peg IFN –Ribavirine**, pan-génotype.
- Suivre de près le processus d'évaluation des **biosimilaires** peg IFN.
- Dans le temps intermédiaire: négocier le meilleur prix possible de peg IFN-RBV avec Merck ou Roche.
- Bocéprevir et Telaprevir sont difficiles d'emploi dans les pays à ressources limitées et très chers.

Vision de” maintenant- à 5 ans “ HCV (2)

- Prix privé Peg IFN 80 ou 100mcg ampoule: USD 200 - 400. (treatment course: USD 10,000 to 20,000.)
- But: négocier le prix Egyptien par ampoule: **USD 41 par ampoule, 48 semaines de traitement = USD 1,971.**
- Négocier l'accès aux traitement oraux dès que possible...
- Les traitements oraux arriveront probablement sur le marché à partir de 2014-2015 dans les pays développés, pour les patients bénéficiant de très bonnes assurances maladies ou riches...
- **MAIS DANS LES PAYS A RESSOURCES LIMITEES: QUAND ET A QUEL PRIX SERONT ILS DISPONIBLES ?????**
- Créer les leviers politiques et les mécanismes de financements des programmes hépatites.

WHO Leader:

- Mener le travail de pré-qualification: tests de diagnostic rapides HCV, et outils de monitoring adaptés aux pays à ressources limitées.
- Pré-qualification des Biosimilaires.
- Peg IFN –RBV inscrit sur la liste des médicaments essentiels.
- Guidelines : développer des guidelines OMS pour le management des hépatites B et C dans les pays à ressources limitées, incluant les traitements oraux, un agenda de recherche prioritaire, un monitoring simplifié.
- Collecte de données prévalence HBV et HCV fiables.

Traitements HBV

Molecule	Prix actuel générique Par patient par an *source UTW 2012 (www.msfaccess.org)
Tenofovir/ 3TC(300/300)	67 USD*
Tenofovir 300mg	57 USD*
Entecavir 0,5 mg	Principe actif (moyenne): 1 g = 10 – 100 USD: potentiellement très peu cher Baraclude BMS India: 10 tab= 2197 USD
Lamivudine 100mg	21 USD*
Telbivudine 600mg	Tyzeka Novartis Turkey: 5100 USD ppy



Lever le voile...Nous avons besoins de données de prévalence fiables sur les hépatites B et C...

- Cela signifie des tests diagnostics fiables, en particulier pour HVC, et une **volonté politique** de se confronter au poids réel des épidémies d'hépatites B et C.
 - Ces collectes de données prévalence sont nécessaires pour convaincre les gouvernements et initier l'engagement national.
 - **Les sociétés civiles, patients, soignants, sont des acteurs essentiels.**
 - Les pays mettront en place des systèmes de surveillance, des comités nationaux (Egypte).
 - Le droit constitutionnel à la santé peut être invoqué(Brésil)
 - Affronter les aspects légaux, les droits de l'homme, décriminalisation.
 - L'accès aux soins universels ne doit plus exclure les usagers de drogues (Thaïlande) ni les groupes très vulnérables quels qu'ils soient.
 - L' IFN pégylé- Ribavirine doit être inscrit sur le liste des médicaments essentiels de l'OMS à Genève , puis dans les pays. Vérifier que TDF est enregistré pour HBV, considérer Entécavir.
 - Travailler ensemble à l'accès aux nouvelles molécules.
 - Nous n'avons aucune excuse pour ne pas commencer à dépister et traiter les hépatites.

Remerciements

- Tous les participants à la réunion TAG-OSF-MSF de Paris, 25-26 Septembre 2012.
- MSF Campagne d'Accès: équipe hépatites:
Manica Balasegaram, Michelle Childs, Jen Cohn,
Barbara Milani, James Arkinshall, Paul
Cauwthorne, Leena Menghaney, Azzi Rehman,
Nathalie Ernoult, Mai Do, Teri Roberts, Judit
Rius.