

Importul terapiilor generice pentru hepatita C – reducerea decalajului dintre preț și acces în țările cu venituri ridicate

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://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32051-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32051-7/fulltext)

Narczyz Ghinea, Wendy Lipworth, Richard Day, Andrew Hill, Gregory J Dore, Mark Danta
Lancet 2017; 389: 1268–72, Published Online, November 7, 2016

La nivel global, estimativ 80-150 milioane oameni sunt infectați cu virusul hepatic C (HCV), cu cea mai mare prevalență în țările cu venituri mici și medii din Africa și Asia. Mortalitatea în cazul bolilor de ficat asociate HCV este estimată a fi de jumătate de milion pe an.^{1,2}

Tratamentul HCV cronic a fost timp de două decenii bazat pe interferon, cu adăugarea de ribavirină,³ interferon pegylat,⁴ iar terapiile inițiale ale antiviralelor cu acțiune directă (DAA) cu inhibitori ai proteazei (telaprevir, boceprevir)^{5,6} au furnizat ulterior îmbunătățiri în trepte ale ratei răspunsului virologic susținut (SVR). În ciuda acestor îmbunătățiri, adoptarea terapiei HCV conținând interferon a rămas scăzută în majoritatea țărilor, numărul de persoane cu hepatită cronică HCV care încep anual⁷ tratamentul variind de la mai puțin de 1% până la un maxim de 5%. Din fericire, în ultimii cinci ani s-a văzut o revoluție în dezvoltarea terapeutică pentru HCV, cu apariția de terapii DAA fără interferon, care perturbă replicarea prin inhibarea proteazei HCV, polimeraza și funcția NS5A.⁸ Regimuri terapeutice simple (regimuri unice cu dozare orală zilnică), foarte tolerabile, de scurtă durată (8-24 săptămâni) cu eficacitate extrem de mare (rate de vindecare >95%) au fost dezvoltate și înregistrate la nivel internațional. Folosite în diferite combinații, în funcție de genotipurile HCV și expunerea la tratamente anterioare, acestea includ: sofosbuvir și ledipasvir;⁹⁻¹¹ paritaprevir, ritonavir, ombitasvir și dasabavir cu sau

Importation of generic hepatitis C therapies: bridging the gap between price and access in high-income countries

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://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32051-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32051-7/fulltext)

Narczyz Ghinea, Wendy Lipworth, Richard Day, Andrew Hill, Gregory J Dore, Mark Danta
Lancet 2017; 389: 1268–72, Published Online, November 7, 2016

An estimated 80–150 million people are infected with hepatitis C virus (HCV) worldwide, with the highest prevalence in low-income and medium-income countries of Africa and Asia. HCV-related liver disease mortality is estimated to be half a million per annum.^{1,2}

Chronic HCV treatment was interferon based for two decades, with the addition of ribavirin,³ pegylated-interferon,⁴ and initial protease inhibitor direct acting antiviral (DAA) therapies (telaprevir, boceprevir)^{5,6} subsequently providing stepwise improvements in the rate of sustained virological response (SVR). Despite these improvements, interferon-containing HCV therapy uptake remained low in most countries, ranging from less than 1% to a maximum of 5% of people with chronic HCV starting therapy each year.⁷ Fortunately, the past 5 years have seen a revolution in HCV therapeutic development, with the advent of interferon-free DAA therapies, which disrupt replication through inhibition of HCV protease, polymerase, and NS5A function.⁸ Simple (single daily dosing oral regimens), highly tolerable, short-duration (8–24 weeks) regimens with extremely high efficacy (cure rates >95%) have been developed and registered internationally. Used in various combinations depending on HCV genotypes and previous treatment exposure, these include: sofosbuvir and ledipasvir,⁹⁻¹¹ paritaprevir, ritonavir, ombitasvir, and dasabavir with or without ribavirin;¹²⁻¹⁴ sofosbuvir and daclatasvir;^{15,16} elbasvir and grazoprevir;^{17,18} and sofosbuvir and

fără ribavirină;¹²⁻¹⁴ sofosbuvir și daclatasvir;^{15,16} elbasvir și grazoprevir;^{17,18} și sofosbuvir și velpatasvir.

Există dovezi clare că leacul pentru HCV afectează riscul bolilor hepatice asociate HCV și hepatocarcinomul.¹⁹ Tratamentul timpuriu ar putea avea un beneficiu mai mare. Mai mult, ca urmare a eficacității și toleranței ridicate și ușurința livrării acestor medicamente, tratamentul HCV ca prevenție este explorată în unele țări, în special tratamentul populațiilor cu o prevalență ridicată, cum ar fi persoanele care injectează droguri și populațiile încarcerate.²⁰ Implementarea pe scară largă a acestor regimuri terapeutice are potențialul de a afecta în mod dramatic povara bolilor asociate HCV la nivel global. Într-adevăr, noile tratamente HCV au fost considerate ca fiind atât de important încât unele (sofosbuvir, daclatasvir) au fost adăugate de OMS la lista de medicamente esențiale din 2015 alături de un număr de combinații ale lor.²¹

Prețurile ridicate ale medicamentelor pentru regimurile DAA fără interferon (până la 93000\$ US pentru un tratament de 12 săptămâni) a limitat implementarea la scară largă în marea majoritate a situațiilor, cu restricții generale introduse în funcție de starea bolii hepatice pentru a reduce impactul bugetar.²² Alte restricții, incluzând pe cele bazate pe consumul continuu de droguri și alcool, au limitat și mai mult accesul în multe cazuri, mai ales în SUA.²² Chiar și în țările cu venituri ridicate, există o diversitate considerabilă în ceea ce privește accesarea și prețul noilor terapii pentru HCV.

