

Sâmbătă, 23 Aprilie 2016 11:17

## Studiile REDEMPTION-1 DAA pentru hepatita C prezentate la Congresul Internațional al Ficatului 2016

Scris de Marko

*activitatea de traducere a fost efectuată în regim de voluntariat de către un utilizator înregistrat pe platforma <http://fixhepc.com>. Deși traducătorul a depus cele mai bune eforturi pentru a furniza o traducere de acuratețe ridicată, acesta nu își poate asuma responsabilitatea asupra ei, în caz de dubii ori în scop de clarificare, textul original, în limba engleză, putând fi consultat la adresa sursă: <http://fixhepc.com/blog/item/66-redemption-1-daa-trials-international-liver-congress-2016.html>*

**Ca parte a efortului de a rezolva lipsa de disponibilitate a medicamentelor moderne pentru hepatita C, studiile clinice REDEMPTION-1 au fost efectuate pentru a determina siguranța și eficacitatea antiviralelor generice cu acțiune directă (DAA) pentru a trata hepatita C. Studiile au fost conduse de Dr. James Freeman de la FixHepC Buyers Club, care a făcut o prezentare cu privire la rezultatele studiului la cel mai important eveniment dedicat bolilor de ficat - Congresul Internațional al Ficatului 2016; un eveniment care adună peste 10.000 de experți în medicină și știință din întreaga lume ce a avut loc la Barcelona, Spania.**

**Mai jos este prezentarea Dr. Freeman cu explicații suplimentare. Puteți descărca versiunea completă a studiilor clinice REDEMPTION-1 mai jos (vezi atasament).**

Saturday, 23 April 2016 11:17

## REDEMPTION-1 DAA Trials for Hepatitis C presented at the International Liver Congress 2016

Written by Marko

*the translation activity was carried out on a voluntary basis by a user registered on the platform <http://fixhepc.com>. Although the translator has made best efforts to provide a translation of high accuracy, no responsibility is assumed for it, in case of doubt or for clarification purposes, the original text in English, can be found at the source address: <http://fixhepc.com/blog/item/66-redemption-1-daa-trials-international-liver-congress-2016.html>*

**As a part of the effort to solve the unavailability of modern Hepatitis C drugs, REDEMPTION-1 clinical trials were conducted in order to determine the safety and efficacy of generic direct acting antivirals (DAA) to treat Hepatitis C. The trials were lead by Dr. James Freeman of FixHepC Buyers Club who gave a presentation on the outcomes of the trial at the most important event for liver-based diseases - The International Liver Congress 2016; an event gathering over 10,000 medical and scientific experts from all over the world was held in Barcelona, Spain.**

**Here below is Dr. Freeman's presentation with added explanations. You can download full version of REDEMPTION-1 clinical trials below (see attachment).**

## Rate ridicate de răspuns virusologic susținut, folosind tratament generic antiviral direct pentru hepatita C

### REDEMPTION-1

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

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

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

LB03

#### Adevăratul domeniu științific al hepatitei C

Așa cum Dr. Freeman a precizat elegant, descoperirea medicamentelor moderne pentru hepatita C, ce constau în DAA, rivalizează cu inventarea penicilinei de către Alexander Fleming în 1928. Interesant în această analogie, este că penicilina a devenit utilizată pe scară largă abia în 1942, în timpul celui de-al doilea război mondial. Tratamentul DAA este în prezent disponibil pentru oricine - are un buzunar suficient de adânc. Din cei aproximativ 150 de milioane de pacienți cu hepatită C, doar 500.000 sunt tratați anual cu DAA. Ceea ce e mai puțin de 1%.

Din topul celor 5 cauze majore ale bolilor infecțioase, hepatita C s-ar putea să fie cea care este cel mai puțin cunoscută. Cu toate acestea, cu tratamentul revoluționar DAA pe prima pagină, conștientizarea asupra hepatitei C ia încet avânt și adevăratul domeniu științific cu privire la problemele asociate cu hepatita C devine pe zi ce trece din ce în ce mai evident; așa cum este problema prețurilor ridicate ale tratamentelor de marcă pentru Hepatita C.

Topul celor 5 cauze majore ale bolilor infecțioase:

- HIV/AIDS
- Hepatita cu Virus B (HBV)

## High sustained virological response rates using generic direct antiviral treatment for Hepatitis C

### REDEMPTION-1

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

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

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

LB03

#### True Scope of Hepatitis C

As Dr. Freeman neatly put it, the discovery of the modern Hepatitis C drugs that consist of DAA rivals the invention of penicillin by Alexander Fleming in 1928. What is interesting in this analogy, is that penicillin became widely used only in 1942 during the WWII. The DAA treatment is currently available to anyone - with deep enough pocket. Out of estimated 150 million Hepatitis C patients, only 500,000 are treated with the DAA annually. That is less than 1%.

Of the Top 5 major causes for infectious disease, Hepatitis C just might be the one that is known the least. However, with the revolutionary DAA treatment making headlines, Hepatitis C awareness is slowly building momentum and the true scope of problems connected with Hepatitis C are becoming more obvious every day; as is the problem of the high prices of branded Hepatitis C treatments.

Top 5 Major Causes of Infectious Diseases:

- HIV/AIDS
- Hepatitis B Virus (HBV)

- Tuberculoza
- Malaria
- Hepatita cu virus C (HCV)

Avem de mai bine de zece ani tratamente eficiente pentru toate aceste boli, cu excepția hepatitei C. Abia la sfârșitul anului 2013 prima moleculă DAA numită sofosbuvir a fost lansată și care ar fi trebuit în fapt să îmbunătățească masiv statisticile mondiale despre hepatita C prin vindecarea pacienților cu hepatita C. În fapt, noile tratamente pentru hepatita C au o rată de vindecare de aproximativ 95%, cu efecte secundare minime.

Iată câteva statistici actuale privind hepatita C, așa cum au fost prezentate de către Dr. Freeman:

- Avem 150 de milioane de pacienți infectați cu virusul hepatitei C
- Avem circa 500.000 de decese cauzate de hepatita C și bolile asociate cu hepatita C
- Chiar și cu tratamentul eficient DAA descoperit, tratăm doar 500.000 de pacienți pe an

Dacă vă gândiți o clipă la scăderea acestor numere, întrebarea evidentă este:

***"Dacă avem 150 de milioane de pacienți, de ce tratăm doar 0,5 milioane dintre ei? Mai ales când alți 0,5 milioane de pacienți mor în fiecare an."***

Răspunsul este de asemenea cât se poate de evident.

**Modul în care Big Pharma face prețurile medicamentelor pentru Hepatita C.**

Problema este costul ridicat al tratamentului.

