

UMA ABORDAGEM DE SAÚDE PÚBLICA PARA A EPIDEMIA DE HEPATITE C



Levando o tratamento da hepatite C
aos pacientes negligenciados

DNDi

Drugs for Neglected Diseases *initiative*
Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas



A Estratégia Global para as Hepatites Virais da Organização Mundial da Saúde (OMS) tem como metas que 90% das pessoas com o vírus da hepatite C (VHC) sejam diagnosticadas e 80% delas sejam tratadas até 2030.

Esse ambicioso objetivo de saúde pública enfrenta uma série de desafios. Um deles, muito importante, consiste em garantir amplo acesso a tratamentos com antivirais de ação direta (AAD) para aproveitar ao máximo o impacto potencial desses medicamentos e reverter a epidemia.

Nos últimos anos, o tratamento da hepatite C evoluiu consideravelmente. Com taxas de cura de 90% ou mais, tratamentos orais seguros e de curta duração, conhecidos como AAD (ou DAA,

na sigla em inglês), abrem a possibilidade de reverter a doença.

Como a hepatite C tem cura, se as pessoas forem diagnosticadas e tratadas no início da doença, a infecção de outras pessoas pode ser evitada.

Contudo, há hoje um círculo vicioso, e a epidemia continua crescendo: com tratamentos em grande parte inacessíveis, os programas nacionais de VHC para conscientizar sobre a doença e expandir o diagnóstico e tratamento estagnaram.

Com taxas de cura de 90% ou mais, tratamentos orais seguros e de curta duração, conhecidos como AAD, abrem a possibilidade de reverter a doença

Os preços exorbitantes dos medicamentos em muitos países tornam o tratamento inacessível para os mais vulneráveis, que ficam sujeitos a risco de insuficiência hepática e câncer.

Para possibilitar uma abordagem de saúde pública à doença, o tratamento deve atender a três condições principais:

- deve ser pangenotípico, isto é, ser eficaz contra as seis variedades do VHC;
- deve ser simples, de modo a minimizar o ônus tanto para os sistemas de saúde quanto para os pacientes e possibilitar a expansão do tratamento em grande escala;
- deve ser acessível o suficiente para que as pessoas afetadas o acessem sem dificuldade e para que os países lancem e expandam ambiciosos programas de tratamento.



FATOS SOBRE A HEPATITE C

- **O VHC é um vírus transmitido pelo sangue.** Se não for tratado, pode provocar doenças hepáticas crônicas e debilitantes, entre elas cirrose, fibrose e câncer, além de outros problemas de saúde.
- **A epidemia é silenciosa,** visto que a grande maioria das pessoas infectadas é assintomática e ignora sua condição.
- **A coinfeção de HIV/VHC é um problema urgente de saúde pública** que pode pôr em risco o progresso que já alcançamos no controle da epidemia de HIV.
- **Os usuários de drogas injetáveis** estão particularmente sujeitos ao risco de contaminação por VHC e HIV. É uma população difícil de encontrar e diagnosticar, e pode ter dificuldade em seguir o tratamento.
- **Há seis genótipos (GT) ou variedades do VHC,** e cada região tem uma distribuição diferente de genótipos. O GT1 é comum nos EUA, o GT4, no Egito, e o GT6, no Sudeste Asiático, por exemplo. Os medicamentos adequados para o tratamento do VHC podem diferir de acordo com o genótipo.

A epidemia é silenciosa, visto que a grande maioria das pessoas infectadas é assintomática e ignora sua condição.