În Marea Britanie, cheltuielile pentru tratamentul VHC au crescut de aproape cinci ori între 2014 și 2015, la 190 milioane £. Estimările sugerează că ar costa mai mult de 4 miliarde de £ pentru a trata cele estimativ 214.000 de persoane cu HCV cronică din Marea Britanie, la un cost de 20.000 £, așa că accesul a fost limitat la cei cu o stare avansată a bolii hepatice.²³ Guvernul australian a alocat 1 miliard de dolari australieni (AUD) la Schema de Beneficii Farmaceutice pentru a finanța terapiile DAA pentru HCV, pentru următorii 5 ani, fără restricții bazate pe stadiul bolii hepatice. Acesta este un contract de stabilire a prețurilor pe bază de volum, încheiat între guvern și companiile farmaceutice.²⁴ Deși detaliile nu sunt publice, se înțelege că acest contract este menit să ofere tratament pentru aproximativ 60.000 de persoane. Totuși, există instituit și un mecanism de partajare a riscului, astfel încât dacă sunt tratați mai mulți indivizi atunci costul va fi suportat de către companiile farmaceutice și nu de către guvern, ceea ce ar însemna scăderea costului per tratament. În primele cinci luni ale programului

velpatasvir.

There is clear evidence that HCV cure affects the risk of HCV-related liver disease and hepatocellular carcinoma.¹⁹ Early treatment might have greater benefit. Furthermore, as a result of the high efficacy and tolerance, and ease of delivery of these drugs, HCV treatment as prevention is being explored in some countries, particularly treatment of high-prevalence populations, such as people who inject drugs and incarcerated populations.²⁰ The broad implementation of these therapeutic regimens has the potential to dramatically affect the burden of HCV-related disease globally. Indeed, new HCV treatments have been deemed so important that some (sofosbuvir, daclatasvir) were added to the 2015 WHO Essential Medicines List along with a number of their combinations.²¹

High drug pricing for interferon-free DAA regimens (up to US\$93000 per 12 week course) has limited broad implementation in the vast majority of settings, with restrictions based on liver disease stage generally introduced to reduce budget impact.²² Other restrictions, including those based on ongoing drug and alcohol use, have further limited access in many settings, particularly within the USA.²² Even in high-income countries, there is considerable diversity in access to and pricing of new HCV therapies.

In the UK, spending on HCV treatment increased almost five-fold between 2014 and 2015, to £190 million. Estimates suggest that it would cost more than £4 billion to treat the estimated 214000 people with chronic HCV in the UK at a cost of £20000, so access has generally been restricted to those with advanced liver disease.²³ The Australian Government has allocated AUS\$1 billion to the Pharmaceutical Benefits Scheme to fund HCV DAA therapies for the next 5 years, with no restrictions based on liver disease stage. This is a volume-based pricing deal between the government and pharmaceutical companies.²⁴ Although details are not publicly available, it is understood that this deal is expected to provide treatment for approximately 60000 individuals. However, there is also a risk-sharing arrangement in place, so that if more individuals are treated then the cost would be borne by the pharmaceutical companies rather than the by government, which would mean that the cost-per-treatment would fall. In the initial 5 months of the DAA programme (March–July, 2016), an

DAA (martie-iulie 2016), aproximativ 26360 de pacienti au început terapia, cu posibilitatea ca 40.000 să fie tratați în 2016, reprezentând 17% din totalul populației cu infecție cronică HCV din Australia.²⁵

Pacienții care trăiesc în țări care nu dispun de sisteme de finanțare guvernamentale universale, sau care nu corespund criteriilor specifice de subvenționare, trebuie să aștepte până când aceste medicamente sunt finanțate de către asiguratorii lor publici sau privați, sau să găsească alte modalități de a accesa medicamentele, cum ar fi prin studii clinice, sisteme de acces din industrie, sau strângerea personală de fonduri. Toate aceste mijloace de a accesa medicamentele sunt, însă, adhoc și mulți pacienți le ratează. Acest lucru afectează nu numai persoanele în cauză, ci totodată limitează în mare măsură efectul noilor terapii HCV asupra sănătății publice.²⁶

În unele țări cu venituri mai mici, au fost emise licențe voluntare, care permit versiunilor generice ale medicamentelor brevetate să fie fabricate, oferind un acces mai mare la noile medicamente HCV. În India¹¹, companiile de generice au semnat licențe voluntare cu Gilead pentru sofosbuvir și ledipasvir plus sofosbuvir, și li se permite să furnizeze aceste medicamente către mai mult de 100 de țări cu venituri mici și medii.²⁸ Cu toate acestea, acest acord interzice în mod explicit furnizarea către mai multe țări cu venituri medii și ridicate. Discrepanța care rezultă între prețurile din țările cu venituri ridicate și cele din țările cu venituri mai mici poate fi folosită de către pacienții din țările mai bogate. Pacienții pot, de exemplu, să călătorească în țările în care medicamentele sunt mai puțin costisitoare (așa-numitul turism medical). Alternativ, ei pot importa versiunile mai puțin costisitoare ale medicamentelor de care au nevoie. Australia, de exemplu, are o legislație care permite persoanelor fizice să importe pe propriul lor risc medicamente fără licență, pentru [tratament de] 12 săptămâni. Deși sunt necesare o rețetă și un consimțământ, pentru cele mai multe clase de medicamente nu este necesară o supraveghere de reglementare suplimentară. Foarte important pentru pacienții cu HCV, o aprovizionare cu medicamente pentru un tratament de 12 săptămâni este în general suficientă pentru tratamentul HCV.

Înainte de începerea programului de tratament pentru HCV finanțat de către guvernul australian în Martie 2016, estimativ 1400 de pacienți australieni au primit tratament cu ajutorul FixHepC, a platformă web pentru importarea terapiilor HCV.²⁸ Prin importul și combinarea ingredientelor farmaceutice active

estimated 26360 patients initiated therapy, with possibly 40000 to be treated in 2016, representing 17% of the total population with chronic HCV infection in Australia.²⁵

Patients who live in countries that do not have universal government funding schemes, or who do not fit specific criteria for subsidisation, must wait until these medicines are funded by their public or private insurers, or find other ways to access medicines such as through clinical trials, industry access schemes, or personal fundraising. All these means of accessing medicines are, however, adhoc and many patients miss out. This not only affects the individuals concerned, but also greatly limits the public health effect of new HCV therapies.²⁶

In some lower-income countries, voluntary licenses have been issued, which allow generic versions of patented medicines to be manufactured, providing greater access to new HCV medicines. In India, 11 generic companies signed voluntary licenses with Gilead for sofosbuvir and ledipasvir plus sofosbuvir, and are permitted to supply these medicines to more than 100 low-income and middle-income countries.²⁸ However, this agreement explicitly prohibits supply to several middle-income and high-income countries. The resulting discrepancy between prices in high-income countries and those in lower-income countries can be taken advantage of by patients in wealthier countries. Patients may, for example, travel to countries where medicines are less expensive (so-called medical tourism). Alternatively, they can import less expensive versions of the medicines that they need. Australia, for example, has legislation permitting individuals to import up to 12 weeks of unlicensed medicines at their own risk.

