

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

REDEMPTION-1

James Freeman¹, Richard Sallie², Adam Kennedy³, Pham Thi Ngoc Nieu¹,
John Freeman⁴, Greg Jeffreys⁵, Andrew M. Hill⁶

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

Congresul Internațional pentru studiul ficatului 13-18 Aprilie 2016, Barcelona, Spania

LB03

1

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

REDEMPTION-1

James Freeman¹, Richard Sallie², Adam Kennedy³, Pham Thi Ngoc Nieu¹,
John Freeman⁴, Greg Jeffreys⁵, Andrew M. Hill⁶

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

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

LB03

1

PRECIZĂRI

-Acest document conține traducerea din limba engleză în limba română a prezentării susținute de către dr. James Freeman (Australia) la Congresul Internațional pentru studiul ficatului (ILC EASL) care a avut loc în Barcelona, Spania, în perioada 13-18 Aprilie 2016.

- 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 asumă responsabilitatea asupra ei, în caz de dubii ori în scop de clarificare, textul original, în limba engleză, putând fi consultat la adresa:

<http://fixhepc.com/media/kunena/attachments/391/HCVgenericsprojectpowerpoint-FINAL-2.pptx>

2

Specification

-This document contains the translation from the English language to the Romanian language of the presentation held by dr. James Freeman (Australia) at the International Liver Congress (ILC EASL) which took place in Barcelona, Spain, in the period 13-18 April 2016.

-The translation work 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 English text can be found at:

<http://fixhepc.com/media/kunena/attachments/391/HCVgenericsprojectpowerpoint-FINAL-2.pptx>

2

O tragedie globală

- Printr-o descoperire care este comparabilă cu inventarea penicilinei, au apărut pe piață medicamente denumite medicamente cu acțiune antivirală directă (Direct Acting Antivirals =DAA), care tratează hepatita C cu efecte secundare minime și cu rată de succes de 95%.
- Alături de HIV, HBV, TB și malarie, HCV este una dintre cele 5 cauze majore de deces la nivel mondial cauzat de boli infecțioase
- În mod tragic, acest nou tratament nu este implementat:
 - Avem 150,000,000 de persoane infectate cu HCV la nivel global¹, și
 - Avem 500,000 de decese cauzate anual¹ de HCV, dar
 - Avem doar 500,000 de pacienți tratați anual de HCV cu DAA^{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.bidnesetc.com/59228-gilead-sciences-inc-abbvie-inc-finally-see-growth-in-hcv-prescription-volum/>

A Global Tragedy

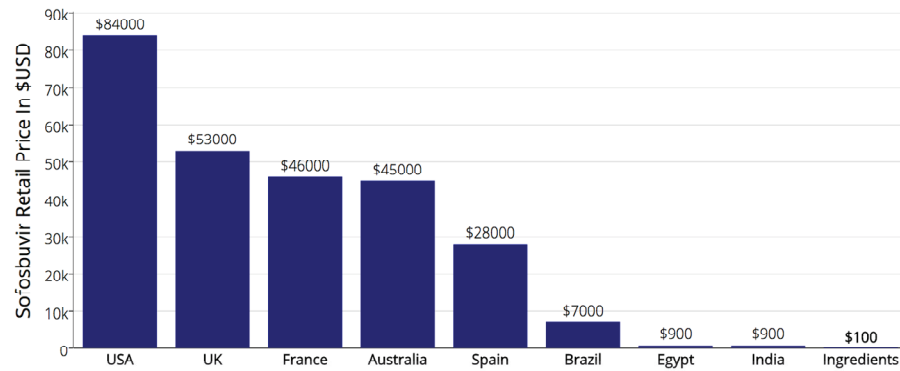
- In a breakthrough that rivals the invention of penicillin drugs called Direct Acting Antivirals (DAAs), which cure the Hepatitis C Virus (HCV) with minimal side effects and a 95% success rate, have reached the market
- Together with HIV, HBV, TB and Malaria, HCV is one of the 5 major causes of infectious disease death worldwide
- Tragically this new cure is not being deployed:
 - We have 150,000,000 infected with HCV worldwide¹, and
 - We have 500,000 deaths from HCV annually¹, but
 - We have only 500,000 patients treated for HCV with DAAs annually^{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

