

UN ENFOQUE DE SALUD PÚBLICA PARA LA EPIDEMIA DE HEPATITIS C



Extender el acceso al tratamiento del VHC
a los pacientes desatendidos

DNDi

Drugs for Neglected Diseases *initiative*
Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas



La Estrategia Global para la Hepatitis Viral de la Organización Mundial de la Salud (OMS) apunta a que el 90% de las personas con el virus de la hepatitis C (VHC) sean diagnosticadas y que 80% de ellas reciban tratamiento para el 2030.

Este ambicioso objetivo de salud pública enfrenta numerosos desafíos diferentes. Uno importante será garantizar un amplio acceso a tratamientos antivirales de acción directa (AAD) y así aprovechar su impacto potencial para revertir la epidemia.

En los últimos años, el tratamiento de la hepatitis C evolucionó considerablemente. Con tasas de curación del 90% y superiores, los tratamientos orales seguros y de corta duración conocidos como AAD brindan la posibilidad

de revertir la enfermedad: como la hepatitis C es curable, con tratamientos y diagnósticos tempranos se podrían evitar nuevas infecciones.

Pero hoy existe un círculo vicioso y la epidemia sigue creciendo: con tratamientos en gran medida inasequibles, los programas nacionales de VHC para sensibilizar sobre la enfermedad y reforzar los diagnósticos y el tratamiento se estancaron. Los precios exorbitantes de los fármacos en muchos países alejan

Con tasas de curación del 90% y superiores, los tratamientos orales seguros y de corta duración conocidos como AAD brindan la posibilidad de revertir la enfermedad

el tratamiento del alcance de los más vulnerables, que así corren riesgo de insuficiencia hepática y cáncer.

Para permitir un enfoque de salud pública ante la enfermedad, el tratamiento debe cumplir tres condiciones principales:

- debe ser pangenotípico, o sea que funcione para las seis variedades del VHC;
- debe ser sencillo, para minimizar las cargas a los sistemas de salud y pacientes por igual y permitir la ampliación masiva del tratamiento;
- y debe ser asequible para que las personas afectadas reciban atención sin dificultad, y para que los países inicien y refuercen programas ambiciosos de tratamiento.



DATOS DEL VHC

- **El VHC es un virus transmitido por la sangre.** Si no se trata puede provocar una enfermedad hepática crónica y debilitante, como cirrosis, fibrosis y cáncer, así como otros problemas de salud.
- **Es una epidemia silenciosa,** ya que la gran mayoría de los infectados ignoran su estado y son asintomáticos.
- **La coinfección de VIH/VHC es un problema urgente de salud pública** que puede arriesgar el progreso realizado ante la epidemia de VIH.
- **En particular, los usuarios de drogas inyectables corren el riesgo** de infección doble del VHC y el VIH. Es una población a la que es difícil llegar y, por lo tanto, diagnosticar. Cumplir con el tratamiento puede ser difícil para ellos.
- **Hay seis genotipos (GT) o variedades diferentes de VHC,** y cada región tiene su propia distribución de genotipos. El GT1 es común en EE. UU., GT4 en Egipto y GT6 en el sudeste asiático, por ejemplo. Los fármacos adecuados para el tratamiento del VHC pueden diferir según el genotipo.

Es una epidemia silenciosa, ya que la gran mayoría de los infectados ignoran su estado y son asintomáticos.

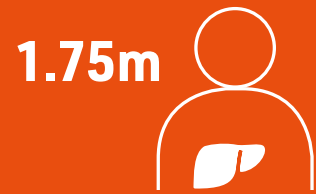
EL VHC EN NÚMEROS^{1,2}



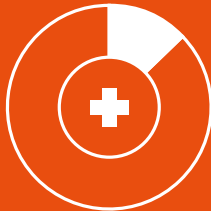
Unos 71 millones de personas viven con hepatitis C en el mundo (2015)



75% vive en países de medianos y bajos ingresos (2017)



Más de 1,75 millones de personas se infectan cada año (2015)



Solo 7% han tenido acceso al tratamiento (2016)



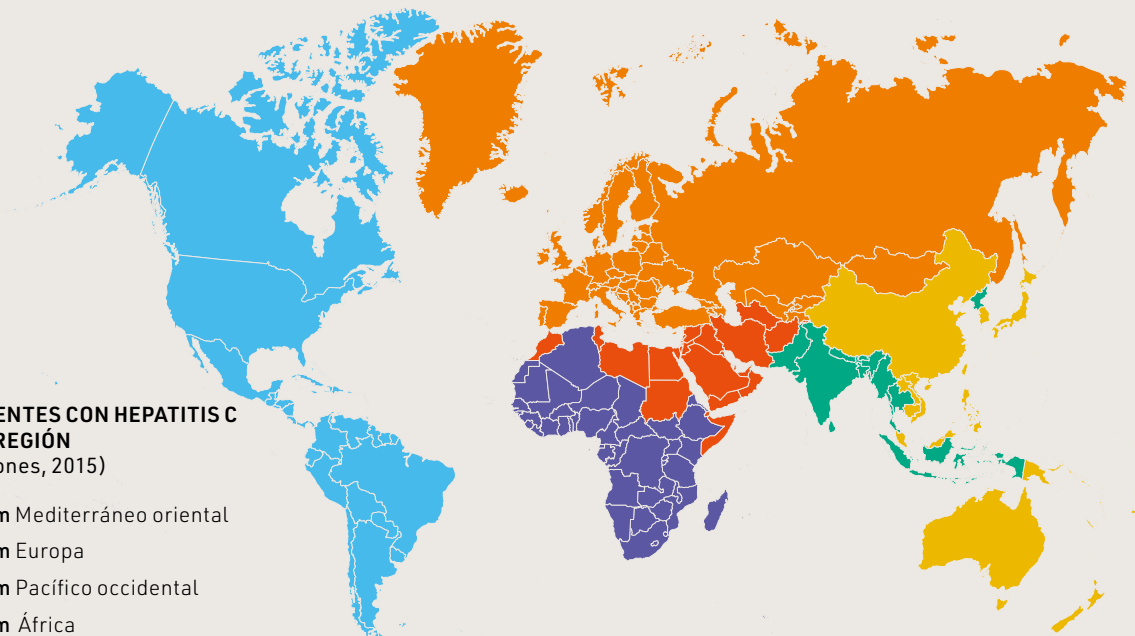
400.000 personas mueren cada año de hepatitis C (2015)