HEPATITE C EM NÚMEROS^{1,2}



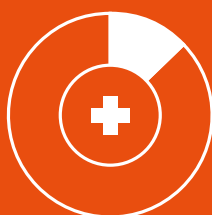
Cerca de 71 milhões de pessoas vivem com hepatite C no mundo (2015)



75% vivem em países de média e baixa renda (2017)



Mais de 1,75 milhão de pessoas são infectadas a cada ano (2015)



Somente 13% tiveram acesso ao tratamento até agora (2016)



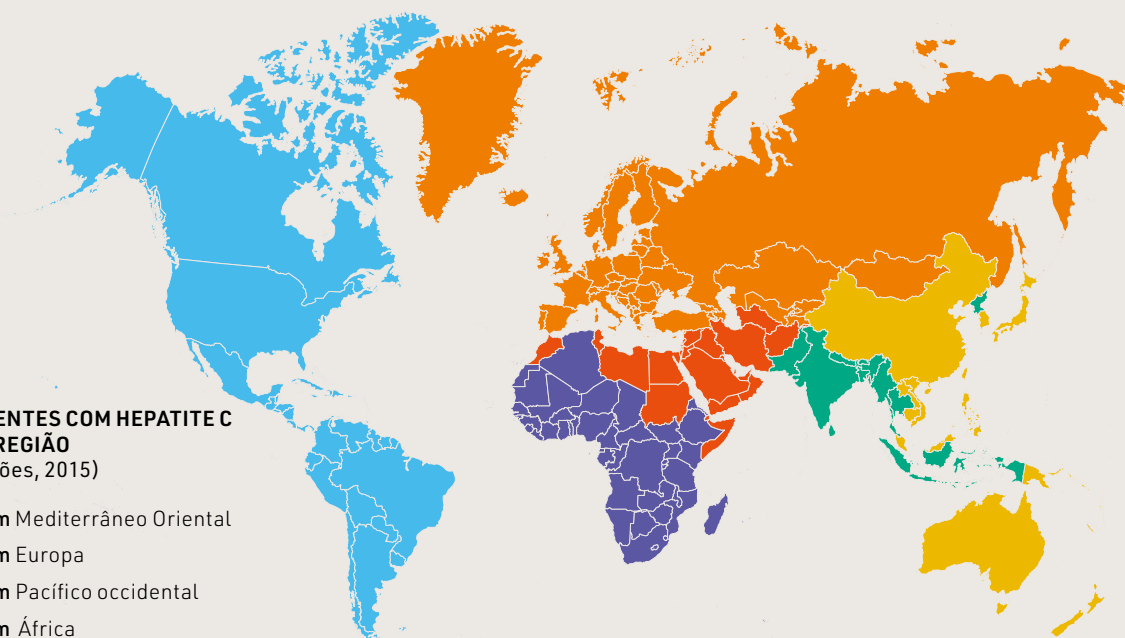
400 mil pessoas morrem de hepatite C por ano (2015)



Somente 1,1 milhão de pessoas receberam tratamento (2016)

PACIENTES COM HEPATITE C POR REGIÃO (milhões, 2015)

- 15m Mediterrâneo Oriental
- 14m Europa
- 14m Pacífico ocidental
- 10m África
- 10m Sudeste Asiático
- 7m Américas



1 WHO (2017). Global hepatitis report 2017. Disponível em: <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. Disponível em: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-c-access-report-2018/en/>

A busca de um tratamento pangenotípico, simples e acessível

A estratégia da DNDi



O programa de VHC da DNDi se apoia em três pilares principais:

- 1 PESQUISA E DESENVOLVIMENTO:** A DNDi faz parcerias com companhias farmacêuticas empenhadas em facilitar o acesso para pesquisar e desenvolver candidatos a fármacos promissores e, assim, possibilitar tratamentos pangenotípicos, simples e acessíveis.
- 2 ACESSO:** A DNDi atua para promover mudanças nas políticas públicas e a vontade política para aumentar o acesso a AAD pangenotípicos de baixo custo, principalmente pela remoção de barreiras regulatórias e de propriedade intelectual.
- 3 MODELOS DE ATENDIMENTO:** A DNDi trabalha com profissionais de saúde para desenvolver modelos de cuidado mais simples e inovadores, necessários para levar o tratamento aos milhões de pessoas que esperam por ele.

A DNDi atua para promover mudanças nas políticas públicas e a vontade política para aumentar o acesso a AAD pangenotípicos de baixo custo

—
Por meio de uma análise de projetos em andamento, a DNDi identificou o ravidasvir, um inibidor de NS5A, como candidato a medicamento.
—

O primeiro passo do programa de VHC da DNDi foi realizar uma análise dos projetos em andamento para encontrar compostos promissores em estágio avançado de desenvolvimento clínico que pudessem ser adequados a uma abordagem de saúde pública do VHC por serem pangenotípicos, simples e acessíveis.