Big Pharma este aptă să crească prețurile medicamentelor inovatoare; cu toate acestea, zona de tratament a hepatitei C este o cu totul altă problemă din cauza extremelor foarte mari în care Big Pharma a fixat prețul tratamentelor hepatitei C, a căror *inovație este discutabilă și nu se bazează pe costurile de producție ale fabricării pastilelor bazate pe DAA.*

- Tuberculosis
- Malaria
- Hepatitis C Virus (HCV)

We have had effective treatments for all of these diseases except Hepatitis C for more than a decade. It was in late 2013 that first DAA molecule called sofosbuvir was launched which should in effect greatly improve the world's Hepatitis C statistics by curing Hepatitis C patients. After all, the new Hepatitis C treatments have a cure rate of about 95% with minimal side effects.

Here are some up-to-date statistics on Hepatitis C as presented by Dr. Freeman:

- We have 150 million patients infected with Hepatitis C virus
- We have about 500,000 death connected with Hepatitis C and Hepatitis C related disease
- Even with the effective DAA treatment discovered, we treat only 500,000 patients per year

If you give yourself a moment for these numbers to sink in, the obvious question is:

***"If we have 150 million patients, why do we treat only 0.5 million of them? Especially with another 0.5 million patient dying every year."***

The answer is pretty obvious as well.

**How Big Pharma prices Hepatitis C medicines**

The problem is the high cost of treatment.

Big Pharma is apt to increase prices of innovative drugs; nonetheless, the Hepatitis C treatment area is another problem altogether because of the very extremes Big Pharma went to price Hepatitis C treatments that are of *questionable innovation and are not based on production costs of manufacturing DAA-based pills.*

Aici este o ilustrare a Dr. Freeman despre cât costă tratamentele noi pentru hepatita C bazate pe sofosbuvirul standard, și care sunt costurile reale de producție pentru a le fabrica.

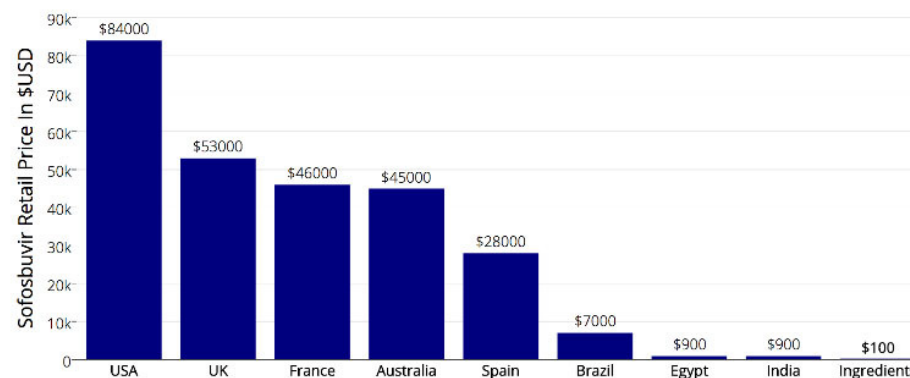
Here is an illustration by Dr. Freeman about how the new standard sofosbuvir-based Hepatitis C treatment costs, and what are the actual production costs for making it.

## Problema implementării este prețul



Sursa: reduceri semnificative ale costurilor de producție pt. genericele sofosbuvir și daclatasvir pentru tratamentul hepatitei C, Hill și colab, 2016 EASL

## The Deployment Problem Is Price



Source: Significant reductions in costs of generic production of sofosbuvir and daclatasvir for treatment of hepatitis C, Hill et al, EASL 2016 2

Din graficul de mai sus, este clar că prețul tratamentului hepatitei C nu are nimic de-a face cu costul ingredientelor. Companiile farmaceutice cheltuie 100 \$ pentru a produce medicamentele pentru hepatita C, și le vând pentru remarcabila sumă de 84.000 \$ (preț în SUA). Această marjă incredibilă se traduce în mod indirect în cele 500.000 de decese anuale.

În mod paradoxal, descoperirea unui remediu eficient pentru hepatita C, a adus mai multe probleme decât a rezolvat, din cauza modului în care funcționează Big Pharma.

Există o cale de a ocoli Big Pharma. Unul dintre principalele obiective ale studiilor clinice REDEMPTION-1 este de a oferi o bază științifică pentru tratamentul cu DAAs generice. Acesta au fost proiectate pentru a dovedi că un pacient poate fi vindecat folosind DAA generice low-cost la fel de eficient ca și medicamentele de marcă la prețul de 84.000 \$.

### Medicamentele DAA generice și legalitatea obținerii lor

Genericile DAAs sunt de fapt ingredientele principale terapeutice din care sunt

From the graph above, it is clear that Hepatitis C treatment pricing has nothing to do with the cost of ingredients. Pharmaceutical companies spend \$100 to produce Hepatitis C drugs, and sell it for outstanding \$84,000 (US price). This incredible margin indirectly translates to 500,000 death every year.

Paradoxically, the discovery of an effective Hepatitis C cure brought more problems than it solved due to how Big Pharma operates.

There is a way around Big Pharma. One of the main objectives of REDEMPTION-1 clinical trials is to provide a scientific basis for treatment with the generic DAAs. It was designed to prove a patient can be cured using the low-cost generic DAA as effectively as with \$84,000 priced branded medicines.

### Generic DAA and the legality of obtaining it

Generic DAAs are basically the main therapeutic ingredients that branded

fabricate medicamentele de marcă pentru hepatita C. Este important să se înțeleagă că DAAs dețin toate efectele terapeutice; companiile farmaceutice adăugă, de obicei, zaharuri și alte ingrediente non-terapeutice pentru a transforma DAAs, aflate sub formă de pulbere, într-o pastilă; un produs cu care cei mai mulți dintre noi suntem obișnuiți.

Potrivit studiului, DAAs generice, cum ar fi sofosbuvir, ledipasvir și daclatasvir sunt produse în masă pentru 1% din prețul curent din SUA al produselor finale. Prin utilizarea acestor DAAs pentru tratament, putem să ne lipsim de 99% din costurile asociate tratamentului pentru hepatita C. Cu toate acestea, în multe cazuri, legalitatea utilizării genericelor DAA low-cost este pusă sub semnul întrebării. Aceste aspecte sunt foarte importante atunci când vine vorba de obținerea unui tratament low-cost și au fost abordate la Congresul Internațional al Ficatului 2016 din Barcelona.

Dr. Freeman a subliniat că, în conformitate cu legile care guvernează în Australia, Marea Britanie și în alte țări, un pacient individual are dreptul de a importa pentru cel mult 3 luni (n.r. durata tratamentului) medicamente destinate exclusiv uzului personal.

De obicei, în industria farmaceutică, Big Pharma are brevete pentru molecule terapeutice, oferindu-le în mod legal puterea de monopol și privilegii. Tratamentul hepatitei C nu este o excepție; DAAs, precum sofosbuvir, ledipasvir și daclatasvir sunt toate protejate de brevete. Cu toate acestea, Acordul Organizației Mondiale a Comerțului privind aspectele legate de comerț ale drepturilor de proprietate intelectuală (TRIPS) oferă o bază ca importul medicamentelor pentru hepatită C, cum ar fi genericele DAAs, să fie legal.