Solo 1,1 millones de personas recibieron tratamiento (2016)

PACIENTES CON HEPATITIS C POR REGIÓN (millones, 2015)

- 15m Mediterráneo oriental
- 14m Europa
- 14m Pacífico occidental
- 10m África
- 10m Sudeste de Asia
- 7m Américas



1 WHO (2017). Global hepatitis report 2017. Disponible en: <https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/9789241565455-eng.pdf>
 2 WHO (2018). WHO Progress report on access to hepatitis C treatment: focus on overcoming barriers in low- and middle-income countries. Marzo 2018. Disponible en: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-c-access-report-2018/en/>

La búsqueda de un régimen pangeno típico, simple y asequible

La estrategia de la DNDi



Foto: Walter Brito

El programa de VHC de la DNDi se apoya en tres pilares principales.

- 1 INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO:** La DNDi se asocia a compañías farmacéuticas orientadas a facilitar el acceso, para desarrollar posibles fármacos prometedores en proyectos de investigación y desarrollo, con el objetivo de lograr un tratamiento pangeno típico, simple y asequible;
- 2 ACCESO:** La DNDi busca respaldar el cambio de políticas públicas y la voluntad política para incrementar el acceso asequible a AAD pangeno típicos, especialmente superando las barreras de propiedad intelectual y regulatorias;
- 3 MODELOS DE ASISTENCIA:** La DNDi trabaja con profesionales de salud para desarrollar modelos de atención más simples e innovadores, que son necesarios para extender la cobertura del tratamiento a millones de personas que aún lo esperan.

La DNDi busca respaldar el cambio de políticas públicas y la voluntad política para incrementar el acceso asequible a AAD pangeno típicos.

A partir de un análisis de portafolio, DNDi identificó el ravidasvir, un inhibidor de NS5A, como candidato a medicamento.

El primer paso del programa para el VHC de la DNDi consistió en llevar a cabo un análisis del desarrollo de producción a fin de evaluar compuestos promisorios, en etapa avanzada de desarrollo clínico, que podrían ser útiles para un enfoque de salud pública del VHC por ser pangenotípicos, simples y asequibles.

Este análisis identificó al ravidasvir (RDV), un fármaco candidato inhibidor de NS5A desarrollado por la compañía californiana de biotecnología Presidio Pharmaceuticals (Presidio). Datos publicados en diciembre de 2015 de los ensayos clínicos de Fase III en Egipto por el fabricante de genéricos Pharco Pharmaceuticals (Pharco) demostró una tasa de curación del 100% para la combinación de sofosbuvir/ravidasvir (SOF/RDV) en 170 pacientes no cirróticos de genotipo 4 y una tasa de curación de 94% en 130 pacientes cirróticos de genotipo 4.³

En marzo de 2016, la DNDi firmó con Presidio un acuerdo de licencia para países de medianos y bajos ingresos (PMBI), y un acuerdo con Pharco para garantizar suministros clínicos de RDV y SOF genérico con el propósito de acelerar el desarrollo del RDV como parte de un régimen pangenotípico, de simple utilización y a precio asequible.⁴ Se lanzó un programa de investigación y desarrollo conocido por la sigla STORM-C (que se traduce como Transformación Estratégica del Mercado de Tratamientos de Hepatitis C) para evaluar la eficacia, seguridad, tolerancia y farmacocinética del RDV/SOF. El primer ensayo clínico, STORM-C-1, tuvo inicio en Malasia en 2016, copatrocinado por el Ministerio de Salud, y en Tailandia en 2017, en asociación con el gobierno.

La elección de estos dos países resultó ser ideal dada su elevada prevalencia de VHC, sus programas establecidos para el control del VHC y su capacidad para ampliar los controles. Igualmente importante, si no más, fue su exclusión (en aquel momento) de los acuerdos de licencia voluntaria para los AAD recientemente aprobados y los altos

Foto: Bobby Tan/DNDi



3 Esmat G *et al.* (2017). Effectiveness of ravidasvir plus sofosbuvir in interferon-naïve and treated patients with chronic hepatitis C genotype-4. *J Hepatol.* 2017 Sept. 19. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.006. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28935432>

4 DNDi (2016). DNDi y la farmacéutica Pharco prueban un tratamiento de bajo coste para la Hepatitis C con el apoyo de los gobiernos de Malasia y Tailandia. Comunicado de prensa. Abril 2016. Disponible en: <https://www.dndi.org/2016/media-centre/langues-press-releases/dndi-pharco-hepc-malaysia-thailand-es/>

precios requeridos por las compañías de origen. Además, ambos países demuestran un fuerte compromiso político con el apoyo a programas de salud pública que permiten que los tratamientos estén disponibles y a un precio asequible para sus poblaciones, además del compromiso de ampliarlos.

En la primera etapa del STORM-C-1 se reclutaron 301 pacientes con diversos niveles de fibrosis hepática, diversos genotipos, tanto con y sin coinfección por VIH. Los pacientes sin cirrosis hepática fueron tratados con la combinación RDV/SOF durante 12 semanas, y los que tenían cirrosis compensada durante 24 semanas. La mayoría de los pacientes participantes tenían el genotipo 1 (el 42% de los participantes) y el genotipo 3 (el 53%).