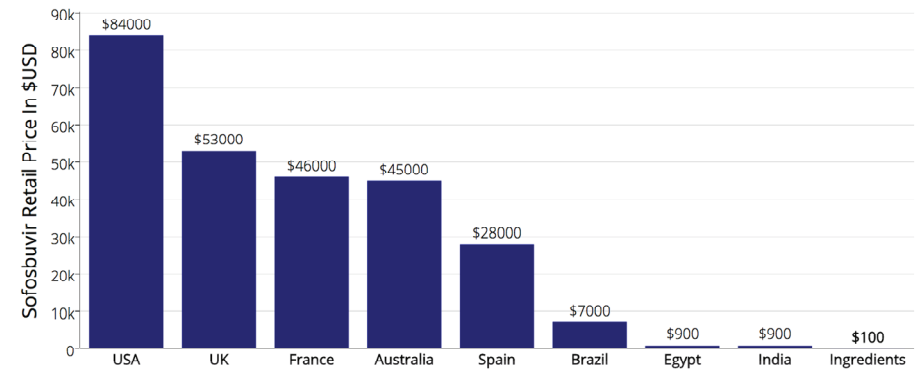
3. <http://www.bidnesetc.com/59228-gilead-sciences-inc-abbvie-inc-finally-see-growth-in-hcv-prescription-volum/>

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 3

Context

- Prețurile ridicate ale acestor medicamente noi împiedică accesul pacienților la tratamentul extrem de eficient al HCV
- Versiunile generice ale DAAs- sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir sunt produse în masă pentru 1% din prețul actual de vânzare în SUA¹
- În conformitate cu legile din Australia², UK³, și multe alte țări, oamenii au dreptul de a importa pentru uz personal medicație pentru o perioadă de trei luni

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>

Background

- The high prices of these new medications prevent patient access to highly effective HCV treatment
- Generic versions of the DAAs sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir are being mass produced for 1% of the current US retail price¹
- Under the laws of Australia², the UK³, and many other countries, individuals have the right to import a three month supply of medication, for their personal use

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>

Baza legală pentru importul de uz personal

- Brevetele oferă drepturi de monopol, cu toate acestea ...
- Articolul 60 din TRIPS - De Minimis Imports – specifică:
 - *Membrii pot exclude aplicarea dispozițiilor anterioare pentru bunuri în cantități mici, de natură necomercială, aflate în bagajele personale ale călătorilor ori trimise în pachete mici.*
- În conformitate cu Articolul 60 majoritatea țărilor permit o anumită formă de import de medicamente pentru uz personal.
- <http://fixhepc.com/> ajută pacienții să acceseze medicația și să discute online despre tratamentul lor.

6

The Legal Basis Of Personal Importation

- Patents provision monopoly rights, however...
- Article 60 of TRIPS - De Minimis Imports – states:
 - *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*
- In line with Article 60 most countries allow some form of personal medication importation
- <http://fixhepc.com/> helps patients access medication and discuss their treatment online

5

Metode

- Genericele DAAs au fost analizate mai întâi calitativ folosind HPLC, NMR și spectometrie de masă
- Consecutiv, pacienții s-au înscris via website-ului fixhepc.com și au fost asistați pentru a importa medicația pentru uz personal la un preț accesibil
- Pacienții au fost evaluați înainte de tratament, în timpul tratamentului și apoi pentru SVR (vindecare) după tratament folosind platforma de telemedicină gp2u.com.au
- Obiectivul acestei analize a fost de a evalua siguranța și eficacitatea medicamentelor generice importate legal de către pacienți