În conformitate cu articolul 60 din acordul menționat anterior cunoscut ca **De Minimis Imports**, se menționează următoarele:

"Membrii pot exclude de la aplicarea dispozițiilor de mai sus cantități mici de mărfuri cu caracter necomercial aflate în bagajele personale ale călătorilor sau trimise în colete mici."

Hepatitis C medicines are made off. It is important to understand that DAAs hold all of the therapeutic effect; pharmaceutical companies usually add sugars and other non-therapeutical ingredients to transform DAAs in powder form into a pill; a product most of us are used to.

According to the study, generic DAAs such as sofosbuvir, ledipasvir and daclatasvir are being mass produced for 1% of the current US price of final products. By using these DAAs for treatment, we can forgo 99% of costs connected with Hepatitis C treatment. However, in many cases legality of using the low-cost generic DAA is put under question. These issues are very important when it comes to obtaining low-cost treatment and were addressed at the International Liver Congress 2016 in Barcelona.

Dr. Freeman pointed out that according to the governing laws of Australia, the UK and other countries, an individual patient has the right to import the maximum of 3-months worth of supply of medicines intended exclusively for personal use.

In the pharmaceutical industry, usually the Big Pharma has patents on therapeutic molecules lawfully giving them monopoly power and privileges. The Hepatitis C treatment are no exception; DAAs such as sofosbuvir, ledipasvir and daclatasvir are all protected by patents. Nonetheless, World Trade Organization's Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS) provides a basis why importing Hepatitis C medicines such as generic DAAs is legal.

According to Article 60 of the said agreement known as **De Minimis Imports**, the following is stated:

"Members may exclude from the application of the above provisions small quantities of goods of a non-commercial nature contained in travellers' personal luggage or sent in small consignments."

Articolul citat afirmă că legile TRIPS exclud importul unor cantități mici de mărfuri necomerciale. Un pacient cu hepatită C, care călătorește dinspre China, cu pastile generice DAA în bagaj pentru uz personal este un exemplu de aplicare în practică a articolului De Minimis Imports. Acest lucru oferă de asemenea, o bază legală pentru fixhepc.com de a oferi pacienților cu hepatită C acces la medicamente și de a-i ajuta prin discutarea tratamentului on-line.

### **Studiile clinice REDEMPTION-1**

Pentru a putea începe studiile clinice REDEMPTION-1, au fost necesare două elemente cheie:

- DAAs generice credibile ca tratament.
- Pacienți cu hepatită C ca subiecți.

### **DAAs generice**

Au fost procurate DAAs generice, iar calitatea lor a fost evaluată cu tehnici farmaceutice avansate, cum ar fi HPLC, RMN și spectrometria de masă. Pentru un ochi antrenat, rezultatele obținute (sunt incluse mai jos) demonstrează că sofosbuvir-ul DAA procurat are structura moleculară așteptată a moleculei sofosbuvir. Acest lucru confirmă validitatea DAAs generice utilizate în studiile REDEMPTION-1.

The quotes article states that the TRIPS laws exclude the import of small quantities of non-commercial goods. A Hepatitis C patient traveling out of China with generic DAA pills in his backpack for personal use is an example of practical application of De Minimis Imports article. This also provides a legal basis for fixhepc.com to provide Hepatitis C patients with access to medications and helps them by discussing the treatment online.

### **REDEMPTION-1 Clinical Trials**

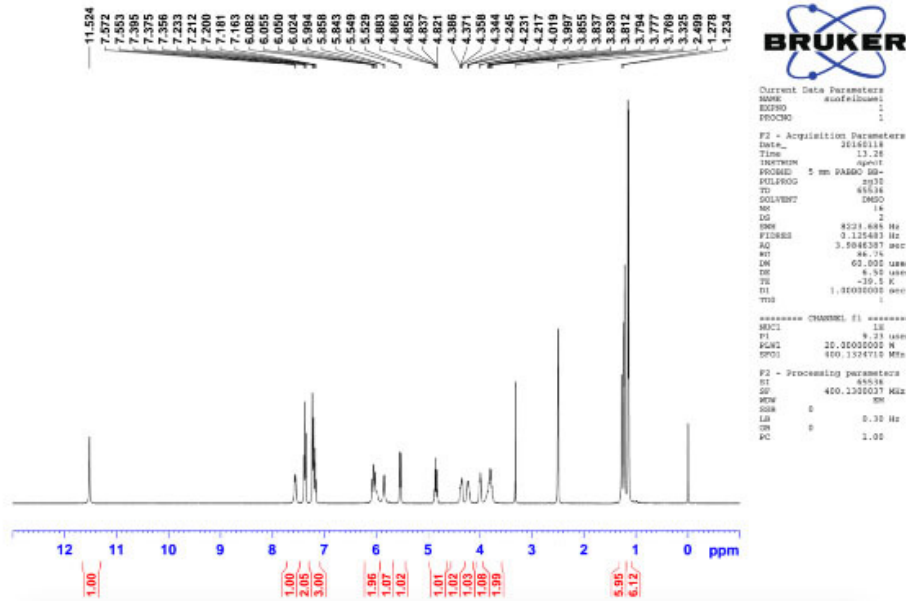
In order to start the REDEMPTION-1 clinical trials, two key elements were needed:

- Credible generic DAAs as treatment.
- Hepatitis C patients as subjects.

### **Generic DAAs**

Generic DAAs were obtained and their quality was evaluated with advanced pharmaceutical techniques such as HPLC, NMR and Mass Spectrometry. To a trained eye, the results obtained (included below) prove that the obtained sofosbuvir DAA has a molecule structure expected from sofosbuvir molecule. This confirms the validity of the generic DAAs used in the REDEMPTION-1 trials.

# Sofosbuvir NMR

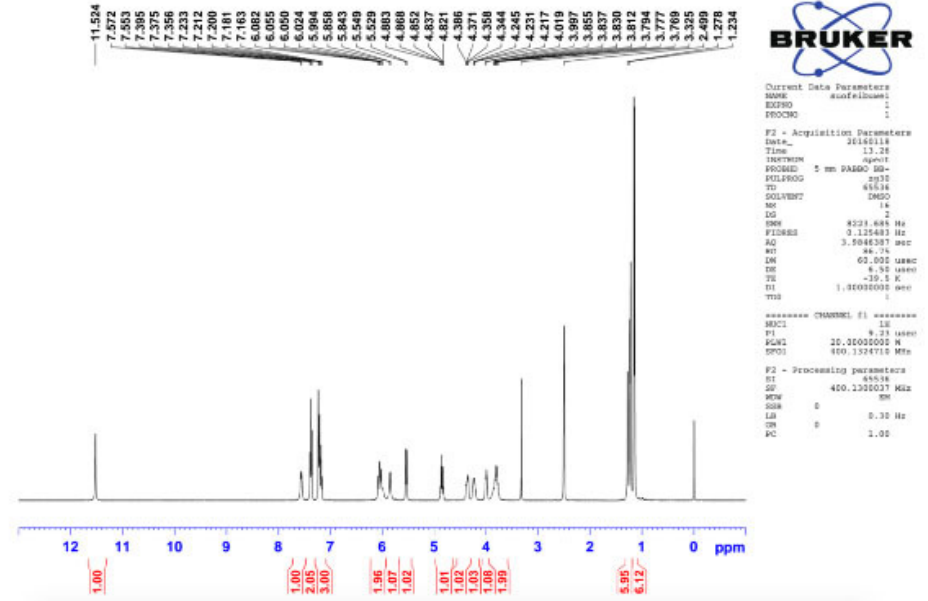


Vârfurile din spectrul RMN de mai sus corespund atomilor specifici de hidrogen (H) din molecula de sofosbuvir și confirmă structura întregii molecule. RMN este o tehnică standard pentru obținerea structurii moleculei pentru micile molecule terapeutice precum DAAs.