UNA COMBINACIÓN COMPARABLE A LOS MEJORES TRATAMIENTOS EXISTENTES, PERO POR UNA FRACCIÓN DEL COSTO

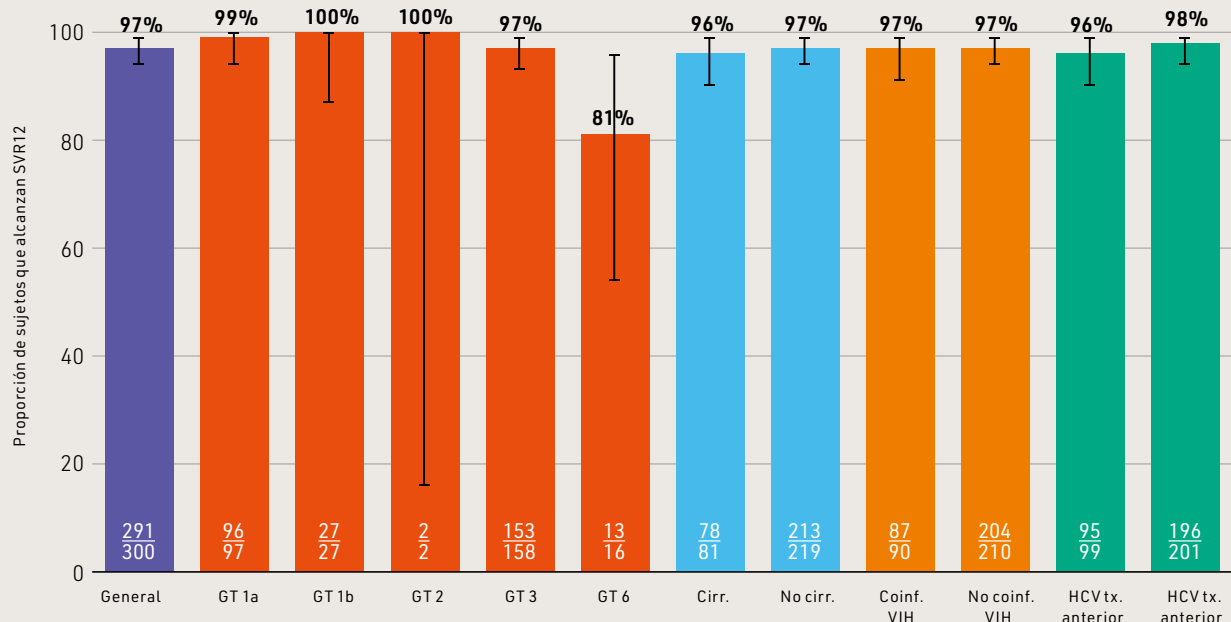
Se presentaron resultados iniciales del ensayo clínico STORM-C-1 en abril de 2018, en la conferencia de AFRAVIH⁵ y el Congreso Internacional sobre Hígado de EASL⁶. De acuerdo con los estándares internacionales que definen la curación para tratamientos de VHC, 12 semanas después de finalizar el tratamiento el 97% de los participantes estaban curados (95% CI: 94.4-98.6). No se detectó ninguna señal inesperada de seguridad. Los resultados sugieren que la combinación RDV/SOF es comparable a las mejores terapias actuales para hepatitis C.

Por lo tanto, los resultados muestran el potencial del RDV para atender las tres condiciones necesarias para permitir un enfoque de salud pública: un régimen que sea pangenotípico, simple y asequible.

ENSAYO STORM-C-1

RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA TRAS 12 SEMANAS DE TRATAMIENTO (SVR 12)

Resultados de análisis con intención de tratar, con el conjunto completo de análisis



5 Andrieux-Meyer I *et al.* (2018). Tolérance et efficacité du ravidasvir-sofosbuvir chez les patients coinfectés VIH-HCV avec génotypes 1, 2, 3 ou 6 dans l'essai STORM-C-1. Présentation orale. 9th Conférence Internationale Francophone de lutte contre le VIH et les Hépatites (AFRAVIH). 4-7 Avril 2018, Bordeaux.

6 Andrieux-Meyer I *et al.* (2018). Safety and efficacy of ravidasvir plus sofosbuvir 12 weeks in non-cirrhotic and 24 weeks in cirrhotic patients with hepatitis C virus genotypes 1, 2, 3 and 6: the STORM-C-1 phase II/III trial. Andrieux-Meyer *et al.* Poster. International Liver Conference 2018. Disponible en: https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2018/03/Andrieux-Meyer_STORM-C-1_phase_II_III_trial_EASL_ILC_2018.pdf.

PANGENOTÍPICO

Los regímenes pangenotípicos, así llamados por demostrar ser efectivos para todos los seis genotipos del VHC, son un componente esencial de la estrategia de salud pública para abordar el VHC. Estos regímenes eliminan la necesidad y el costo adicional de las pruebas de genotipo pretratamiento, además de simplificar la adquisición y entrega del tratamiento y facilitar los programas de "diagnóstico y tratamiento" y su expansión.

Los resultados prometedores en los casos más difíciles de tratar son aún más importantes por permitir un enfoque de salud pública.

Hasta mayo de 2018, la FDA de EE. UU. o la Agencia Europea de Medicamentos había aprobado 13 antivirales de acción directa y varios AAD combinados con dosis fija.⁷ Sin embargo, actualmente hay tan solo cuatro regímenes aprobados que son pangenotípicos, y todos tienen limitaciones referentes al acceso en PMBI. El primero, sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL, fabricado por Gilead), tiene el uso registrado en unos pocos países en el mundo en desarrollo, y en total solamente unos 20 países están en proceso de registro.⁸ Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Gilead) no es un tratamiento de primera línea, porque su uso está registrado solamente para personas con VHC que se trataron con un régimen AAD sin éxito.⁹ El fabricante del tercero, glecaprevir/pibrentasvir (AbbVie), aún no ha anunciado un programa de acceso para PMBI.

Aunque las guías de tratamiento más recientes de EASL¹⁰ y AASLD no clasifiquen a sofosbuvir/daclatasvir (SOF/DCV) como pangenotípico, las recomendaciones de la OMS publicadas en julio de 2018¹¹ confirman el perfil pangenotípico de esta combinación. Esta actitud es oportuna, teniendo en cuenta que es el tratamiento más comúnmente usado en PMBI y puede tener un papel fundamental para permitir un enfoque de salud pública para esta epidemia.

Sin embargo, hasta el momento no hay una fuente genérica de DCV precalificada por la OMS; es decir, los países no tienen esta garantía asegurada por la OMS para orientar sus decisiones de compra.¹²

Potencial impacto del RDV/SOF

Los ensayos clínicos STORM-C-1 con RDV/SOF proveen datos *in vitro* de todos los genotipos y datos *in vivo* predominantemente de los genotipos 1, 3, 4 y 6.

Cabe destacar que las tasas de curación para el genotipo 3 (GT3), de amplia diseminación geográfica y considerado el más difícil de tratar, fueron equivalentes a los mejores AAD existentes. El 97% de los pacientes con GT3 se curaron, y el 96% de los que tienen GT3 y cirrosis hepática avanzada se curaron.