While a prescription and consent are needed, no further regulatory oversight is required for most classes of medicines. Importantly for patients with HCV, a 12 week supply of medicines is generally sufficient for HCV treatment.

Before the commencement of the HCV treatment programme funded by the Australian Government in March, 2016, an estimated 1400 Australian patients received treatment with the assistance of FixHepC, a web-based platform for the importation of HCV therapies.²⁸ Through importation and compounding of

(API-uri) pentru sofosbuvir, ledipasvir și daclatasvir din India, pacienții au putut accesa o serie de 12 săptămâni de terapie pentru 1500-2000 \$AUD -o fracțiune din prețul de piață al acestor tratamente. Mai recent FixHepC procură aceste medicamente de la companii de generice din India și Bangladesh.

Schemele de import au fost susținute de organisme profesionale, cum ar fi Societatea Australasia pentru HIV, Medicamente pentru Hepatite Virale și Sănătate Sexuală (ASHM).²⁹ ASHM a publicat o declarație de poziție, în octombrie 2015, care a subliniat sprijinul lor pentru tratamentele noi, făcând recomandări cu privire la antiviralele specifice precum și metodele prin care acestea pot fi achiziționate-inclusiv achiziționarea acestor medicamente din străinătate sau pe internet. Suplimentar față de atractivitatea evidentă pentru persoanele cu HCV, schemele de import pot avea un rol indirect în asigurarea de reduceri mai mari în cadrul unor programe de tratament HCV finanțate de guvern și mării contribuabili.

Se pune astfel întrebarea, de ce schemele de import cu caracter personal de mare amploare nu sunt aplicate pe o scară mai largă? În timp ce importul în sine este în general legal, în unele situații există reglementări care împiedică importul sau eliberarea rețetei pentru medicamente de import mai ieftine. SUA, la fel ca Australia, permite importul personal, dar exclude în mod oficial importul de medicamente din străinătate, care sunt mai ieftine decât cele care sunt disponibile local.³⁰ În unele țări, deși importul personal este permis, pot exista limitări cu privire la ce medicamente pot medicii elibera rețetă. De exemplu, în Europa, prescrierea de medicamente fără indicație aprobată („off-label”) sau fără licență pe baza economisirii costurilor este ilegală, iar Consiliul General Medical din Marea Britanie susține această poziție.³¹ Cât de bine este, sau poate fi, controlat acest lucru este o altă problemă. Site-ul FixHepC oferă acces la terapia DAA pacienților din Marea Britanie, depășind această barieră prin oferirea pacienților a unei consultări on-line cu un medic australian, care oferă rețete din Australia.

În timp ce siguranța este, fără îndoială, un motiv major pentru care mulți sunt rezervați față de importul personal de medicamente, este de asemenea probabil că factorii economici și presiunile politice joacă un rol important. De exemplu, atunci când Tailanda a emis o licență obligatorie pentru unele medicamente pentru cancer, SUA au răspuns prin declasarea statusului ei de tranzacționare.³²

the active pharmaceutical ingredients (APIs) for sofosbuvir, ledipasvir, and daclatasvir from India, patients were able to access a course of 12 weeks of therapy for AUS\$1500–2000—a fraction of the market price for these treatments. More recently FixHepC has sourced these medicines from generic companies in India and Bangladesh.

Importation schemes were supported by professional bodies such as Australasian Society of HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine (ASHM).²⁹ The ASHM released a position statement in October, 2015, which outlined their support for the new treatments, making recommendations about specific antivirals and the methods by which they may be procured—including purchase of these medicines from overseas or over the internet. In addition to having obvious appeal to people with HCV, importation schemes can have an indirect role in securing greater discounts within government and large payer-funded HCV treatment programmes.

This raises the question, why are large-scale personal importation schemes not more widely implemented? While importation per se is generally legal, in some settings there are regulations that preclude the importation or prescribing of cheaper imported medicines. The USA, like Australia, permits personal importation, but officially excludes importation of medicines from overseas that are cheaper than those that are available locally.³⁰ In some countries, while personal importation may be permitted, there can be limits regarding what medicines physicians can prescribe. For example, in Europe, prescribing off-label or unlicensed medicines on the basis of cost-saving alone is illegal, and the UK’s General Medical Council supports this position.³¹ How well this is, and can be, policed is another matter. The FixHepC website provides access to DAA therapy to patients in the UK, overcoming this barrier by providing patients an online consultation with an Australian doctor, who provides prescriptions from Australia.

While safety is no doubt a major reason why many hold reservations about personal importations of medicines, it is also likely that economic factors and political pressure play a part. For example, when Thailand issued a compulsory licence for some cancer drugs, the USA responded by downgrading their trading status.³² When France used its “Temporary Recommendations for Use”

Atunci când Franța a folosit regulamentul său de „Recomandări Temporare pentru Utilizare” pentru a sprijini utilizarea fără indicație aprobată a Avastin pentru degenerescența maculară legată de vârstă, la o fracțiune din prețul înregistrat al alternativei, a avut de confruntat o opoziție acerbă din partea lobby-ului farmaceutic european.³³ Cu toate că aceste cazuri nu sunt exemple de import cu caracter personal, ele arată că, chiar și guvernele care doresc să ofere cetățenilor lor acces la medicamente accesibile, în fondul comercial se pot confrunta cu provocări rigide din industrie sau de la guvernele străine.