## Pacienții cu hepatită C

În scopul de a determina eficacitatea DAAs generice obținute, pacienții cu hepatită C au fost recrutați prin intermediul site-ului <http://fixhepc.com/>. Cu ajutorul lui Dr. Freeman, mai mult de 400 de pacienți au fost asistați în a face un import personal pentru medicamentele accesibile pentru hepatita C.

# Sofosbuvir NMR



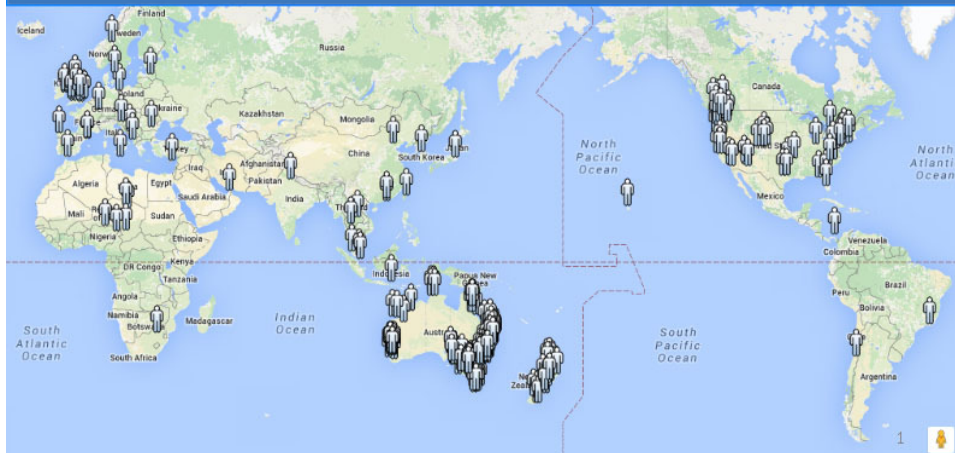
The peaks in the NMR specter above correspond to specific hydrogen (H) atoms within the molecule of sofosbuvir and confirm the structure of the whole molecule. NMR is a standard technique for obtaining the molecule structure of small therapeutic molecules such as DAAs.

## Hepatitis C Patients

In order to determine the effectiveness of the obtained generic DAAs, Hepatitis C patients were recruited via <http://fixhepc.com/> website. With the help of Dr. Freeman, more than 400 patients were assisted in making a personal importation of the affordable Hepatitis C medications.



## S-au înscris peste 400 pacienți din toată lumea



După cum se poate vedea în mod clar, pacienții din întreaga lume au fost incluși în studiile clinice. Fiecăruia dintre ei i-a fost oferită asistență pentru importul legal al tratamentului generic verificat DAA la un preț accesibil.

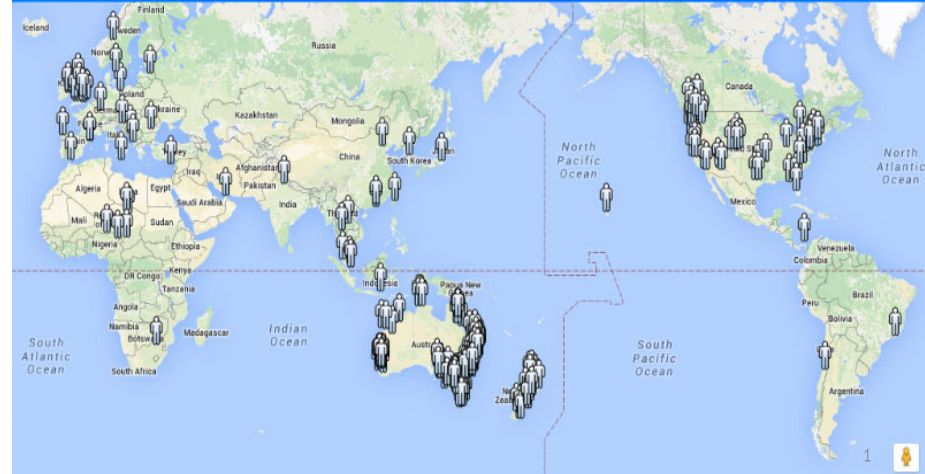
Cu ajutorul platformei de telemedicină [gp2u.com.au](http://gp2u.com.au) fiecare pacient a fost evaluat în trei etape:

1. înainte de începerea tratamentului
2. în timpul tratamentului
3. După tratament (determinarea ratei de vindecare prin răspunsul viral susținut (SVR))

Acest sistem a prezentat baza pentru evaluarea siguranței și eficacității medicației generice importate în mod legal de către pacienții cu hepatită C.

Este bine cunoscut faptul că există 6 genotipuri ale virusului hepatitei C și fiecare dintre ele este tratat într-o manieră corespunzătoare cu o selecție de DAA generice. Din lista de peste 400 de pacienți cu hepatită C, Dr. Freeman a prezentat datele statistice cu privire la pacienții implicați în studii.

## Over 400 Patients Worldwide Enrolled



As one can clearly see, the patients from all over the world were included in the trials. Each of them was given an assistance in legally importing the verified generic DAA treatment for an affordable price.

Using the [gp2u.com.au](http://gp2u.com.au) Telemedicine Platform each patient was assessed in three stages:

1. Before treatment
2. During treatment
3. After treatment (determining the cure rate via sustain virological release (SVR))

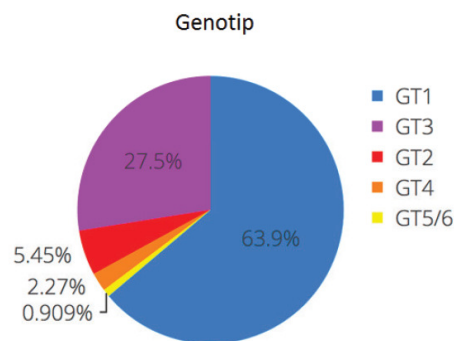
This system presented the basis for assessing the safety and efficacy of the generic medication legally imported by Hepatitis C patients.

It is well known that there are 6 genotypes of Hepatitis C virus and each of them is treated in a respective manner with a selection of generic DAA. From the poll of over 400 Hepatitis C patients, Dr. Freeman presented the statistical data about the patients involved in the trials.