Foto: Suriyan Tanasri/DNDi

Los resultados prometedores en los casos más difíciles de tratar son aún más importantes por permitir un enfoque de salud pública. Como muchos AAD pertenecen a la misma clase de fármacos, el tratamiento sin éxito con cualquiera de los fármacos podría inducir a una resistencia a todos los fármacos de la misma clase. En ese sentido, el tratamiento con RDV presenta un riesgo menor de generar resistencia a todos los fármacos NS5A, puesto que las tasas de curación son altas. El conjunto de recursos para el tratamiento de VHC requiere múltiples opciones terapéuticas, dado que la vida útil de la efectividad de ciertos AAD se podría reducir si se empezaran a diseminar linajes resistentes de la enfermedad.

7 WHO (2018). WHO Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection. Julio 2018. Disponible en: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en>

8 Gilead (2017). Epclusa registration in the developing world. Disponible en: http://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/aoem-registrations/epclusa_june%202018%20final.pdf

9 Center for Drug Evaluation and Research (2017). Número de solicitud: 209195Orig1s000. VOSEVI Labeling. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209195Orig1s000lbl.pdf

10 EASL (2018). European Association for the Study of the Liver Recommendations on Treatment of Hepatitis C. 2018. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)31968-8/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)31968-8/fulltext)

11 Op. cit. 7

12 WHO (2018). Essential Medicines and Health Products: Prequalification of medicines. Disponible en: <https://extranet.who.int/prequal/content/prequalified-lists/medicines>

SIMPLE

Además de un régimen pangenotípico, una estrategia de salud pública depende de un régimen que sea efectivo para todas las personas infectadas con el VHC, incluyendo los pacientes más difíciles de tratar. Entre estos están los que tienen GT3 y/o enfermedad del hígado y cirrosis hepática avanzada, usuarios de drogas inyectables activos, personas en terapia de sustitución de opioides, y los que ya tuvieron un tratamiento sin éxito de VHC. Un régimen simple también sería seguro y de fácil utilización para pacientes con otras enfermedades, principalmente los coinfectados con VIH y VHC.

Asimismo, es necesario un régimen simple para posibilitar a los profesionales de salud aplicar las lecciones aprendidas con la exitosa expansión del tratamiento de VIH a millones de personas en situaciones de bajos recursos. Entre las estrategias de simplificación, se incluyen la transferencia de tareas y el seguimiento de casos no complejos de los médicos a los enfermeros, la simplificación de los algoritmos de diagnóstico y otras herramientas para reducir la pérdida de pacientes en el acompañamiento de la llamada "cascada de tratamiento" —por ejemplo, posibilitando la descentralización de las atribuciones de diagnóstico y



Foto: Suriyan Tanasri/DNDi

La necesidad de regímenes simples ya es evidente a partir de las dificultades que hoy enfrentan los profesionales de salud.

tratamiento a todos los niveles del sistema de salud. La necesidad de regímenes simples ya es evidente a partir de las dificultades que hoy enfrentan los profesionales de salud. En 2016, Médicos Sin Fronteras (Médecins Sans Frontières, MSF) inauguró un programa de tratamiento de VHC en un hospital de 250 camas en Phnom Penh, Camboya.

En cuestión de meses, la clínica ya no podía con toda la demanda. MSF identificó la necesidad de exámenes de laboratorio complejos y la gran cantidad de consultas de seguimiento como los principales obstáculos a los esfuerzos por atender a un número mayor de pacientes.¹³

Potencial impacto del RDV/SOF

De acuerdo con los datos generados por el ensayo clínico STORM-C-1, la buena tolerabilidad y la ausencia de señales de seguridad, aun para pacientes con múltiples comorbilidades, sugiere que el perfil de seguridad del RDV/SOF favorece la simplificación y transferencia de tareas en el modelo de asistencia para VHC.

Se observaron tasas de curación muy altas (97%) entre pacientes coinfectados con VIH/VHC. El perfil farmacológico favorable del RDV fue confirmado con la ausencia de interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre ravidasvir y los fármacos antirretrovirales más comunes en el tratamiento de VIH. No hubo modificaciones significativas en los niveles de tenofovir, efavirenz, nevirapina y emtricitabina, ni en los niveles del RDV.¹⁴ No fue necesario adaptar las dosis de la terapia antirretroviral para las personas que viven con VIH durante el tratamiento de VHC, y las cargas virales de VIH se mantuvieron bajo muy buen control.

Otros resultados clínicos significativos incluyen la alta eficacia en pacientes con enfermedad del hígado y cirróticos (96% curados), personas que fueron expuestas a tratamiento de VHC anteriores (96%) y, algo muy importante, pacientes que combinaron varios de los factores de riesgo también se curaron.

¹³ Balkan S (2018). From a complex to a simplified approach in a HCV project – Experience from Médecins Sans Frontières pilot HCV program in Phnom Penh, Cambodia. Abril 2018. International Liver Conference 2018.

¹⁴ Cressey TR *et al.* (2018). Ravidasvir Pharmacokinetics and ARV Drugs Interactions in HCV+/- HIV Infected Adults. Poster, CROI. Marzo 2018. Disponible en: https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2018/01/Cressey_Ravidasvir_Pharmacokinetics_ARV_Interactions_HCVHIV_Adults_CROI_2018.pdf

ASEQUIBLE

La asequibilidad es todavía un reto en la mayoría de los países. Cuando se lanzó SOF en EE. UU. a US\$ 1.000 por cada pastilla, se convirtió en el símbolo de los precios exorbitantes impuestos por los monopolios de patentes, que impiden el acceso a medicamentos genéricos más económicos. (Ese precio representaba US\$ 84.000 por el tratamiento completo, al cual había que agregar el costo de otros fármacos.) Con precios similares para otros AAD y en otros países, la nueva generación de tratamientos para VHC, en sus primeros años en el mercado, se reservó a los más gravemente enfermos.