7

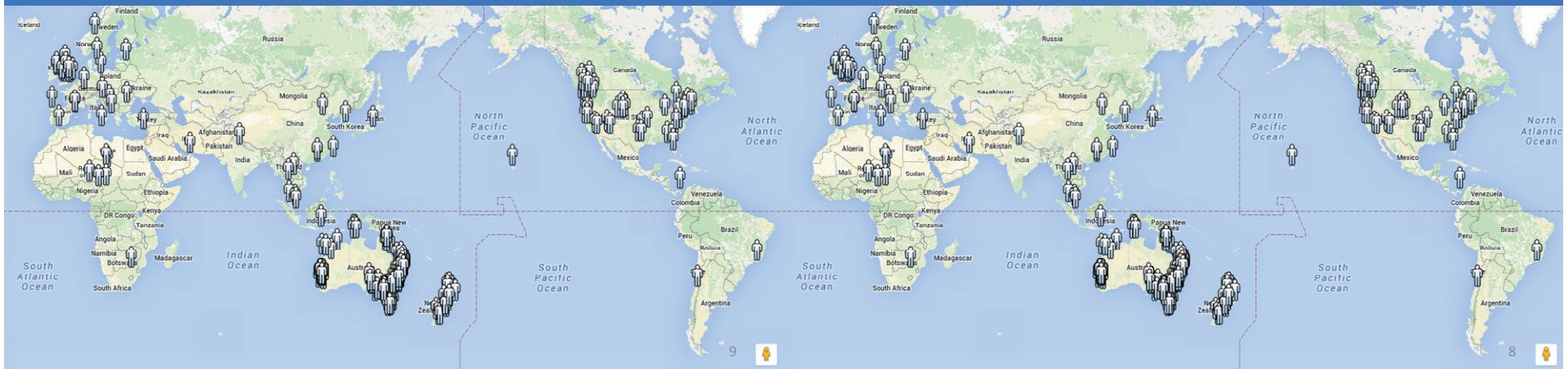
Methods

- Generic DAAs were first evaluated for quality using HPLC, NMR and Mass Spectrometry
- Consecutive patients enrolled via the fixhepc.com website and were assisted in making a personal importation of affordably priced medication
- Patients were assessed pre-treatment, during treatment, and then for SVR (cure) following treatment using the gp2u.com.au Telemedicine platform
- The objective of this analysis was to assess the safety and effectiveness of the generic medications legally imported by patients

6

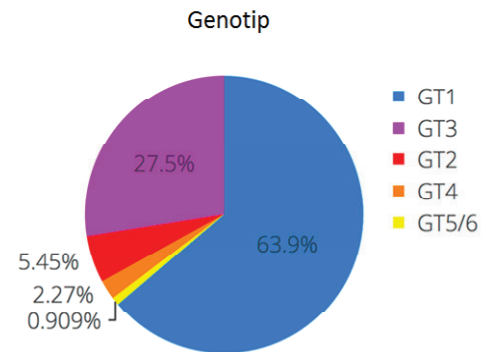
S-au înscris peste 400 pacienți din toată lumea

Over 400 Patients Worldwide Enrolled



Caracteristici de bază

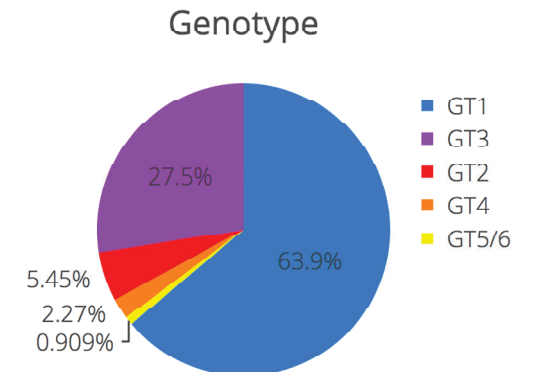
n	448
SOF+RBV	0.9% (4/448)
SOF+LDV	45.8% (205/448)
SOF+LDV+RBV	4.7% (21/448)
SOF+DCV	42.6% (191/448)
SOF+DCV+RBV	6.0% (27/448)
Pacienți naivi	51.6%
Ciroză	31.3%
Bărbați	54.2%
Vârsta medie	54.4 ani
Medie HCV RNA	6.46 log IU/ml 2878793 IU/ml