## Caracteristici de bază

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)
Pacienți naivi	51.6%
Ciroză	31.3%
Bărbați	54.2%
Vârsta medie	54.4 ani
Medie HCV RNA	6.46 log IU/ml 2878793 IU/ml



4

Datele statistice de mai sus relevă faptul că vârsta medie a pacienților cu hepatită C din studiul a fost de 54,4 ani. Aproximativ jumătate dintre pacienți au fost naivi - ceea ce înseamnă că anterior nu au primit nici un tratament pentru hepatită C, iar aproximativ 30% dintre ei sufereau deja de ciroză hepatică.

Genotipurile cele mai predominante în studii au fost genotipul 1 (63,9%) și genotipul 3 (27,5%), iar modalitatea cea mai predominantă a tratamentului a fost sofosbuvir + ledipasvir (45,8%) și sofosbuvir + daclatasvir (42,6%).

### Rezultatele studiilor REDEMPTION-1

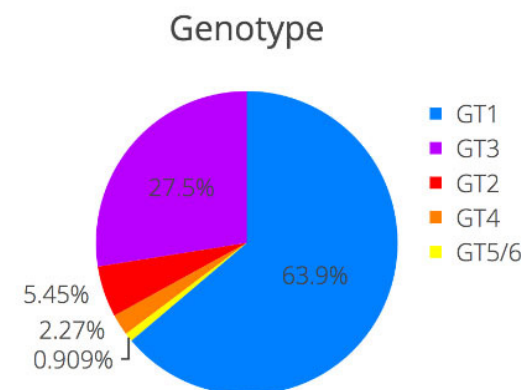
Obiectivul studiilor a fost de a evalua siguranța și eficacitatea tratamentului cu DAA generice și să le compare cu datele publicate din faza a III-a a studiilor clinice ale tratamentelor existente de marcă pentru hepatita C.

Principalul parametru de măsurare a eficacității tratamentului hepatitei C este scăderea încărcăturii virale în timp.

În graficul de mai jos, putem vedea comparația despre cât de repede scade încărcătura virală HCV la pacienții tratați cu DAA generice. La grafic sunt adăugate rezultatele din faza a III-a a studiilor clinice privind cât de repede a

## Baseline Characteristics

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



4

The statistical data above reveals that the average age of Hepatitis C patient in the trials was 54.4 years. About half of the patients were naive - meaning they received no previous Hepatitis C treatment, and about 30% of them have already suffered liver cirrhosis.

The most predominant genotypes in the trials were genotype 1 (63.9%) and genotype 3 (27.5%), and the most predominant manner of treatment was sofosbuvir+ledipasvir (45.8%) and sofosbuvir+daclatasvir (42.6%).

### REDEMPTION-1 Trials Results

The objective of the trials was to evaluate the safety and efficacy of generic DAA treatment and compare them with published data from Phase III clinical trials of existing branded Hepatitis C treatments.

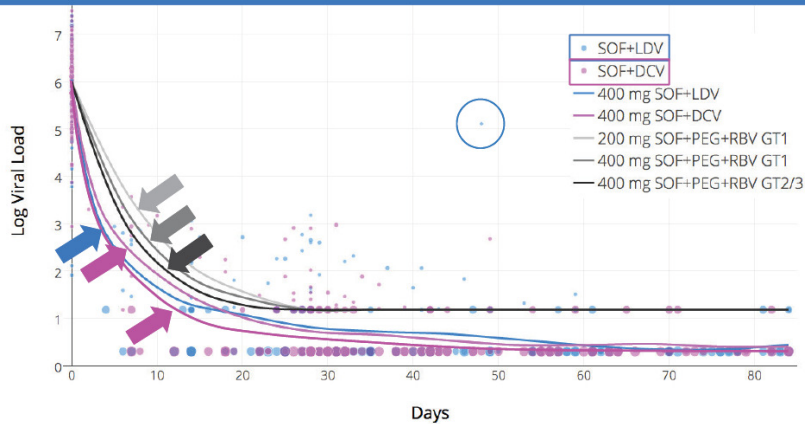
The main parameter for measuring the efficacy of Hepatitis C treatment is the decrease in the viral load over time.

In the graph below, we can see the comparison of how quickly does the HCV viral load decrease in patients treated with the generic DAA. Added to the graph are the results of Phase III clinical studies of how quickly did the HCV viral load

scăzut încărcătura virală HCV la pacienții care au utilizat medicamente de marcă.

decreased in patients using branded medicines.

## Răspuns Viral REDEMPTION-1 vs Publicat

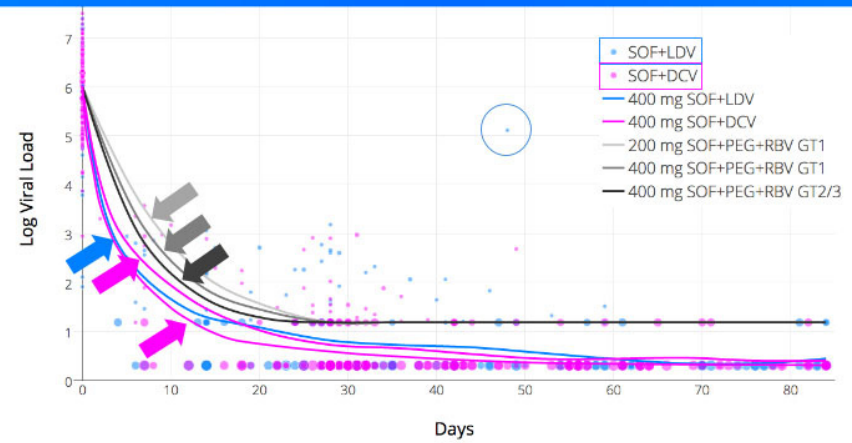


3

Uitându-ne la grafic, este important de urmărit atunci când Log încărcăturii virale ajunge la 1, virusul HCV nu mai este prezent (din  $\log(1) = 0$ ). Rezultatele studiilor REDEMPTION-1 indică în mod clar faptul că scăderea încărcăturii virale la pacienții tratați cu generice DAA este la fel de rapidă, sau în unele cazuri chiar mai rapidă, decât la pacienții tratați cu medicamente de marcă. Aceasta confirmă premisa că eficacitatea tratamentului cu DAA generice este comparabilă cu cea a tratamentului cu medicamente de marcă.

Aici este o privire mai detaliată a modului în care combinația de tratament DAA generic sofosbuvir + daclatasvir combate HCV la pacienții cu genotip 1 și genotip 3.