En algunos países, desde entonces los precios cayeron considerablemente. Entre los precios genéricos más bajos reportados a la OMS en 2017 se incluye el de US\$ 375 por un tratamiento de tres meses con SOF/VEL. Una licitación de MSF en 2017 resultó en US\$ 120 por un tratamiento de tres meses con SOF/DCV, un punto de referencia útil para los países que buscan conseguir precios más bajos en lugares donde la competencia entre genéricos es posible.¹⁵

Sin embargo, la crisis de asequibilidad está lejos de llegar a su fin. Los precios no cayeron lo suficiente para que los países implementen estrategias que busquen identificar personas asintomáticas que viven

con VHC ni estrategias de "diagnóstico y tratamiento" que pudieran conducir a la eliminación. De hecho, la mayoría de las personas que viven con VHC en todo el mundo todavía no han sido diagnosticadas y no tienen acceso al tratamiento.

La DNDi logró garantizar una entidad química totalmente nueva de una empresa originaria, con precios asequibles desde su origen.

Los costos aún son demasiado altos, particularmente en países donde se solicitaron o concedieron patentes para AAD y que han sido excluidos de acuerdos de licencia. Los países de medianos ingresos suelen ser excluidos —se dice que están "atrapados en el medio", ni suficientemente pobres para calificar a obtener precios de genéricos ni suficientemente ricos para poder pagar los precios cobrados por las empresas originarias. Entre estos se incluyen, entre otros, Brasil, China, Colombia, Kazajistán, México y Turquía, que sumados tienen alrededor de 14 millones de personas que viven infectados por el VHC. La OMS calcula que el 38% de las personas que viven con VHC en el mundo está excluida del acceso asequible.¹⁶



Foto: Suriyan Tanasri/DNDi

¹⁵ MSF (2017). MSF secures lower price for generic hepatitis C treatment. Octubre 2017. Disponible en: <https://www.msf.org/msf-secures-lower-price-generic-hepatitis-c-treatment>

¹⁶ WHO (2018). WHO progress report on access to hepatitis C treatment: focus on overcoming barriers in low- and middle-income countries. Marzo 2018. Disponible en: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-c-access-report-2018/en/>

Potencial impacto del RDV/SOF

Gracias al compromiso de Pharco y los demás socios industriales, la DNDi logró promover un enfoque alternativo, garantizando una entidad química totalmente nueva de una empresa originaria, pero al mismo tiempo, por medio de su colaboración y acuerdos de sublicencias, asegurando precios asequibles desde su origen. Esta conquista contrasta con el modelo tradicional de desarrollo de fármacos, particularmente para VHC, que se centra ante todo en la maximización de la generación de ingresos, en detrimento del acceso.

En Malasia, Pharco se ha comprometido a suministrar la combinación RDV/SOF –cuando sea aprobada– por US\$ 300 o menos por tratamiento, para el programa de tratamiento nacional¹⁷. Este precio representa una reducción de más de 100 veces comparada con el costo de la empresa originaria del régimen de AAD existente en Malasia, que es de más de US\$ 75.000 por SOF/DCV¹⁸ o US\$ 33.000 solo por SOF.¹⁹

En América Latina, la DNDi se ha asociado a las compañías argentinas Insud Pharma y Laboratorio Elea Phoenix para buscar registrar RDV y fabricar y distribuir RDV y SOF genérico en toda la región.²⁰ El acuerdo tiene como objetivo que la combinación esté disponible a un precio menor de US\$ 500. Una vez que el RDV sea registrado y lanzado en varios países, se espera que el aumento del volumen de ventas ayude a reducir aún más los precios, hasta la meta de US\$ 300.

En el momento de esta publicación, el mejor precio en la región para un régimen pangenotípico es de US\$ 4.500, a través de la Organización Panamericana de la Salud.²¹

“Es necesario que bajen los precios. Con el ahorro efectuado sería posible llevar a cabo campañas diagnósticas, así como también tratar a pacientes en etapas tempranas de la enfermedad. Las proyecciones muestran que la cura universal y la erradicación de la enfermedad son posibles en Brasil si se rechazara la patente [sobre el sofosbuvir] y se utilizaran medicamentos genéricos asequibles.”

- Arair Azambuja

Presidente del Movimiento Brasileiro para la Lucha contra la Hepatitis Viral (MBHV, sus siglas en portugués), miembro del Foro Social Brasileiro para la Lucha Contra Enfermedades Olvidadas e Infecciosas (FSBEIN, sus siglas en portugués).

¹⁷ Op. cit. 4

¹⁸ Loh FF (2018). Hope for hepatitis C patients, The Star Online. Marzo 2018. Disponible en: <https://www.thestar.com.my/news/nation/2018/03/02/hope-for-hepatitis-c-patients-18-state-hospitals-offering-treatment-through-affordable-medicine/>

¹⁹ Op. cit. 16

²⁰ DNDi, Insud Pharma, Pharco (2018). Compañías farmacéuticas y organizaciones sin fines de lucro colaboran para proporcionar un tratamiento para que la Hepatitis C sea accesible para pacientes de América Latina. Comunicado de prensa. Marzo 2018. Disponible en: <https://www.dndi.org/2018/media-centre/langues-press-releases/pharmaceutical-companies-non-profits-team-up-affordable-hepc-treatment-latin-america-es/>

²¹ MSF Access Campaign (2018). The grounds for opposing patent applications for velpatasvir. Resumen técnico. Julio 2018. Disponible en: <https://msfaccess.org/grounds-opposing-patent-applications-velpatasvir>

¿DÓNDE Y CUÁNDO ESTARÁ DISPONIBLE LA NUEVA COMBINACIÓN?