10

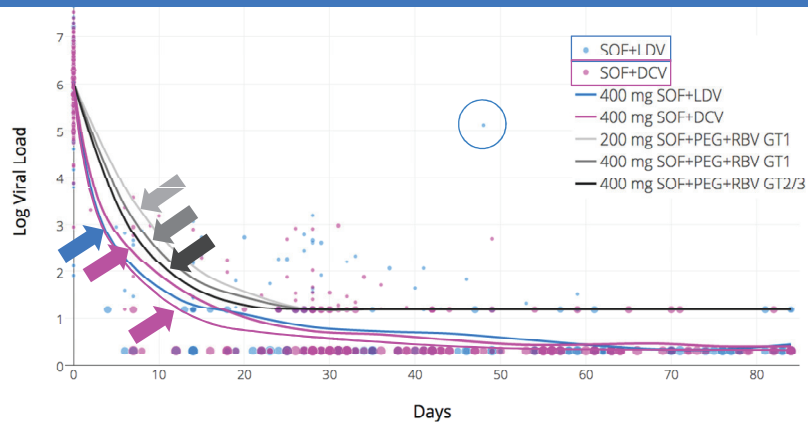
Baseline Characteristics

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)
Naive	51.6%
Cirrhosis	31.3%
Male	54.2%
Mean Age	54.4 years
Mean HCV RNA	6.46 log IU/ml 2878793 IU/ml



9

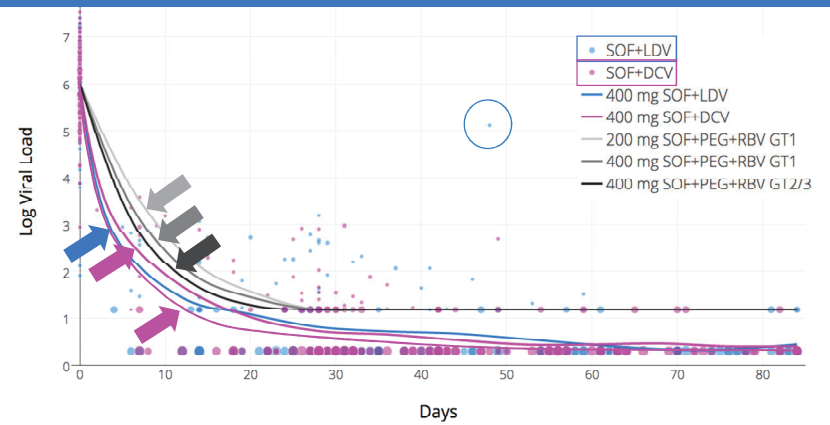
Răspuns Viral REDEMPTION-1 vs Publicat



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

11

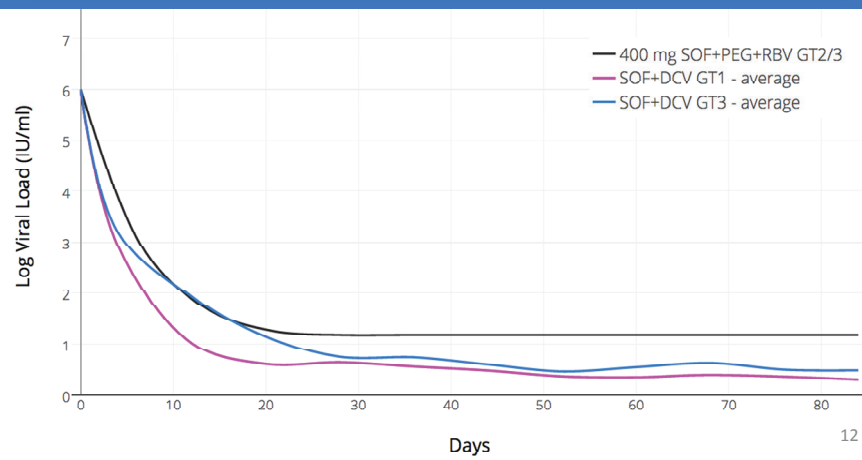
Viral Response REDEMPTION-1 vs Published