## Viral Response REDEMPTION-1 vs Published

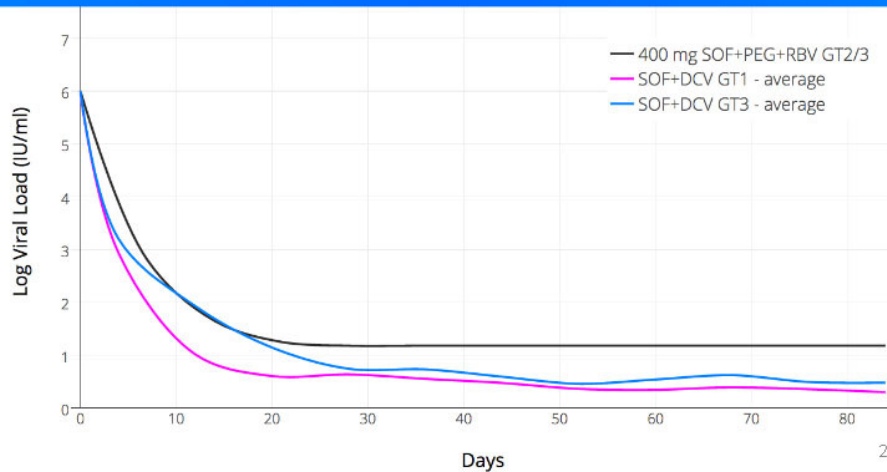


3

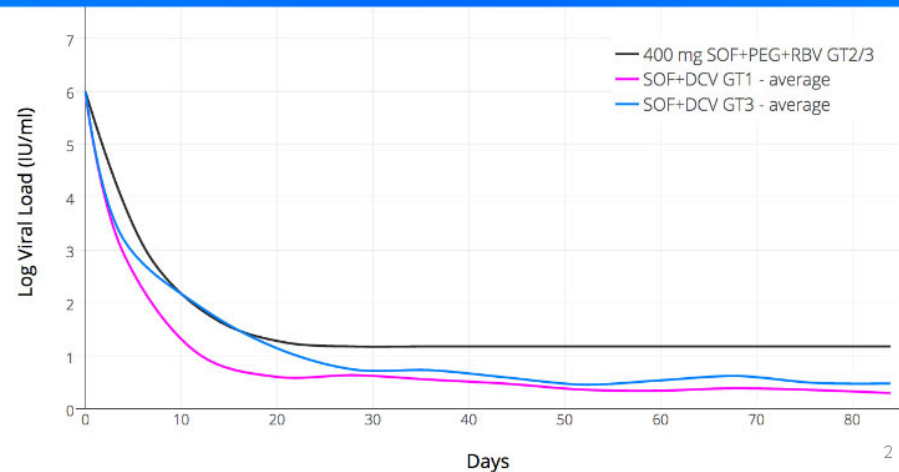
Reading the graph, it is important to see that when Log Viral Load reaches 1, there is no more HCV virus present (since  $\log(1)=0$ ). The results of REDEMPTION-1 trials clearly indicate that the decrease in viral load in patients treated with generic DAA is as quick, or in some cases even quicker, than in patients treated with branded medications. This confirms the premises that the efficacy of generic DAA treatment is comparable to that of the treatment with branded medications.

Here is a more detailed look of how generic DAA treatment combination sofosbuvir+daclatasvir is fighting off HCV in patients with genotype 1 and genotype 3.

## SOF+DCV Kinetics GT1 vs GT3



## SOF+DCV Kinetics GT1 vs GT3



După cum putem vedea, încărcătura virală a pacienților cu genotipul 1 a scăzut la 0 (Log încărcătură virală = 1) mai repede. În medie, a durat aproximativ 14 de zile de tratament pentru ca pacienții cu genotipul 1 să scape de HCV. Pentru pacienții cu genotip 3, încărcătura virală zero a fost atinsă în aproximativ 30 de zile.

În ambele cazuri, combinația sofosbuvir + daclatasvir s-a dovedit a fi foarte eficientă în tratarea hepatitei C.

### Care a fost rata de vindecare în studiile EREDEMPTION-1?

Un parametru care este în observație atunci când dorim să determinăm dacă un pacient este vindecat de hepatita C, este încărcătura virală (ARN HCV). Dacă nu putem detecta materialul genetic ARN al HCV în testul efectuat (aceasta înseamnă că conținutul ARN-VHC este sub limita inferioară de cuantificare (LLOQ)), vom considera un astfel de pacient vindecat.

Cu toate acestea, unii pacienți care prezintă încărcătură virală la zero la sfârșitul tratamentului (EOT), vor suferi în câteva săptămâni din nou de hepatita C. Unele dintre virusurile HCV nu au fost distruse și au eludat detecția; fără tratament se vor înmulți și vom vedea din nou prezența lor prin măsurarea încărcăturii virale.

As we can see, the viral load of genotype 1 patients has decreased to 0 (Log Viral Load = 1) faster. In average, it took about 14 days of treatment for genotype 1 patients to be free of HCV. For genotype 3 patients, the zero viral load was achieved in about 30 days.

In both cases, the sofosbuvir+daclatasvir combo was proven to be very effective in curing Hepatitis C.

### What was the cure rate in REDEMPTION-1 Trials?

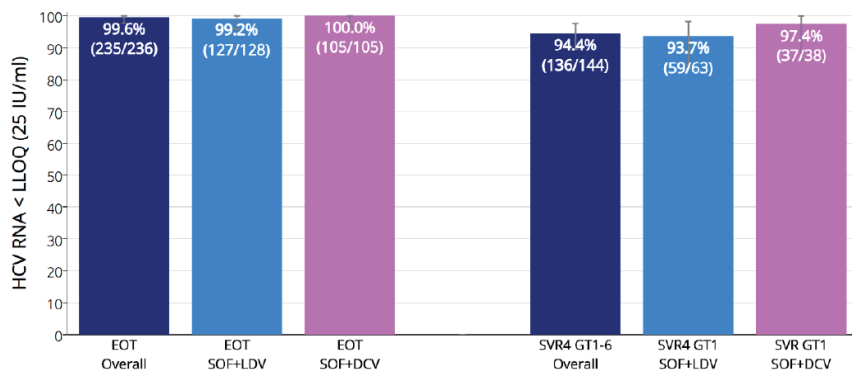
A parameter that is observed when we want to determine if a patient is cured of Hepatitis C, is the viral load (HCV RNA). If we cannot detect the genetic material RNA of HCV in the performed test (this means that the content of HCV RNA is below the lower limit of quantification (LLOQ)), we count such a patient as cured.

However, some patients who show zero viral load at the end of treatment (EOT), will in some weeks again suffer from Hepatitis C. Some of HCV viruses were not destroyed and evaded detection; without treatment they will multiply and we will again see their presence via measuring the viral load.

In graficul de mai jos, vom vedea eficacitatea tratamentului la 2 puncte de timp distincte:

- La sfârșitul tratamentului (coloanele din stânga)
- La 4 săptămâni după terminarea tratamentului (coloanele din dreapta)

### REDEMPTION-1 HCV RNA < LLOQ la EOT și SVR4



La sfârșitul tratamentului, rata de vindecare rezultată pentru regimurile de tratament cele mai proeminente a fost de 99,6%. Din 236 de pacienți tratați, numai 1 a prezentat încă o încărcătură virală deferită de zero la sfârșitul tratamentului. Încărcătura virală a restului de 235 pacienți a fost zero.