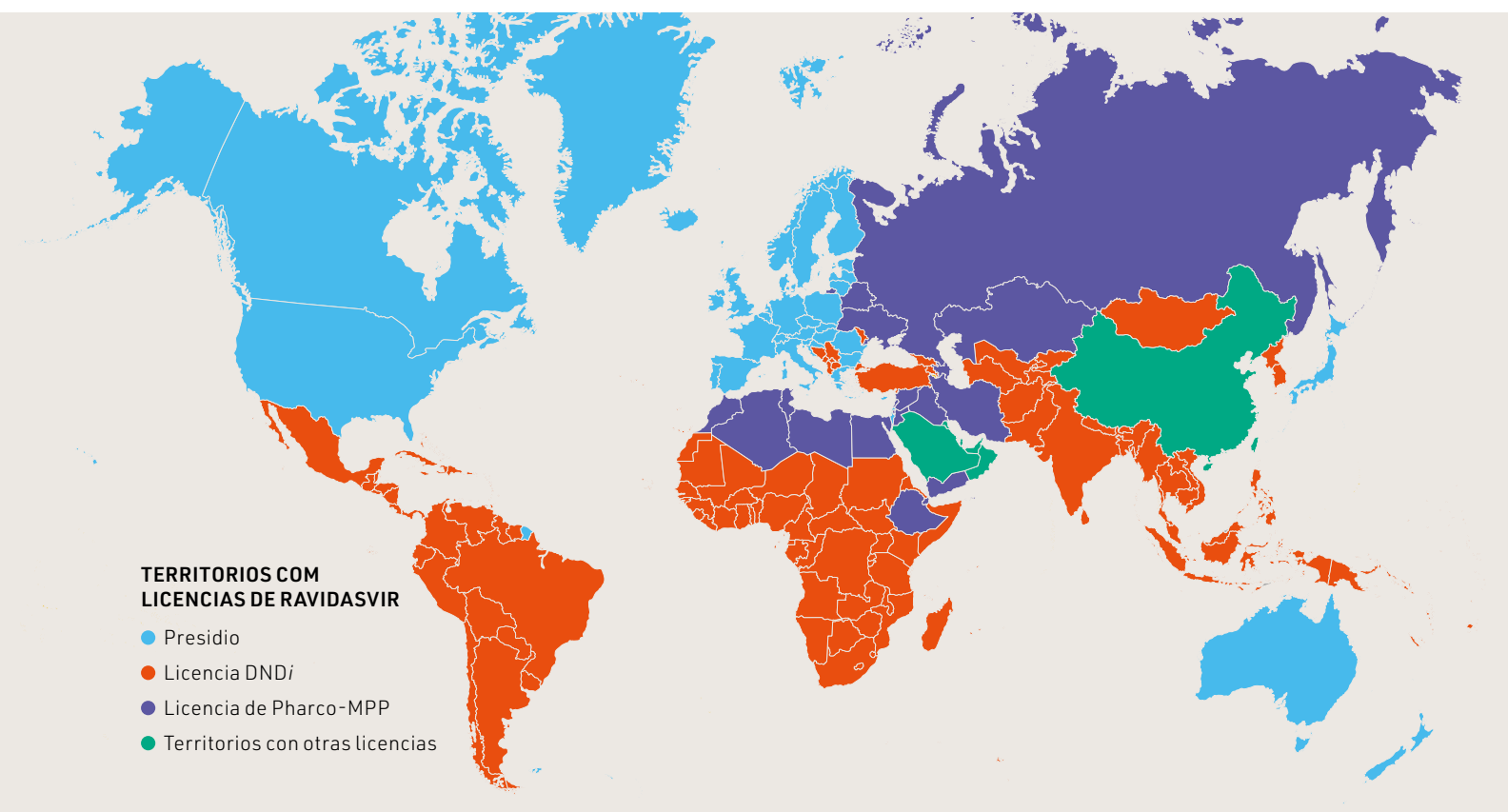
La DNDi y sus socios industriales pretenden registrar el RDV en Malasia, Argentina y en otros países de medianos ingresos dispuestos a adoptar un enfoque de salud pública para el VHC, con una fecha objetivo de mediados de 2019 para las primeras entregas.

RDV: licencias y territorios

Las patentes del RDV son propiedad de Presidio, de quien la DNDi obtuvo derechos de licencia no exclusivos para los PMBI. La DNDi también tiene la opción de negociar los derechos de licencia para los países de altos ingresos.

Por otra parte, Pharco sublicenció los derechos sobre el RDV al Banco de Patentes de Medicamentos (MPP), abriendo la posibilidad de competencia de genéricos en varios países que no estaban incluidos en la licencia de la DNDi, incluidos países de bajos y medianos ingresos de alta prevalencia, como Rusia, Ucrania, Egipto e Irán.²² Según el MPP, "combinados, los acuerdos entre el MPP y la DNDi podrían beneficiar potencialmente a países donde el 85,3% de las personas viven con hepatitis C en las 139 economías clasificadas por el Banco Mundial como de bajos y medianos ingresos".

Los derechos de RDV para China, Hong Kong y Taiwán pertenecen a la compañía biofarmacéutica china Ascletis, a través de un acuerdo de licencia exclusiva con Presidio en 2014.²³



²² Medicines Patents Pool (2017). El Medicines Patent Pool y Pharco Pharmaceuticals firman una licencia para el ravidasvir, un medicamento prometedor para la hepatitis C. Comunicado de prensa. Abril 2017. Disponible en: <https://medicinespatentpool.org/uploads/2018/01/2017.04.El-Medicines-Patent-Pool-y-Pharco-Pharmaceuticals-firman-una-licencia-para-el-ravidasvir.pdf>

²³ Ng E (2018). Chinese biotech firm AScleris first to apply for Hong Kong IPO under new rules. South China Morning Post. 8 Mayo 2018. Disponible en: <https://www.scmp.com/business/companies/article/2145082/chinese-biotech-firm-ascleris-first-apply-hong-kong-ipo-under-new>

Foto: Suriyan Tanasri/DNDi



Superar las barreras al acceso

Asegurar el acceso a SOF, la columna vertebral de los tratamientos de AAD actuales, es fundamental, especialmente en países excluidos de los programas de licencia voluntaria de las empresas farmacéuticas, además de otros AAD patentados, como DCV, cuyo acceso es sumamente limitado en países de ingresos medianos-altos y altos debido a su exclusión de la estructura de precios preferenciales de Bristol-Myers Squibb.

En los países donde, debido a las patentes y los altos precios, la asequibilidad es el factor más limitante para acceder a los AAD y poder ampliarlos, los gobiernos deberán tomar medidas activas. Esto incluye utilizar las flexibilidades que permite el acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el comercio (acuerdo sobre los ADPIC o, en inglés TRIPS) en materia de normas de comercio internacional, como el rechazo a solicitudes de patentes, la expedición

de licencias de uso gubernamental u obligatorio, para superar las barreras que plantean las patentes otorgadas.