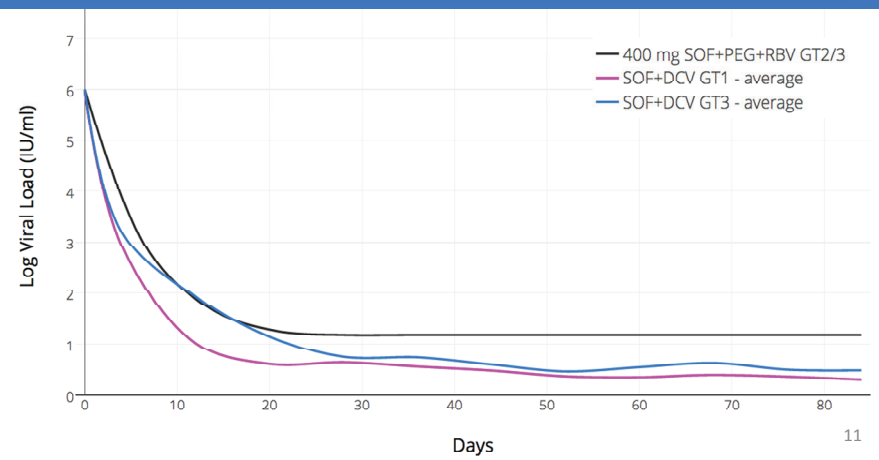
SOF+PEG+RBV kinetics data source: [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(13\)70033-1/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(13)70033-1/fulltext)

10

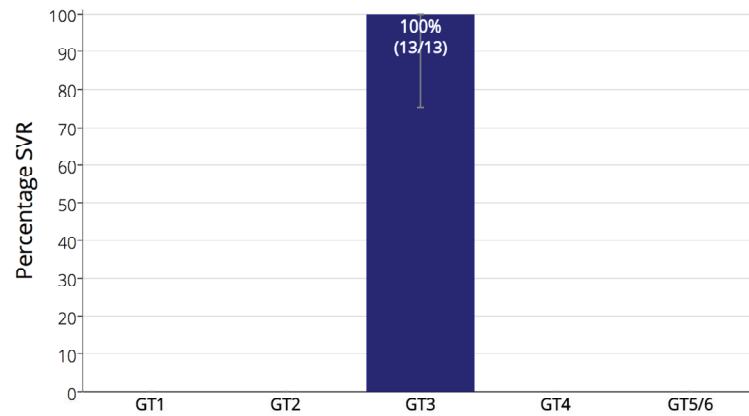
SOF+DCV Kinetics GT1 vs GT3



SOF+DCV Kinetics GT1 vs GT3



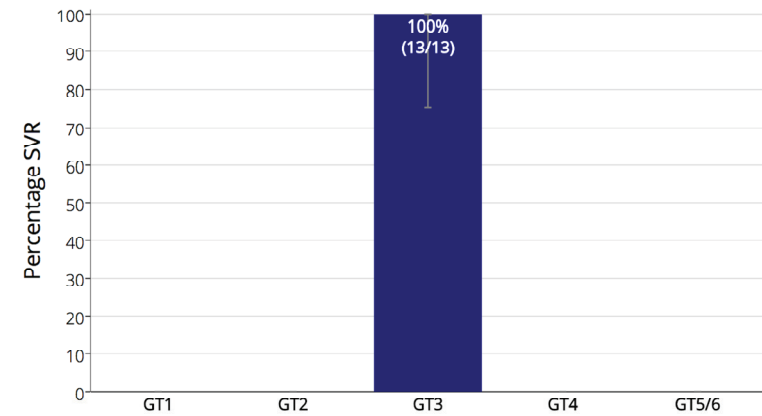
SOF+LDV+RBV pentru GT3? (Ed Gane 2015¹)