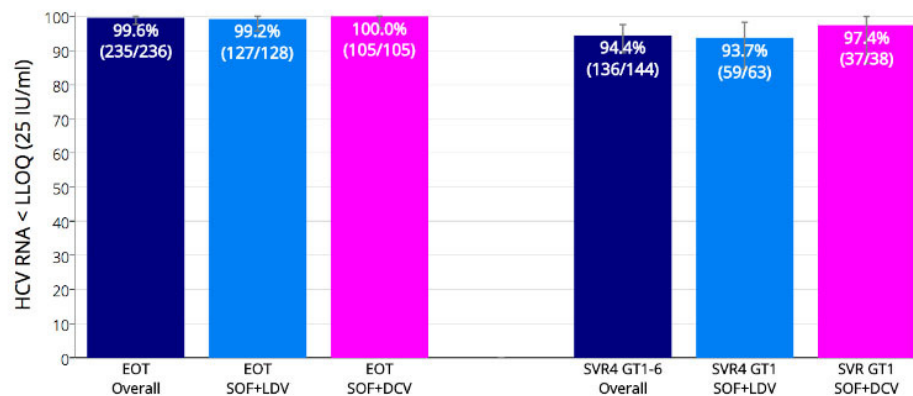
Cu toate acestea, la 4 săptămâni după tratament, unii pacienți au experimentat recurența hepatitei C. Din datele de mai sus pentru GT1, putem vedea că tratamentul combinat sofosbuvir + ledipasvir a trecut de la un succes de 99,2% la 93,7%. Acest lucru înseamnă că în 5,5% dintre pacienții tratați în acest fel, hepatita C a revenit.

Pe de altă parte, combinația sofosbuvir + daclatasvir a avut mai mult succes - rata de vindecare după 4 săptămâni a scăzut a 97,3% de la 100%. În esență, doar 1 pacient cu GT1 tratat astfel a suferit de recurența hepatitei C.

In the graph below, we see the efficacy of treatment at 2 distinctive time points:

- At the end of treatment (left columns)
- 4 weeks after the end of treatment (right columns)

### REDEMPTION-1 HCV RNA < LLOQ at EOT and SVR4



At the end of the treatment, the resulting cure rate for the most prominent treatment regimens was 99.6%. Out of 236 patients treated, only 1 still showed a non-zero viral load at the end of the treatment. The viral load of the rest 235 patients was zero.

4 weeks after treatment, however, some patient experienced the Hepatitis C recurrence. From the data for GT1 above, we can see that the treatment combo sofosbuvir+ledipasvir went from being 99.2% successful to being 93.7%. This means that in 5.5% of patients treated in such a way, Hepatitis C came back.

On the other hand, sofosbuvir+daclatasvir combo was more successful - the cure rate after 4 weeks fell to 97.3% from 100%. Essentially, only 1 patient with GT1 treated in such a manner suffered from Hepatitis C recurrence.

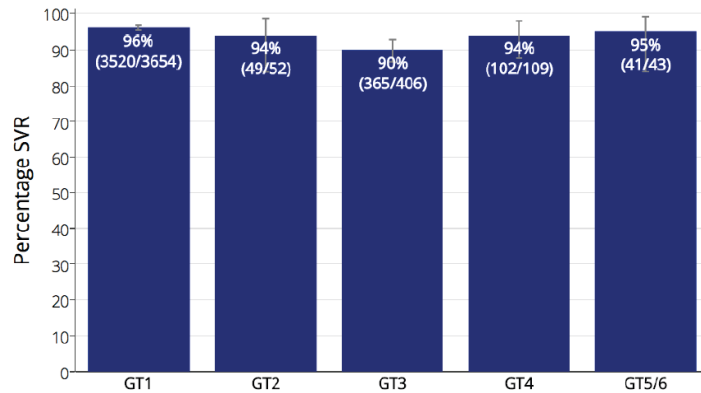
### Rezultatul principal al studiilor REDEMPTION-1 - EFICACITATEA

Obiectivul principal al studiilor REDEMPTION-1 este de a dovedi științific că medicamentele generice DAA pe care pacienții le pot procura pentru aprox. 1.000 \$ sunt la fel de succes în tratarea hepatitei C precum medicamentele de marcă pentru care pacienții din SUA trebuie să plătească 84.000 \$ sau mai mult.

Rata globală de vindecare a fost observată prin parametrul SVR12 – răspunsul viral susținut măsurat la 12 săptămâni după terminarea tratamentului. Există un consens prin care SVR12 este o măsură adevărată a eficacității medicației pentru Hepatita C.

În graficul de mai jos sunt rezultatele vindecării ale medicamentelor de marcă pentru fiecare genotip.

### Rezultate publicate SVR12, SOF+LDV și SOF+DCV



Aici sunt rezultatele vindecării obținute cu tratament generic DAA în studiile REDEMPTION-1.

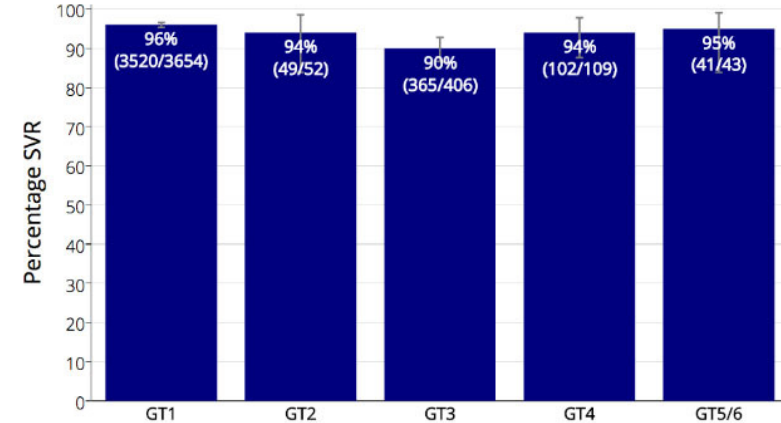
### The main result of REDEMPTION-1 Trials - EFFICACY

The REDEMPTION-1 trials main objective is to scientifically prove that the generic DAA medicines patients can purchase for about \$1,000 are equally successful in curing Hepatitis C as branded medications for which the US patients have to pay \$84,000 or more.

The overall cure rate was observed via parameter SVR12 - sustain virological release measured 12 weeks after the end of treatment. It is a consensus that SVR12 is a true measure of Hepatitis C medication efficacy.

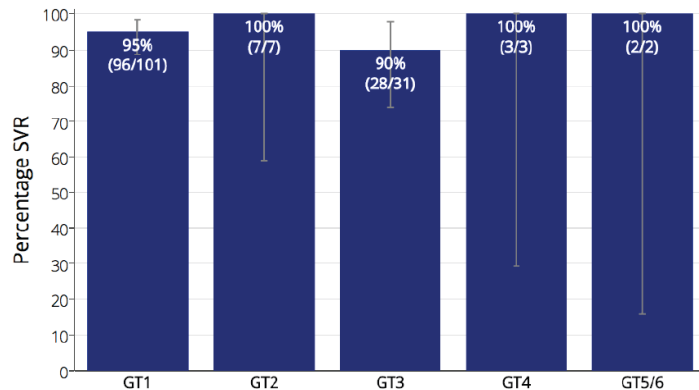
In the graph below are the cure results of branded medications for each genotype.