El programa VHC de la DNDi pretende ofrecer combinaciones asequibles de AAD que sean óptimas para el uso de la salud pública. Este proyecto será sinérgico con otros esfuerzos destinados a aumentar el acceso al tratamiento de los pacientes y a mejorar la educación, el control, la detección, el diagnóstico de VHC, y su vínculo con la atención y la prevención. Los esfuerzos de la DNDi en apoyo del acceso asequible buscan complementar el trabajo de otros. La coordinación con los gobiernos, el sector privado y otros actores clave, especialmente con el poderoso movimiento mundial de acceso al tratamiento del VHC surgido en los últimos años, es necesaria para obtener AAD pangenotípicos a precios que permitan a los gobiernos pagar y sostener una expansión sustancial del tratamiento para las personas con VHC.

Malasia

Líder ejemplar en el acceso y la innovación

Más de 500.000 malasios, aproximadamente uno de cada cincuenta habitantes del país, viven con la infección de la hepatitis C.²⁴ Como muchos países de medianos ingresos, Gilead excluyó a Malasia de su "Programa de acceso" a las licencias voluntarias, por lo que no podía acceder a versiones genéricas asequibles de los tratamientos de Gilead contra el VHC. Eso implicó que los malasios con VHC debían pagar unos US\$ 75.000 por su tratamiento.

En 2016 comenzó una colaboración entre la DNDi y el Ministerio de Salud de Malasia con miras a adoptar un enfoque de salud pública para el VHC, en el marco del Plan Estratégico Nacional de ese país para la hepatitis viral.

Malasia lideró los subsiguientes ensayos clínicos STORM-C-1, invirtiendo considerables esfuerzos estratégicos y copatrocinando los estudios para evaluar la seguridad y eficacia de la combinación RDV/SOF. Para permitir la ampliación del tratamiento de pacientes con AAD, la DNDi, Pharco y Pharmaniaga, una empresa malasia de fármacos genéricos, firmaron un acuerdo de colaboración para el registro del RDV y la fabricación y distribución de RDV y SOF genérico a un precio asequible en Malasia, y potencialmente en otros países del sudeste asiático.²⁵ El acuerdo también incluye la transferencia de tecnología de Pharco a Pharmaniaga para producir RDV a nivel local.

En septiembre de 2017, Malasia expidió una licencia de "uso gubernamental" para obtener SOF genérico, una medida que le permitió acelerar el acceso al tratamiento asequible de la hepatitis C en sus hospitales públicos. Con la licencia de uso público, Malasia aplicó una estrategia singular de acceso, centrada en el paciente. Ahora la atención gratuita del VHC se brinda en unos 20 hospitales públicos que utilizan SOF/DCV, que el gobierno compra a Pharmaniaga a US\$ 300.²⁶

La presión ejercida por el gobierno condujo a la posterior inclusión del país en el plan de licencias voluntarias de Gilead, lo que fomentará un entorno más competitivo a medida que otros productores de genéricos busquen ingresar al mercado. El registro de regímenes pangenotípicos genéricos por el plan de licencias voluntarias de Gilead debería comenzar en Malasia en breve.

Malasia aplicó una estrategia singular de acceso centrada en el paciente.

Esta estrategia de acceso, cuando se combina con la colaboración en investigación y desarrollo entre Malasia y la DNDi para desarrollar una opción genotípica adicional, permitirá al país acceder a múltiples tratamientos pangenotípicos a un precio asequible, y facilitar así una estrategia de salud pública para la hepatitis C.

El paso siguiente de esta estrategia se anunció en julio de 2018, con la colaboración de la Fundación para Nuevos Diagnósticos Innovadores (FIND) y el Ministerio de Salud, con el apoyo de la DNDi. FIND demostrará la viabilidad del uso de pruebas de diagnóstico rápido en centros de salud locales descentralizados, y todas las personas diagnosticadas con VHC recibirán tratamiento por el programa nacional del VHC o el ensayo clínico de la DNDi en curso. La evidencia generada se usará para actualizar las recomendaciones nacionales que incluyen la detección, el diagnóstico, el tratamiento y el control del VHC, con un enfoque de salud pública eficaz contra el VHC en Malasia.²⁷

24 Director-General of Health Malaysia (2017). Implementation of the Rights of Government for Sofosbuvir Tablet to Increase Access for Hepatitis C Treatment in Malaysia. Nota de prensa. Sept. 2017. Disponible en: <https://kpkeshatan.com/2017/09/20/press-statement-minister-of-health-20th-september-2017-implementation-of-the-rights-of-government-for-sofosbuvir-tablet-to-increase-access-for-hepatitis-c-treatment-in-malaysia/>

25 DNDi, Pharco, Pharmaniaga (2017). Pharmaniaga, Pharco and DNDi sign agreement to provide affordable hepatitis C treatment in Malaysia. Comunicado de prensa. Nov. 2017. Disponible en: <https://www.dndi.org/2017/media-centre/press-releases/pharmaniaga-pharco-dndi-agreement-affordable-hep-c-treatment-malaysia/>

26 Fong LF (2018). Hope for hepatitis C patients. The Star online. 2 Marzo 2018. Disponible en: <https://www.thestar.com.my/news/nation/2018/03/02/hope-for-hepatitis-c-patients-18-state-hospitals-offering-treatment-through-affordable-medicine/>

27 FIND & DNDi (2018). FIND and DNDi team up to support Malaysian MOH efforts to simplify and decentralize hepatitis C screening and treatment. Comunicado de prensa. Julio 2018. Disponible en: <https://www.dndi.org/2018/media-centre/press-releases/find-dndi-malaysianmoh-efforts-hepatitisc-screening-treatment/>

Conclusiones y próximos pasos

Los resultados iniciales del ensayo STORM-C-1 muestran que la combinación de RDV/SOF tiene el potencial de ser un tratamiento pangenotípico, sencillo, y una opción terapéutica adicional prometedora, de especial interés para los países sin acceso asequible a AAD. La DNDi y sus socios industriales se comprometen a que RDV/SOF esté disponible de manera asequible a los pacientes en nuestros territorios de licencia, donde no existen barreras para el ingreso del SOF genérico.

Gran parte de la labor de la DNDi en los próximos meses se concentrará en demostrar este potencial. Esto incluye seguir trabajando en la demostración del perfil pangenotípico del RDV al incluir genotipos actualmente poco representados en los ensayos clínicos iniciales; confirmar su seguridad y eficacia en poblaciones vulnerables, tales como usuarios activos de drogas inyectables y pacientes coinfectados con VIH/VHC; trabajar con MSF para recopilar datos de poblaciones especiales y en grandes cohortes; y trabajar con FIND y el Ministerio de Salud de Malasia para desarrollar un modelo de "diagnóstico y tratamiento", con algoritmos de testeo y monitoreo de curas más sencillos.