Există de asemenea bariere pentru formele organizate de import cu caracter personal, cum ar fi FixHepC. De exemplu, în Australia, se pare că există complexități juridice, politice și operaționale nerezolvate atunci când vine vorba de forme de import pe scară largă, în care medicii, exportatorii, prescriptorii și farmaciștii coluzionează pentru a trata pacienții cu versiunile mai ieftine, nelicențiate ale unui medicament. Acest lucru este, fără îndoială, în parte cauzat de preocupările legitime cu privire la puritatea API-urilor, precum și faptul că nu există nici o garanție că procesul de fabricație respectă standardele naționale. Într-adevăr, Administrația Australiană pentru Produse Terapeutice a ordonat recent site-ului FixHepC să înceteze publicitatea medicamentelor care se eliberează numai pe bază de rețetă, și ca răspuns, operațiunile sale s-au mutat ulterior în Myanmar.³⁴ Acest ordin a fost, cu toate acestea, datat în mai 2016, după ce Australia a avut început deja subvenționarea medicamentelor HCV pentru publicul larg, și, prin urmare, ar fi avut un efect redus asupra accesului.

În ciuda rezervelor pe care multe țări par să le aibă cu privire la sistemele de import cu caracter personal, experiența australiană sugerează că, dacă este bine făcut, importul organizat de medicamente HCV fără licență nu expune pacienții la riscuri inutile și asigură accesul la terapii eficiente. În recentul studiu clinic australian REDEMPTION (n = 412), cu ajutorul terapiei DAA HCV accesată prin site-ul FixHepC, rezultatele au fost echivalente cu cele care folosesc tratamentele de marcă.³⁵ Calitatea API a fost evaluată prin cromatografie în fază lichidă, rezonanță magnetică nucleară și spectroscopie de masă. Rezultatul interimar SVR 12 pentru genotipul 1 al HCV a fost de 95% cu sofosbuvir și ledipasvir importate sau cu sofosbuvir și daclatasvir importate. Cohorta a inclus 28% de persoane cu ciroză. Pe toate genotipurile, SVR a fost de 94%, indicând rate de epurare (clearance) echivalente, la o sutime din cost.³⁵

Indiferent dacă din motive juridice, economice și practice, țările aleg sau nu

regulation to support the off-label use of Avastin for aged-related macular degeneration at a fraction of the price of the registered alternative, they faced stiff opposition from the European pharmaceutical lobby.³³ Although these cases are not examples of personal importation, they show that even governments aiming to provide access to affordable medicines for their citizens in goodwill can face stiff challenges from industry or foreign governments.

There are also barriers to organised forms of personal importation, such as FixHepC. For example, in Australia there seems to be unresolved legal, political, and operational complexities when it comes to large-scale forms of importation, in which physicians, exporters, prescribers, and compounding pharmacists collude to treat patients with cheaper, unlicensed versions of a medicine. This is no doubt, partly because of legitimate concerns about the purity of APIs, and the fact there is no guarantee that the manufacturing process meets national standards. Indeed, Australia's Therapeutics Goods Administration recently ordered the FixHepC website to cease advertising prescription-only medicines, and in response its operations have subsequently moved to Myanmar.³⁴ This order was, however, dated to May, 2016, after Australia had already started subsidising HCV medicines for the general public, and therefore would have had little effect on access.

Despite the reservations that many countries seem to have about personal importation schemes, the Australian experience suggests that, if done well, organised importation of unlicensed HCV medicines do not expose patients to unnecessary risks and provides access to effective therapies. In the recent Australian REDEMPTION study (n=412) using DAA HCV therapy accessed through the FixHepC website, outcomes were equivalent to those using branded treatments.³⁵ The quality of APIs was assessed with liquid chromatography, nuclear magnetic resonance, and mass spectroscopy. The interim week 12 SVR for genotype 1 HCV was 95% with imported sofosbuvir and ledipasvir or imported sofosbuvir and daclatasvir. The cohort included 28% of individuals with cirrhosis. Across all genotypes the SVR was 94%, showing equivalent clearance rates at one-hundredth the cost.³⁵

Whether or not countries choose to support personal importation schemes

să sprijine sistemele de import cu caracter personal, este cert că există cerere pentru astfel de sisteme, iar această cerere nu este specifică doar pentru terapia VHC. Un astfel de caz este website-ul I Want PreEP Now, care oferă recomandări și îndrumări pentru rezidenții din Marea Britanie cu privire la cum și de unde se pot cumpăra versiunile generice ale medicamentelor nesubvenționate pentru profilaxia pre-expunere pentru HIV. Întrucât medicamentul cu numele de marcă este disponibil prin intermediul clinicilor private la un cost de 400 £ pentru 30 de pastile, produsele generice sunt disponibile prin intermediul website-ului, la o zecime din preț. Iar în statul american Maine, legile adoptate în 2013 au permis rezidenților să achiziționeze online medicamentele mai ieftine online din țări considerate a avea reglementări echivalente sau mai bune de licențiere, până în anul 2015 când această lege de stat a fost răsturnată, deoarece s-a considerat ca ea compromite reglementările federale.³⁶ Această tensiune între ceea ce oamenii par să vrea, și ceea ce țările sunt dispuse să susțină, sugerează că trebuie să existe puternice argumente morale și socio-politice, atât pentru cât și împotriva importului personal.

Împotriva unor astfel de sisteme, se poate argumenta că pacienții din țările cu venituri mari nu ar trebui să aibă acces la medicamente mai ieftine disponibile în țările cu venituri mici, deoarece diferențele de preț sunt răspunsuri legitime la capacitatea diferitelor piețe de a plăti pentru medicamente. Importul de medicamente din țările cu venituri mici ar putea compromite schemele de reducere a prețului, acordate acestor țări în cazul în care practica devine prea răspândită. Acest lucru ar putea însemna că pacienții cei mai vulnerabili vor suferi deoarece companiile farmaceutice vor refuza să reducă prețurile pentru a-și proteja investițiile, sau să contribuie la sisteme, cum ar fi Fondul Comun de Medicamente care urmărește să facă medicamentele mai accesibile în țările cu venituri mici și medii (de exemplu, Bristol-Myers Squibb a adăugat daclatasvir la acest fond).³⁷ Ar putea fi, de asemenea, argumentat că aceste practici subminează legile privind proprietatea intelectuală și amenință investițiile actuale și viitoare în dezvoltarea de medicamente, care ar avea consecințe negative pe termen lung la nivel mondial.