Com essa análise, identificamos o ravidasvir (RDV), um candidato a fármaco inibidor de NS5A desenvolvido pela companhia biofarmacêutica Presidio Pharmaceuticals (Presidio), da Califórnia (EUA). Dados publicados em dezembro de 2015 referentes a testes clínicos de Fase III conduzidos no Egito pela fabricante de genéricos Pharco Pharmaceuticals (Pharco) revelaram que um tratamento com o uso combinado de sofosbuvir/ravidasvir (SOF/RDV) alcançou taxa de cura de 100% em 170 pacientes GT4 não cirróticos e de 94% em 130 pacientes GT4 cirróticos.³

Em março de 2016, a DNDi celebrou um acordo de licença para países de média e baixa renda (PMBR) e um acordo com a Pharco para garantir o fornecimento clínico de RDV e SOF genéricos, visando a acelerar o desenvolvimento do RDV como parte de um regime pangenotípico simples de usar e acessível.⁴ Foi lançado um programa de pesquisa e desenvolvimento conhecido pela sigla STORM-C (traduzida como Transformação Estratégica do Mercado de Tratamentos de Hepatite C) para avaliar a eficácia, segurança, tolerância e farmacocinética de RDV/SOF. O primeiro teste clínico, STORM-C-1, teve início na Malásia em 2016 (com copatrocínio do Ministério da Saúde do país) e na Tailândia em 2017, também em parceria com o governo.

Fotografia: 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. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28935432>

4 DNDi (2016). Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas e farmacêutica Pharco testam tratamento de baixo custo para hepatite C com apoio dos governos da Malásia e Tailândia. Nota à imprensa. Abril de 2016. Disponível em: <https://www.dndi.org/2016/media-centre/langues-press-releases/dndi-pharco-hepc-malaysia-thailand-pt/>

Os dois países foram escolhidos como parceiros ideais em razão da alta prevalência de VHC, dos programas bem estabelecidos de controle do VHC e da capacidade de expandir esses controles. Igualmente importante – ou ainda mais – foi sua exclusão (na época) de contratos de licença voluntários para AAD recentemente aprovados e os altos preços exigidos pelas empresas titulares de patentes.

Além disso, ambos os países demonstram forte compromisso político com o apoio a programas de saúde pública que tornem os tratamentos disponíveis e acessíveis para as populações e se comprometeram em expandi-los.

No primeiro estágio do STORM-C-1, foram recrutados 301 pacientes com diversos níveis de fibrose hepática e diversos genótipos, com e sem coinfeção por HIV. Os pacientes sem cirrose hepática foram tratados com a combinação RDV/SOF durante 12 semanas, e aqueles com cirrose compensada, durante 24 semanas. A maioria dos participantes tinha o genótipo 1 (42%) ou o genótipo 3 (53%).