Aprovechar el potencial de salud pública de los AAD exigirá el desarrollo de nuevos enfoques y modelos para brindar y desarrollar herramientas de tratamiento pangenotípicas, sencillas y asequibles. Sin embargo, es importante mirar más allá de nuestros ensayos clínicos y considerar al RDV como una herramienta dentro de un marco de acceso más amplio cuyo objetivo final es permitir un enfoque de salud pública para tratar el VHC, para que puedan beneficiarse las personas que han quedado excluidas de la revolución terapéutica de los AAD.

Solo un esfuerzo de colaboración entre la ciencia y la política que vincule a múltiples actores de salud pública logrará que ningún paciente sea excluido.

Los desafíos para eliminar el VHC son muchos y deberán abordarse. Los proveedores de tratamiento deberán desarrollar un modelo de atención de salud pública para el VHC, por ejemplo, que reduzca los costos y la complejidad del diagnóstico y el monitoreo, y aproveche las formas más

innovadoras para facilitar la atención del VHC, y a la vez atienda las necesidades de poblaciones más vulnerables, como los usuarios de drogas inyectables y las personas coinfectadas con el VHC y el VIH.

Hará falta un fuerte liderazgo de ministerios de Salud y gobiernos para lograr el acceso asequible a AAD pangenotípicos, mediante la negociación de precios/volumenes, control de precios, compras compartidas o acceso a genéricos gracias a licencias voluntarias o las flexibilidades que otorgan los acuerdos ADPIC para eliminar las barreras de patentes. Los gobiernos también deberán exhibir la voluntad política necesaria para lanzar programas ambiciosos de detección, diagnóstico y tratamiento, y los donantes deberán brindar apoyo financiero multilateral, similar al modelo del Fondo Mundial o mediante mecanismos innovadores de financiación, para apoyar a los países a reforzar el tratamiento de la hepatitis C.

Solo un esfuerzo de colaboración entre la ciencia y la política que vincule a múltiples actores de la salud pública logrará que ningún paciente sea excluido.



Foto: Mazlim Husin

DNDi desea reconocer la inmensa contribución en la lucha contra el VIH y VHC en Malasia de nuestra querida amiga Rostan (a la izquierda) que falleció debido a complicaciones del VHC. La vamos a extrañar. Que descanse en paz.



Drugs for Neglected Diseases *initiative*

Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas

15 Chemin Louis-Dunant
1202 Ginebra, Suiza
Tel: +41 22 906 9230
Fax: +41 22 906 9231
Email: dndi@dndi.org

www.dndi.org
www.dndial.org



facebook.com/dndi.org



linkedin.com/company/dndi



twitter.com/dndi



youtube.com/dndiconnect



instagram.com/drugsforgneglecteddiseases



Suscríbese al boletín de la DNDi: www.dndi.org/newsletter

DNDi ÁFRICA

Tetezi Towers, 3rd Floor, George Padmore
Road, Kilimani, P. O. Box 21936-00505
Nairobi, Kenia | Tel: +254 20 3995 000

DNDi RDC

Avenue Milambo, no.4, Quartier Socimat,
Commune de la Gombe, Kinshasa, República
Democrática del Congo
Tel: +243 81 011 81 31

DNDi INDIA

PHD House, 3rd Floor, 4/2 Siri Institutional
Area, New Delhi 110016, India
Tel: +91 11 4550 1795

DNDi JAPÓN

3F Parkwest Bldg, 6-12-1 Nishi-Shinjuku,
Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan
Tel: +81 (0)3 4550 1199

DNDi AMÉRICA LATINA

Rua São Jose, 70 – Sala 601 20010-020
Centro, Rio de Janeiro, Brasil
Tel: +55 21 2529 0400

DNDi SUDESTE DE ASIA

L10-7, Menara Sentral Vista, 150, Jln Sultan
Abdul Samad, Brickfields 50470, Kuala
Lumpur, Malasia | Tel: +60 3 2716 4159

DNDi NORTH AMERICA

40 Rector Street, 16th Floor, New York,
NY 10006, EUA | Tel: +1 646 215 7076

DNDi SUDÁFRICA

South African Medical Research Council
Francie van Zijl Drive, Parow Valley
Cape Town, 7501, Sudáfrica

Una organización sin fines de lucro dedicada a la investigación y el desarrollo, la DNDi trabaja para brindar nuevos tratamientos para las enfermedades desatendidas, especialmente leishmaniasis, tripanosomiasis humana africana, enfermedad de Chagas, infecciones por filarias específicas y micetoma, y para pacientes desatendidos, particularmente aquellos que viven con VIH pediátrico y hepatitis C. Desde su creación en 2003, la DNDi ha brindado siete tratamientos: dos antipalúdicos de dosis fija (ASAQ y ASMQ), terapia combinada de nifurtimox-eflornitina (NECT) para la enfermedad del sueño en etapa tardía, terapia combinada de estibogluconato sódico y paromomicina (SSG y PM) para la leishmaniasis visceral en África, un conjunto de terapias de combinación para la leishmaniasis visceral en Asia, formas de dosificación pediátrica de benznidazol para la enfermedad de Chagas, y una terapia de "súper refuerzo" para niños coinfectados con VIH y tuberculosis.

La DNDi se propone habilitar el acceso al tratamiento del VHC mediante el desarrollo y registro de AAD pangenotípicos asequibles, seguros y eficaces, y apoyando el cambio de políticas y la voluntad política para eliminar las barreras al acceso a los AAD en el mundo.

Imagen de portada: Ilan Moss/DNDi. La *Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas*, 2018. Todos los derechos reservados por la DNDi. El presente documento se puede reseñar y resumir libremente, con el reconocimiento de la fuente. El documento no está a la venta y no puede utilizarse con fines comerciales. Las solicitudes de permiso para reproducir o traducir el presente documento, en parte o en su totalidad, deben dirigirse al Departamento de Comunicación y Promoción de la DNDi.

Gracias a nuestros donantes del programa de VHC:



Con el apoyo de Unitaid