Pe de altă parte, faptul că medicamentele pot fi vândute în multe părți ale lumii cu reduceri de preț masive (și probabil nu pe pierdere) pune sub semnul întrebării legitimitatea prețurilor practicate în multe țări cu venituri ridicate – de exemplu, în Egipt, sofosbuvir se vinde cu un discount de 99% față de prețul din

for legal, economic, and practical reasons, the fact is that there is demand for such schemes, and this demand is not specific to HCV therapy. A case in point is the I Want PreEP Now website, which provides recommendations and guidance to UK residents about how and where to buy generic versions of unsubsidised medicines for pre-exposure prophylaxis for HIV. Whereas the brand name medicine is available through private clinics at a cost of £400 for 30 pills, generic products are available through the website at a tenth of the price. And in the US state of Maine, laws passed in 2013 permitted residents to purchase cheaper medicines online from countries deemed to have equivalent or greater licensing regulations, until this state law was overturned in 2015 because it was deemed to compromise federal regulation.³⁶ This tension between what people seem to want, and what countries are willing to support, suggests that there must be strong moral and sociopolitical arguments both for and against personal importation.

Against such schemes, it could be argued that patients in high-income countries should not have access to cheaper medicines available in low-income countries because price discrepancies are legitimate responses to the ability of different markets to pay for medicines. Importing of medicines from low-income countries could compromise the discounting schemes provided to these countries if the practice becomes too widespread. This could mean that the most vulnerable patients suffer as pharmaceutical companies refuse to discount prices to protect their investments, or refuse to contribute to schemes such as the Medicines Patent Pool that aims to make medicines more accessible in low-income and middle-income countries (eg, Bristol-Myers Squibb has added daclatasvir to this pool).³⁷ It could also be argued that these practices undermine intellectual property laws and threaten current and future investment in drug development, which would have negative long-term consequences worldwide.

On the other hand, the fact that medicines can be sold at massive discounts in many parts of the world (and presumably not at a loss) calls into question the legitimacy of prices charged in many high-income countries—eg, in Egypt, sofosbuvir sells at a 99% discount to the US price,³⁸ and it has been estimated

SUA, ³⁸ și s-a estimat că tratamentele pentru HCV pot fi fabricate pentru mai puțin de 200\$ US per pacient.³⁹ Deși problema stabilirii prețurilor medicamentelor este complexă, iar prețurile nu pot fi determinate numai pe baza costurilor de fabricație, îngrijorările legate de legitimitatea prețurilor HCV au fost susținute de rezultatele unei anchete recente privind stabilirea prețului pentru Sovaldi în SUA. Raportul Senatului SUA care a rezultat a concluzionat că Gilead a urmărit să fixeze precedente de prețuri ridicate în lansarea timpurie pe piețe și să stabilească un preț de referință ridicat pentru produsele succesoare.⁴⁰ În plus, acesta a constatat că prețul Sovaldi a vizat maximizarea veniturilor bazată mai degrabă pe așteptările privind modul în care plătitorii ar reacționa la preț, decât să fie corelate cu costurile aferente dezvoltării sau randamentul investițiilor. Procurorul General din Massachusetts a amenințat că va lua măsuri legale împotriva Gilead pentru stabilirea prețului medicamentelor sale, susținând că aceasta „poate constitui o practică comercială neloială”.⁴¹ În acest sens, este de remarcat faptul că între 2013 și 2015, veniturile din vânzări ale Gilead pentru Solvaldi și Harvoni au fost de peste 31 miliarde US \$, numai în 2015 vânzările pentru aceste produse fiind de 19 miliarde \$.^{42,43}

Este important să se țină cont de faptul că practica de import cu caracter personal este acționată de același imperativ care permite companiilor să perceapă prețuri ridicate pentru medicamente salvatoare de vieți - SPERANȚA. Când speranța dispare deoarece vindecarea este prea scumpă, nimeni nu-i poate blama pe pacienții care caută alte căi de a avea acces la tratamente. Deși nu este o soluție ideală, iar guvernele nu au opțiuni disponibile pentru ei,²⁷ cazul HCV arată că, în anumite condiții, importul personal poate funcționa ca o măsură de stop-decalaj până la găsirea unor soluții mai bune și pe termen lung. De asemenea, trebuie să ținem cont de faptul că problema este una de nivel mondial - deși importul personal poate oferi speranță oamenilor din țările relativ bogate, accesul universal nu va fi realizat în acest fel. În timp ce costul de producție al DAA-urilor este în scădere rapidă, ridicând perspectiva că mai mulți oameni care au nevoie de aceste tratamente vor putea să le acceseze,⁴⁴ sunt multe alte forțe comerciale în joc, ceea ce înseamnă că prețurile nu vor scădea neapărat în funcție de logicile standard ale pieței.

Importul generic de medicamente HCV evidențiază astfel probleme de cost ale medicamentelor, de reglementare și acces atât în țările cu venituri ridicate cât și în cele cu venituri mici. Ceea ce este necesar în această situație, în care

that HCV treatments could be manufactured for less than US\$200 per patient.³⁹ Although the issue of drug pricing is complex, and prices cannot be determined solely on the basis of manufacturing costs, concerns about the legitimacy of HCV drug prices have been buttressed by the results of a recent investigation of Sovaldi's pricing in the USA. The resulting US Senate Report concluded that Gilead aimed to set high pricing precedents in early launch markets and to set a high baseline price for successor products.⁴⁰ Additionally, it found that the price of Sovaldi was aimed at maximizing revenue based on expectations of how payers would react to the price, rather than being connected to underlying costs of development, or investment returns. The Attorney-General of Massachusetts has threatened to take legal action against Gilead for the pricing of its medicines, arguing that it “may constitute an unfair trade practice”.⁴¹ In this regard it is worth noting that between 2013 and 2015, Gilead's sales revenue for Solvaldi and Harvoni was more than US\$31 billion, with \$19 billion of these products sold in 2015 alone.^{42,43}

It is important to keep in mind that the practice of personal importation is driven by the very same imperative that allows companies to charge high prices for life-saving medicines—hope. When hope fades because the cure is too expensive, no one can blame patients for seeking other avenues to access treatments. While it is not an ideal solution, and governments do have options available to them,²⁷ the case of HCV shows that under certain circumstances, personal importation can work as a stop-gap measure until better and longer-term solutions are found. We also need to keep in mind that the problem is a global one—although personal importation can provide hope to people in relatively wealthy countries, universal access will not be achieved in this way. While the cost of manufacturing DAAs is rapidly decreasing, raising the prospect that more people who need these treatments will be able to access them,⁴⁴ there are many other commercial forces at play, which mean that prices will not necessarily fall according to standard market logics.