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

13

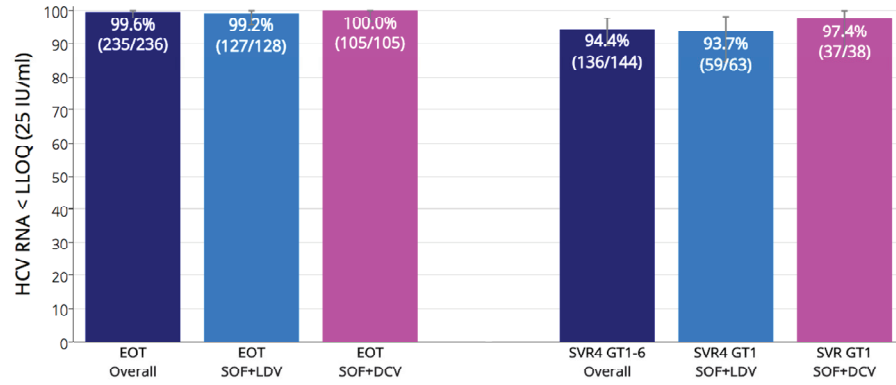
SOF+LDV+RBV for GT3? (Ed Gane 2015¹)



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

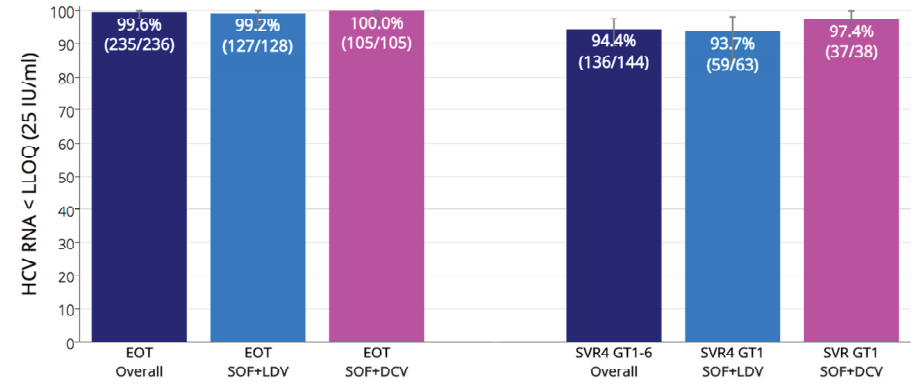
12

REDEMPTION-1 HCV RNA < LLOQ la EOT și SVR4



14

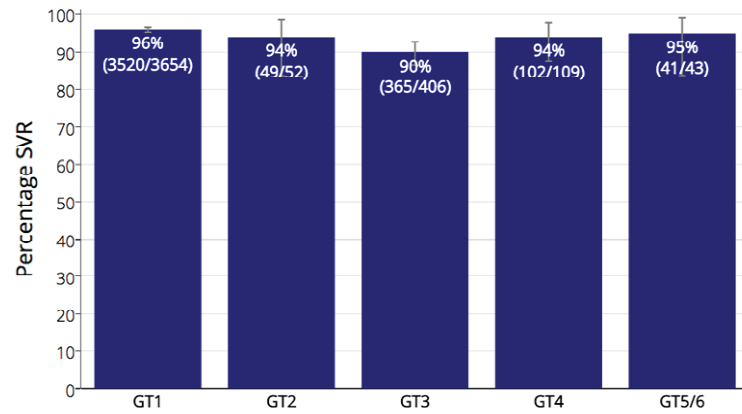
REDEMPTION-1 HCV RNA < LLOQ at EOT and SVR4