UMA COMBINAÇÃO COMPARÁVEL AOS MELHORES TRATAMENTOS EXISTENTES, MAS POR UMA FRAÇÃO DO CUSTO

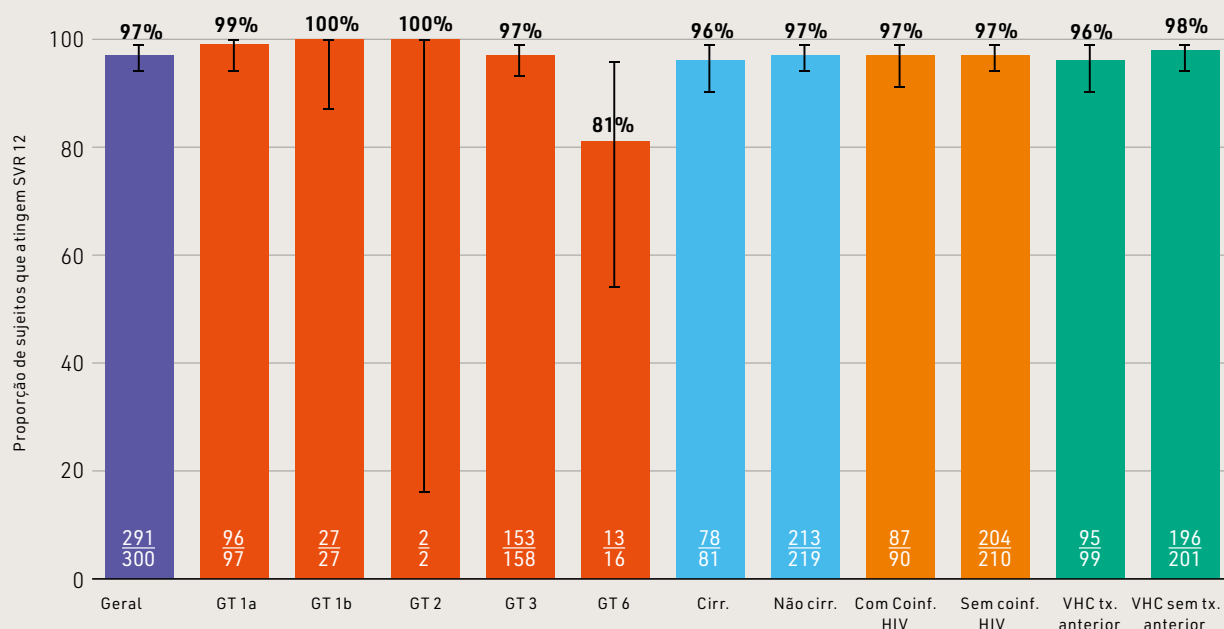
Os resultados iniciais do estudo clínico STORM-C-1 foram apresentados em abril de 2018 na conferência da AFRAVH⁵ e no Congresso Internacional do Fígado da EASL.⁶ De acordo com os padrões internacionais que definem a cura para tratamentos de VHC, 12 semanas após a conclusão do tratamento, 97% dos participantes estavam curados (IC 95%: 94,4-98,6). Não foi detectado nenhum sinal inesperado de segurança. Os resultados sugerem que a combinação RDV/SOF é comparável às melhores terapias atuais para a hepatite C.

Assim, os resultados demonstram que RDV tem o potencial de atender às três condições necessárias para permitir uma abordagem de saúde pública: um regime de tratamento que seja pangenotípico, simples e acessível.

TESTE STORM-C-1

RESPOSTA VIRAL SUSTENTADA APÓS 12 SEMANAS DE TRATAMENTO (SVR 12)

Resultados de análise com intenção de tratar, com o conjunto completo de análise



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. Apresentação oral. 9th Conférence Internationale Francophone de lutte contre le VIH et les Hépatites (AFRAVH). 4-7 Abril 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. Disponível em: https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2018/03/Andrieux-Meyer_STORM-C-1_phase_II_III_trial_EASL_ILC_2018.pdf.

PANGENOTÍPICO

Os regimes pangenotípicos, assim chamados porque são comprovadamente efetivos contra todos os seis genótipos do VHC, são um componente essencial da estratégia de saúde pública para abordar o VHC. Eles eliminam a necessidade e o custo considerável de testes de genótipo pré-tratamento, além de simplificar a compra e a entrega do tratamento e facilitar a criação e a expansão de programas de “diagnóstico e tratamento”.

Os resultados promissores nos casos mais difíceis de tratar são ainda mais importantes, porque possibilitam o uso desses AAD em uma abordagem de saúde pública.

Até maio de 2018, a FDA, dos EUA, ou a Agência Europeia de Medicamentos haviam aprovado 13 antivirais de ação direta e várias combinações de AAD com doses fixas.⁷ Entretanto, atualmente há somente quatro regimes aprovados que são pangenotípicos, todos eles com limitações em termos do acesso em PMBR. O primeiro, sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL, fabricado pela Gilead), tem uso registrado em poucos países em desenvolvimento, e no total apenas cerca de 20 países estão em processo de registro.⁸ A combinação sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Gilead) não é um tratamento de primeira linha, pois seu uso está registrado somente para pessoas com VHC que já se trataram com um regime de AAD sem sucesso.⁹ O fabricante do terceiro, glecaprevir/pibrentasvir (AbbVie), ainda não anunciou um programa de acesso para PMBR.