The generic importation of HCV medication thus highlights the problems of drug cost, regulation, and access in both high-income and low-income countries. What is needed in this situation, where values conflict on so many

valorile intră în conflict pe atât de multe niveluri, este o mai mare claritate cu privire la pragul de la care bunăstarea pacienților și a sănătății sociale ar trebui să depășească interesele corporatiste. Pentru a obține această claritate, avem nevoie de o mult mai mare transparență cu privire la de ce costă medicamentele atât cât costă. În cazurile în care unor populații numeroase de pacienți li se refuză accesul la medicamentele care schimbă modul de viață, din cauza prețurilor care nu pot fi justificate, trebuie să avem cadre juridice și mecanisme adecvate care să permită pacienților să acceseze aceste tratamente (pe scară largă, dacă este necesar) din alte regiuni fără teamă de repercusiuni personale sau sociale. Acolo unde legislația în vigoare și regulamentele nu permit accesul acceptabil la tratamente vitale, guvernele au nevoie de voință politică pentru a lua măsuri și schimba legislația. Atunci când există mecanisme înăuntrul cadrelor legale în vigoare pentru a accesa medicamentele, guvernele trebuie să le impulsioneze. Pe scurt, trebuie să înlocuim logica imorală a pieței cu justețe și compasiune rațională.

Contribuitori

NG a conceptualizat și a scris punctul de vedere. WL a participat la conceptualizarea și scrierea punctului de vedere. AH, RD, MD, și GJD au revizuit în mod critic și au contribuit la scrierea punctului de vedere.

Declararea intereselor

NG este un cercetător la un proiect finanțat de Consiliul Național de Sănătate și Cercetare Medicală privind îmbunătățirea finanțării medicamentelor de cost ridicat împotriva cancerului. WL este Investigator-șef la un proiect finanțat de Consiliul Național de Sănătate și Cercetare Medicală privind îmbunătățirea finanțării medicamentelor de cost ridicat împotriva cancerului. RD este un investigator asistent la un proiect finanțat de Consiliul Național de Sănătate și Cercetare Medicală privind îmbunătățirea finanțării medicamentelor de cost ridicat împotriva cancerului. GJD este un consultant / consilier și a primit granturi de cercetare de la Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck, Janssen, și Roche; comisioane personale de la Gilead, Abbvie, Merck, Bristol-Myers Squibb, și Roche; și sprijin pentru călătorii de la Abbvie, Merck, Bristol-Myers Squibb, și Roche. AH a primit comisioane personale din Gilead și Jansen. MD a primit sprijin pentru prelegeri și burse de călătorie de la Abbvie, Bristol-Myers Squibb, și MSD.

Recunoașteri

Această lucrare a fost susținută prin finanțarea printr-un grant de la Consiliul Național de Sănătate și Cercetare Medicală. Organismul de finanțare nu a avut nici un rol în scriere sau decizia de a transmite spre publicare.

Referințe

levels, is greater clarity about the threshold at which the wellbeing of patients and societal health should outweigh corporate interests. To achieve this clarity, we need far greater transparency around why medicines cost the amount that they do. In cases where large populations of patients are denied access to life-changing medicines because of prices that cannot be justified, we need to have legal frameworks and mechanisms in place that allow patients to access these treatments (on a large scale if necessary) from elsewhere without fear of personal or societal repercussions. Where current legislation and regulation does not permit affordable access to life-saving treatments, governments need the political will to take action and change legislation. When mechanisms exist within current legal frameworks for accessing medicines, governments need to leverage them. In short, we need to replace amoral market-logic with fair-mindedness and compassionate rationality.

Contributors

NG conceptualised and wrote the Viewpoint. WL participated in the conceptualisation and writing of the Viewpoint. AH, RD, MD, and GJD critically reviewed and contributed to writing the Viewpoint.

Declaration of interests

NG is a researcher on a National Health and Medical Research Council funded project relating to improving funding of high cost cancer medicines. WL is Chief Investigator on a National Health and Medical Research Council funded project relating to improving funding of high cost cancer medicines. RD is an Assistant Investigator on a National Health and Medical Research Council funded project relating to improving funding of high cost cancer medicines. GJD is a consultant/advisor and has received research grants from Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck, Janssen, and Roche; personal fees from Gilead, Abbvie, Merck, Bristol-Myers Squibb, and Roche; and travel support from Abbvie, Merck, Bristol-Myers Squibb, and Roche. AH has received personal fees from Gilead and Jansen. MD has received support for lecturing and travel bursary from AbbVie, Bristol-Myers Squibb, and MSD.

Acknowledgments

This work was supported by funding through a grant from the National Health and Medical Research Council. The funding body had no role in the writing or decision to submit for publication.