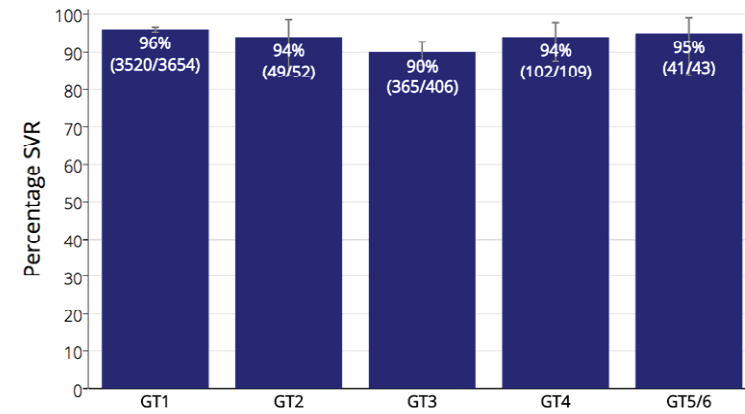
13

Rezultate publicate SVR12, SOF+LDV și SOF+DCV

Published SVR12 Results SOF+LDV and SOF+DCV

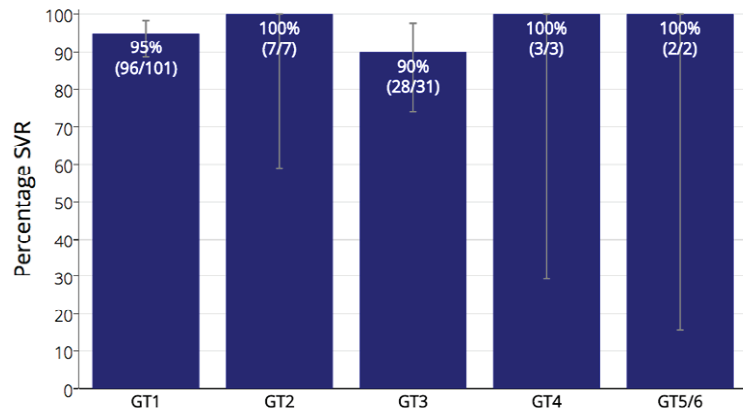


15



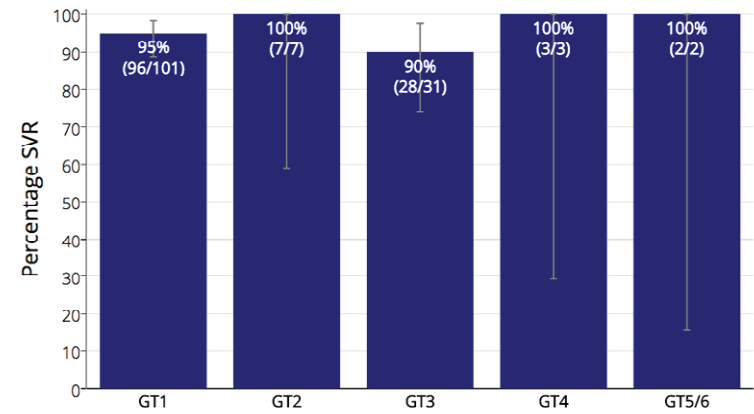
14

REDEMPTION-1 rezultate de ansamblu SVR4 pentru generice



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

REDEMPTION-1 Overall SVR4 Results For Generics



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

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

17

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

16

Rezumat

- În cadrul acestei analize intermediare, tratamentul cu DAAa generice importate în mod legal au dus la rate ridicate SVR
- Aceste rate SVR sunt similare celor văzute în studiile de fază 3 ale tratamentelor de marcă
- Tratamentul de masă la nivel mondial cu DAAs generice este o alternativă fezabilă când prețurile ridicate împiedică accesul la tratamentul de marcă

18

Summary

- In this interim analysis, treatment with legally imported generic DAAs led to high SVR rates
- These SVR rates are similar to those seen in the Phase 3 trials of branded treatments
- Mass global treatment with generic DAAs is a feasible alternative where high prices prevent access to branded treatment

17

Concluzii

- Tratamentul generic pentru hepatita C este disponibil acum la un preț de 1000\$ și funcționează conform așteptărilor
- Având în vedere prețurile curente ale API și costurile de producție de 200\$/pacient, tratamentul cu SOV + DCV este posibil, nu în viitor, ci chiar acum¹
- Fără tratament, viitorul pentru pacienții infectați cu HCV arată astfel...