Embora as diretrizes de tratamento mais recentes da EASL¹⁰ e da AASLD não classifiquem a combinação sofosbuvir/daclatasvir (SOF/DCV) como pangenotípica, as recomendações da OMS publicadas em julho de 2018¹¹ confirmam seu perfil pangenotípico. A decisão é bem-vinda, tendo em vista que é o tratamento mais comum em PMBR e pode exercer um papel fundamental para possibilitar uma abordagem de saúde pública para essa epidemia.

Entretanto, até o momento não há uma fonte genérica de DCV pré-qualificada pela OMS, ou seja, os países não contam com essa garantia assegurada pela OMS para orientar as decisões de compra.¹²

Impacto potencial do RDV/SOF

Os testes do STORM-C-1 com RDV/SOF fornecem dados *in vitro* de todos os genótipos e dados *in vivo* predominantemente dos genótipos 1, 3, 4 e 6.

Vale destacar que as taxas de cura para o GT3, um genótipo de ampla disseminação geográfica e considerado o mais difícil de tratar, foram equivalentes aos melhores AAD existentes. Dos pacientes participantes com GT3, 97% foram curados, e 96% daqueles que têm GT3 e cirrose hepática avançada também foram curados.



Fotografia: Suriyan Tanasri/DNDi

Os resultados promissores nos casos mais difíceis de tratar são ainda mais importantes, porque possibilitam o uso desses AAD em uma abordagem de saúde pública. Visto que muitos AAD pertencem à mesma classe de fármacos, o tratamento malsucedido com qualquer um deles poderia induzir a resistência a todos os fármacos da mesma classe. Nesse sentido, o tratamento com RDV apresenta um risco menor de induzir resistência a todos os fármacos NS5A, pois as taxas de cura são altas. O conjunto de recursos para o tratamento do VHC requer múltiplas opções terapêuticas, inclusive porque a vida útil da efetividade de certos AAD poderia diminuir se linhagens resistentes da doença comessem a se disseminar.

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

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

9 Center for Drug Evaluation and Research (2017). Pedido número: 209195Orig1s000. VOSEVI Labeling. Disponível em: 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. Disponível em: [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 Ver nota 7.

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

SIMPLES

Além de um regime pangenotípico, uma estratégia de saúde pública depende de um regime que seja efetivo para todas as pessoas infectadas com o VHC, incluindo os pacientes mais difíceis de tratar. Incluem-se entre estes os que têm GT3 ou doenças do fígado e cirrose hepática avançada, usuários de drogas injetáveis ativos, pessoas em terapia de substituição de opioides e aqueles que já passaram por um tratamento de VHC sem sucesso. Um regime simples também seria um regime seguro e de fácil utilização para pacientes com outras doenças, principalmente os coinfectados com HIV e VHC.

Um regime simples também é necessário para possibilitar que os profissionais de saúde apliquem as lições aprendidas com a expansão bem-sucedida do tratamento de HIV para alcançar milhões de pessoas em situação de baixos recursos. Entre as estratégias de simplificação, incluem-se a transferência de tarefas e o acompanhamento de casos não complexos dos médicos para os enfermeiros, bem como a simplificação dos algoritmos de diagnóstico e outras ferramentas para reduzir a perda de pacientes no acompanhamento da chamada “cascata do tratamento” – por exemplo, possibilitando a descentralização de diagnóstico e tratamento para todos os níveis do sistema de saúde.

A necessidade de regimes simples já é evidente a partir das dificuldades enfrentadas hoje pelos profissionais de saúde.

A necessidade de regimes simples já é evidente a partir das dificuldades enfrentadas hoje pelos profissionais de saúde. Em 2016, a organização Médicos Sem Fronteiras (MSF) inaugurou um programa de tratamento de VHC em um hospital de 250 leitos em Phnom Penh, Camboja.