References

- 1 WHO. WHO moves to improve access to lifesaving medicines for hepatitis C, drug-resistant TB and cancers. 2015. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/new-essential-medicines-list/en/> (accessed April 18, 2016).
- 2 Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 61 (1 suppl): S45–57.
- 3 McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339:1485–92.
- 4 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–65.
- 5 Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405–16.
- 6 Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.
- 7 Dore GJ, Ward J, Thursz M. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden. *J Viral Hepat* 2014; 21 (suppl 1) : 1–4.
- 8 Asselah T, Marcellin P. New direct-acting antivirals' combination for the treatment of chronic hepatitis C. *Liver Int* 2011; 31 (suppl 1): 68–77.
- 9 Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1483–93.
- 10 Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1889–98.
- 11 Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1879–88.
- 12 Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1973–82.
- 13 Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1594–603.
- 14 Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014; 370: 1983–92.
- 15 Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: a randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology* 2016; 63: 1430–41.
- 1 WHO. WHO moves to improve access to lifesaving medicines for hepatitis C, drug-resistant TB and cancers. 2015. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/new-essential-medicines-list/en/> (accessed April 18, 2016).
- 2 Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 61 (1 suppl): S45–57.
- 3 McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339:1485–92.
- 4 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–65.
- 5 Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405–16.
- 6 Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.
- 7 Dore GJ, Ward J, Thursz M. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden. *J Viral Hepat* 2014; 21 (suppl 1) : 1–4.
- 8 Asselah T, Marcellin P. New direct-acting antivirals' combination for the treatment of chronic hepatitis C. *Liver Int* 2011; 31 (suppl 1): 68–77.
- 9 Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1483–93.
- 10 Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1889–98.
- 11 Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1879–88.
- 12 Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1973–82.
- 13 Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1594–603.
- 14 Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014; 370: 1983–92.
- 15 Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: a randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology* 2016; 63: 1430–41.

- 16 Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015; 373: 714–25.
- 17 Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2015; 2: e319–27.
- 18 Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 163: 1–13.
- 19 El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2016; 64 : 130–37.
- 20 Martin NK, Vickerman P, Grebely J, et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology* 2013; 58:1598–609.
- 21 WHO. 19th WHO model list of essential medicines. 2015. http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf (accessed April 18, 2016).
- 22 Barua S, Greenwald R, Grebely J, Dore GJ, Swan T, Taylor LE. Restrictions for medicaid reimbursement of sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2015; 163:215–23.
- 23 NHS England. Thousands more patients to be cured of hepatitis C. 2015. <https://www.england.nhs.uk/2015/06/patients-hep-c/> (accessed April 18, 2016).
- 24 Minister for Health. Turnbull government invests over \$1 billion to cure HEP C. 2015. <https://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/Content/health-mediarel-yr2015-ley154.htm> (accessed April 18, 2016).
- 25 The Kirby Institute. Hepatitis B and C in Australia annual surveillance report supplement. 2016. <http://kirby.unsw.edu.au/surveillance/hepatitis-b-and-c-australia-annual-surveillance-report-supplement-2016-0> (accessed Oct 13, 2016).
- 26 Grebely J, Dore GJ. Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs? *Antiviral Res* 2014; 104: 62–72.
- 27 t’ Hoen EF. Indian hepatitis C drug patent decision shakes public health community. *Lancet* 2016; 387: 2272–73.
- 28 FixHepC. Cure hepatitis C with sofosbuvir ledipasvir daclatasvir. 2015. <http://fixhepc.com/> (accessed April 18, 2016).
- 29 Australian Society of HIV and Hepatitis. Importation of generic HCV drugs. 2015. <http://www.ashm.org.au/HCV/management-hepc/importation-of-generic-hcv-drugs> (accessed
- 16 Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015; 373: 714–25.
- 17 Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2015; 2: e319–27.
- 18 Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 163: 1–13.
- 19 El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2016; 64 : 130–37.
- 20 Martin NK, Vickerman P, Grebely J, et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology* 2013; 58:1598–609.
- 21 WHO. 19th WHO model list of essential medicines. 2015. http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf (accessed April 18, 2016).
- 22 Barua S, Greenwald R, Grebely J, Dore GJ, Swan T, Taylor LE. Restrictions for medicaid reimbursement of sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2015; 163:215–23.
- 23 NHS England. Thousands more patients to be cured of hepatitis C. 2015. <https://www.england.nhs.uk/2015/06/patients-hep-c/> (accessed April 18, 2016).
- 24 Minister for Health. Turnbull government invests over \$1 billion to cure HEP C. 2015. <https://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/Content/health-mediarel-yr2015-ley154.htm> (accessed April 18, 2016).
- 25 The Kirby Institute. Hepatitis B and C in Australia annual surveillance report supplement. 2016. <http://kirby.unsw.edu.au/surveillance/hepatitis-b-and-c-australia-annual-surveillance-report-supplement-2016-0> (accessed Oct 13, 2016).
- 26 Grebely J, Dore GJ. Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs? *Antiviral Res* 2014; 104: 62–72.
- 27 t’ Hoen EF. Indian hepatitis C drug patent decision shakes public health community. *Lancet* 2016; 387: 2272–73.
- 28 FixHepC. Cure hepatitis C with sofosbuvir ledipasvir daclatasvir. 2015. <http://fixhepc.com/> (accessed April 18, 2016).
- 29 Australian Society of HIV and Hepatitis. Importation of generic HCV drugs. 2015. <http://www.ashm.org.au/HCV/management-hepc/importation-of-generic-hcv-drugs> (accessed

April 18, 2016).

30 US Food and Drug Administration. Importation of drugs. 2015. <http://www.fda.gov/ForIndustry/ImportProgram/ucm173751.htm> (accessed April 18, 2016).

31 Dickson N. The GMC's stance on Avastin. *BMJ* 2015; 350: h2043.

32 Hoen E. Access to cancer treatment: a study of medicine pricing issues with recommendations for improving access to cancer medication. 2014. <https://www.ciaonet.org/attachments/27387/uploads> (accessed April 18, 2016).

33 Industry complains to EU over French law pushing cheap eye drug. Reuters, Sept 1, 2015. <http://www.reuters.com/article/pharmaceuticals-france-avastin-idUSL5N1173RD20150901> (accessed Oct 13, 2016).

34 Therapeutic Goods Administration. Warning letter—promotion of prescription-only medicines must cease. 2016. <http://fixhepc.com/images/misc/tga-complaint.pdf> (accessed Sept 14, 2016).

35 Freeman J, Sallie R, Kennedy A, et al. High sustained virological response rates using generic direct acting antiviral treatment for hepatitis C, imported into Australia. International Liver Congress; Barcelona; 2016. Abstract number LB03.

36 Farwell J. Judge overturns Maine law allowing prescription drug imports. Bangor Daily News, Feb 24, 2015. <http://bangordailynews.com/2015/02/24/health/judge-overturns-maine-law-allowing-prescription-drug-imports/> (accessed April 18, 2016).