1. [Hill A. Minimum Costs for Producing Hepatitis C Direct-Acting Antivirals. Clin Inf Dis. 2014](#)

Conclusions

- Generic cure for Hepatitis C is available now for \$1000 and works as expected
- Given current API pricing and production costs \$200/patient treatment with SOV+DCV is possible, not in the future, but right now¹
- Without treatment the future for millions of patients infected with HCV looks like this...

1. [Hill A. Minimum Costs for Producing Hepatitis C Direct-Acting Antivirals. Clin Inf Dis. 2014](#)



~~fix~~ HepC

~~fix~~ HepC

Mai multe informații

- <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>

More Information

- <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>

Mai multe informații (suplimentar față de prezentarea dr. Freeman)

Următoarele informații nu reprezintă consiliere juridică. S-ar putea însă să vă fie utile în a aprecia legalitatea cu privire la importul medicației pentru hepatita C.

Medicație română Regulamentele de import (Romanian Medication Import Regulations)

La sosirea coletului în țară, destinatarul trebuie să furnizeze firmei de curierat rapid, următoarele documente:

1. Fotocopia unui document de identitate valid;
2. O declarație scrisă și semnată de către destinatar în care trebuie specificat conținutul pachetului, utilitatea produselor, marca, cantitatea, prețul unitar, valoarea totală;
3. Dovada plății la expeditor. În cazul în care plata a fost făcută printr-un tert, acesta din urmă trebuie să furnizeze destinatarului dovada plății către expeditor. În cazul în care suma plătită de către tert nu corespunde cu valoarea din factura, destinatarul trebuie să declare scris că suma aferentă produselor importate este inclusă în dovada de plată furnizată de către tert.
4. Reteta medicală standard, scrisă în limba română, semnată și stampilată de către medicul de familie sau specialist.

Taxe aferente importului:

- 9% TVA din valoarea coletului
- 2.5% taxa comision

Plata taxelor poate fi prin transfer bancar în contul ce va fi indicat de către firma de curierat sau în numerar în momentul livrării coletului.

Sursa : <http://fixhepc.com/getting-treated/how-to-do-it/worldwide-import-regulations.html#ROMANIA>

More information (in addition to dr. Freeman's presentation)

What follows is not legal advice. You may however find it useful in making an assessment about the legality of importing hepatitis C medication.

Medicație română Regulamentele de import (Romanian Medication Import Regulations)

La sosirea coletului în țară, destinatarul trebuie să furnizeze firmei de curierat rapid, următoarele documente:

1. Fotocopia unui document de identitate valid;
2. O declarație scrisă și semnată de către destinatar în care trebuie specificat conținutul pachetului, utilitatea produselor, marca, cantitatea, prețul unitar, valoarea totală;
3. Dovada plății la expeditor. În cazul în care plata a fost făcută printr-un tert, acesta din urmă trebuie să furnizeze destinatarului dovada plății către expeditor. În cazul în care suma plătită de către tert nu corespunde cu valoarea din factura, destinatarul trebuie să declare scris că suma aferentă produselor importate este inclusă în dovada de plată furnizată de către tert.
4. Reteta medicală standard, scrisă în limba română, semnată și stampilată de către medicul de familie sau specialist.

Taxe aferente importului:

- 9% TVA din valoarea coletului
- 2.5% taxa comision

Plata taxelor poate fi prin transfer bancar în contul ce va fi indicat de către firma de curierat sau în numerar în momentul livrării coletului.

Source : <http://fixhepc.com/getting-treated/how-to-do-it/worldwide-import-regulations.html#ROMANIA>