### Published SVR12 Results SOF+LDV and SOF+DCV



Here are the cure results as obtain with generic DAA treatment in REDEMPTION-1 trials.

## REDEMPTION-1 rezultate de ansamblu SVR4 pentru generice



Notă: Câteva pierderi de procente sunt de așteptat în perioada de la SVR4 la SVR12

8

Comparând graficele de mai sus, putem vedea că ratele de vindecare în tratamentul cu medicamente de marcă și tratamentul cu generice DAA low-cost sunt foarte similare.

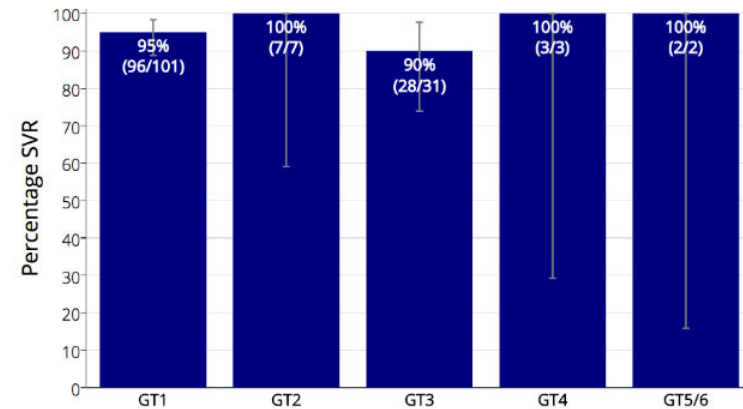
Aceasta este confirmarea obiectivului studiilor REDEMPTION-1.

Prin urmare, observăm o diferență mai mică de 6% în ratele de vindecare dintre medicamentele de marcă și genericele DAA low-cost; în plus, în mai multe cazuri, tratamentul cu generice DAA s-a dovedit a fi chiar mai de succes decât cel cu medicamente de marcă.

### Rezultatul principal al studiilor REDEMPTION-1 – SIGURANȚA

Dr. Freeman a abordat de asemenea evaluarea siguranței tratamentului cu generice DAA. După cum se poate vedea din slide-ul prezentării de mai jos, profilul de siguranță al pacienților incluși în studiu a fost comparabil cu rezultatele studiilor clinice din faza III pentru medicamentele de marcă respective.

## REDEMPTION-1 Overall SVR4 Results For Generics



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

8

By comparing the above graphs, we can see that the cure rates in branded medicines treatment and low-cost generic DAA treatment are very similar.

This is the confirmation of REDEMPTION-1 trials objective.

Accordingly, we see less than 6% difference in cure rates between branded medicines and low-cost generic DAA; what is more, in more cases the treatment with generic DAA has proven to be even more successful than with the branded medications.

### The main result of REDEMPTION-1 Trials – SAFETY

Dr. Freeman also addressed safety evaluation of the generic DAA treatment. As you can see from the presentation slide below, the safety profile of patients included in the study was comparable to the findings of Phase III clinical studies for respective branded medications.



## Siguranța pacientului

- Nu au fost raportate efecte secundare noi sau necunoscute, cele mai întâlnite fiind durerile de cap, oboseala și insomnia
- 3 pacienți cu ciroză compensată au decompensat temporar la inițierea tratamentului, dar au continuat
- 4 pacienți înscriși au decedat, din cauza HCC
  - 1 pacient a decedat înainte de începerea tratamentului
  - 2 s-au retras prematur din tratament și au intrat în îngrijire paliativă
  - 1 pacient a decedat înainte de SVR4

### Concluziile studiilor REDEMPTION-1

Studiile de succes REDEMPTION-1 au demonstrat că tratamentul hepatitei C, cu generice DAA este la fel de eficient și sigur precum cu medicamentele de marcă.

Pentru a rezuma rezultatele studiilor, Dr. Freeman a subliniat 3 aspecte foarte importante de reținut:

1. Tratamentul generic pentru hepatita C este la fel de eficace precum medicamentele de marcă, și costă doar 1.000 \$.
2. Având în vedere costul de producție de 200 \$ ale sofosbuvir + daclatasvir API, posibilitatea vindecării hepatitei C cu 200\$ există acum (nu în viitor)
3. Există 150 de milioane de pacienți cu hepatită C în lume. Fără un tratament low-cost accesibil, viitorul majorității pacienților cu hepatită C arată astfel (vedeți fotografia de mai jos)

## Patient Safety

- No new or unknown side effects were reported with headache, fatigue and insomnia being the most common
- 3 patients with compensated cirrhosis temporarily decompensated on treatment initiation but continued
- 4 patients who enrolled died, all from HCC
  - 1 patient died prior to treatment commencement
  - 2 withdrew early in treatment and entered palliative care
  - 1 patient died prior to SVR4

### Conclusions of REDEMPTION-1 Trials

The successful REDEMPTION-1 trials have proven that the Hepatitis C treatment with the generic DAA is as effective and safe as with branded medications.

In order to summarize the results of the trials, Dr. Freeman pointed out 3 very important things to remember:

1. Generic cure for Hepatitis C is as effective as branded medications, and it only costs \$1,000.
2. Given \$200 costs of production of sofosbuvir+daclatasvir API, the possibility of \$200 Hepatitis C cure is now (not in the future)
3. There are 150 million Hepatitis C patients in the world. Without low-cost affordable treatment the future of majority of Hepatitis C patients looks like this (check the photo below)





Succesul studiului este lăudat peste tot în știri. Iată câteva povești despre modul în care studiile REDEMPTION-1 ar putea influența tratamentul hepatitei C pe viitor.

[http://www.eurekalert.org/pub\\_releases/2016-04/eaft-lgd040816.php](http://www.eurekalert.org/pub_releases/2016-04/eaft-lgd040816.php)  
<http://ilc-congress.eu/news/>  
<http://www.aidsmap.com/page/3050874/>  
<http://hepatitisnewdrugs.blogspot.si/2016/04/generic-direct-acting-antivirals-for.html>  
<http://www.medscape.com/viewarticle/862085>



The successful trial is being praised all over the news. Here are some stories about how the REDEMPTION-1 trials might influence Hepatitis C treatment in the future.

[http://www.eurekalert.org/pub\\_releases/2016-04/eaft-lgd040816.php](http://www.eurekalert.org/pub_releases/2016-04/eaft-lgd040816.php)  
<http://ilc-congress.eu/news/>  
<http://www.aidsmap.com/page/3050874/>  
<http://hepatitisnewdrugs.blogspot.si/2016/04/generic-direct-acting-antivirals-for.html>  
<http://www.medscape.com/viewarticle/862085>