37 Medicines Patent Pool. MPP licence for daclatasvir (dcv). 2015. <http://www.medicinespatentpool.org/mpp-licence-for-daclatasvir-dcv/> (accessed Sept 14, 2016).

38 Fick M, Hirschler B. Gilead offers Egypt new hepatitis C drug at 99 percent discount. Reuters, March 21, 2014. <http://www.reuters.com/article/us-hepatitis-egypt-gilead-sciences-idUSBREA2K1VF20140321> (accessed April 18, 2016).

39 Hill A, Simmons B, Gotham D, Fortunak J. Rapid reductions in prices for generic sofosbuvir and daclatasvir to treat hepatitis C. *J Virus Erad* 2016; 2:28–31.

40 United States Senate Committee on Finance. Wyden-Grassley Sovaldi investigation finds revenue-driven pricing strategy behind \$84,000 hepatitis drug. 2015. <http://www.finance.senate.gov/ranking-members-news/wyden-grassley-sovaldi-investigation-finds-revenue-driven-pricing-strategy-behind-84-000-hepatitis-drug> (accessed April 18, 2016).

41 Weisman R. AG warns maker on hepatitis drug costs. *Boston Globe*, 2016. <https://www.bostonglobe.com/business/2016/01/27/calls-gilead-lower-price-hepatitis-medicines/CNykZWYSat0LiYY4cUZfRO/story.html> (accessed April 18, 2016)

42 Gilead sciences. Gilead sciences announces fourth quarter and full year 2014 financial results.

April 18, 2016).

30 US Food and Drug Administration. Importation of drugs. 2015. <http://www.fda.gov/ForIndustry/ImportProgram/ucm173751.htm> (accessed April 18, 2016).

31 Dickson N. The GMC's stance on Avastin. *BMJ* 2015; 350: h2043.

32 Hoen E. Access to cancer treatment: a study of medicine pricing issues with recommendations for improving access to cancer medication. 2014. <https://www.ciaonet.org/attachments/27387/uploads> (accessed April 18, 2016).

33 Industry complains to EU over French law pushing cheap eye drug. Reuters, Sept 1, 2015. <http://www.reuters.com/article/pharmaceuticals-france-avastin-idUSL5N1173RD20150901> (accessed Oct 13, 2016).

34 Therapeutic Goods Administration. Warning letter—promotion of prescription-only medicines must cease. 2016. <http://fixhepc.com/images/misc/tga-complaint.pdf> (accessed Sept 14, 2016).

35 Freeman J, Sallie R, Kennedy A, et al. High sustained virological response rates using generic direct acting antiviral treatment for hepatitis C, imported into Australia. International Liver Congress; Barcelona; 2016. Abstract number LB03.

36 Farwell J. Judge overturns Maine law allowing prescription drug imports. Bangor Daily News, Feb 24, 2015. <http://bangordailynews.com/2015/02/24/health/judge-overturns-maine-law-allowing-prescription-drug-imports/> (accessed April 18, 2016).

37 Medicines Patent Pool. MPP licence for daclatasvir (dcv). 2015. <http://www.medicinespatentpool.org/mpp-licence-for-daclatasvir-dcv/> (accessed Sept 14, 2016).

38 Fick M, Hirschler B. Gilead offers Egypt new hepatitis C drug at 99 percent discount. Reuters, March 21, 2014. <http://www.reuters.com/article/us-hepatitis-egypt-gilead-sciences-idUSBREA2K1VF20140321> (accessed April 18, 2016).

39 Hill A, Simmons B, Gotham D, Fortunak J. Rapid reductions in prices for generic sofosbuvir and daclatasvir to treat hepatitis C. *J Virus Erad* 2016; 2:28–31.

40 United States Senate Committee on Finance. Wyden-Grassley Sovaldi investigation finds revenue-driven pricing strategy behind \$84,000 hepatitis drug. 2015. <http://www.finance.senate.gov/ranking-members-news/wyden-grassley-sovaldi-investigation-finds-revenue-driven-pricing-strategy-behind-84-000-hepatitis-drug> (accessed April 18, 2016).

41 Weisman R. AG warns maker on hepatitis drug costs. *Boston Globe*, 2016. <https://www.bostonglobe.com/business/2016/01/27/calls-gilead-lower-price-hepatitis-medicines/CNykZWYSat0LiYY4cUZfRO/story.html> (accessed April 18, 2016)

42 Gilead sciences. Gilead sciences announces fourth quarter and full year 2014 financial results.

2015. <http://phx.corporate-ir.net/External.File?item=UGFyZW50SUQ9MjY4NzU4fENoaWxkSUQ9LTF8VHlwZT0z&t=1> (accessed April 18, 2016).

43 Gilead sciences. Gilead sciences announces fourth quarter and full year 2015 financial results. 2016. <http://phx.corporate-ir.net/External.File?item=UGFyZW50SUQ9MzIxNTg1fENoaWxkSUQ9LTF8VHlwZT0z&t=1&cb=635899653079912085> (accessed April 18, 2016).

44 Gotham D, Barber M, Forunak J, Pozniak A, Hill A. Rapidly falling costs for new hepatitis C direct-acting antivirals (DAAs): potential for universal access. International Aids Conference; Durban; 2016. http://www.natap.org/2016/IAC/IAC_121.htm (accessed Sept 14, 2016)

2015. <http://phx.corporate-ir.net/External.File?item=UGFyZW50SUQ9MjY4NzU4fENoaWxkSUQ9LTF8VHlwZT0z&t=1> (accessed April 18, 2016).

43 Gilead sciences. Gilead sciences announces fourth quarter and full year 2015 financial results. 2016. <http://phx.corporate-ir.net/External.File?item=UGFyZW50SUQ9MzIxNTg1fENoaWxkSUQ9LTF8VHlwZT0z&t=1&cb=635899653079912085> (accessed April 18, 2016).

44 Gotham D, Barber M, Forunak J, Pozniak A, Hill A. Rapidly falling costs for new hepatitis C direct-acting antivirals (DAAs): potential for universal access. International Aids Conference; Durban; 2016. http://www.natap.org/2016/IAC/IAC_121.htm (accessed Sept 14, 2016)