Em questão de meses, a clínica ficou sobrecarregada com a demanda de pacientes. MSF identificou a necessidade de exames laboratoriais complexos e a alta quantidade de consultas de acompanhamento



Fotografia: Suriyan Tanasri/DNDi

com os principais obstáculos aos esforços de atender a um número maior de pacientes.¹³

Impacto potencial do RDV/SOF

De acordo com os dados gerados pelo estudo STORM-C-1, a boa tolerabilidade e a ausência de sinais de segurança, mesmo em pacientes com múltiplas comorbidades, indicam que o perfil de segurança do RDV/SOF favorece a simplificação e a transferência de tarefas no modelo de assistência para VHC.

Foram observadas taxas de cura muito altas (97%) em pacientes coinfectados com HIV/VHC. O perfil farmacológico favorável do RDV foi confirmado pela ausência de interações farmacológicas clinicamente significativas entre ravidasvir e os fármacos antirretrovirais mais comuns no tratamento do HIV. Não houve modificações significativas nos níveis de tenofovir, efavirenz, nevirapina e emtricitabina, nem nos níveis do RDV.¹⁴ Não foi preciso adaptar as doses da terapia antirretroviral para as pessoas que vivem com HIV durante o tratamento de VHC, e as cargas virais de HIV foram mantidas sob ótimo controle.

Entre outros resultados clínicos significativos estão a alta eficácia em pacientes com doenças do fígado e cirróticos (96% de cura), pessoas que já haviam passado por tratamentos de VHC (96%) e – de particular importância – também a cura de pessoas que combinavam vários dos fatores de risco.

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 de 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. Disponível em: https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2018/01/Cressey_Ravidasvir_Pharmacokinetics_ARV_Interactions_HCVHIV_Adults_CROI_2018.pdf

ACESSÍVEL

A acessibilidade ainda é um desafio na maioria dos países. Quando o SOF foi lançado nos EUA a US\$ 1.000 por comprimido, ele se transformou no símbolo dos preços exorbitantes impostos pelos monopólios de patentes, que impedem o acesso a medicamentos genéricos mais acessíveis. (O tratamento completo custava US\$ 84.000, isso sem contar o custo de outros medicamentos.) Com preços semelhantes para outros AAD e em outros países, a nova geração de tratamentos para VHC, durante os primeiros anos no mercado, foi reservada apenas para os pacientes em estado mais grave.

Desde então, os preços caíram consideravelmente em alguns países. Os preços genéricos mais baixos informados à OMS em 2017 incluem o de US\$ 375 por um tratamento de três meses com SOF/VEL. Uma licitação de MSF em 2017 resultou no preço de US\$ 120 por um tratamento de três meses com SOF/DCV, o que representa uma referência útil para países que procuram alcançar preços mais baixos, em que a concorrência entre genéricos é possível.¹⁵

Entretanto, a crise de acessibilidade está longe de chegar ao fim. Os preços não caíram a ponto de os países poderem implementar estratégias para procurar identificar pessoas assintomáticas que

vivem com VHC ou estratégias de “diagnóstico e tratamento” que pudessem levar à eliminação da doença. Com efeito, a maioria das pessoas que vivem com VHC em todo o mundo ainda não foi diagnosticada e não tem acesso ao tratamento.

A DNDi conseguiu obter uma entidade química totalmente nova de uma empresa originária com preços acessíveis desde a origem.

Os custos ainda são altos demais, particularmente em países onde foram pedidas ou concedidas patentes para AAD e que foram excluídos de contratos de licença. Os países de renda média costumam ser excluídos, e por isso se diz que estão “presos no meio do caminho”: nem tão pobres para se qualificarem para obter preços de genéricos, nem tão ricos que possam pagar os valores cobrados pelas empresas originárias. Entre estes, incluem-se, entre outros, Brasil, China, Colômbia, Cazaquistão, México e Turquia, que, juntos, somam em torno de 14 milhões de pessoas que vivem com infecção de VHC. A OMS calcula que 38% das pessoas que vivem com VHC no mundo estão excluídas do acesso a um tratamento econômico.¹⁶



Fotografia: Suriyan Tanasri/DNDi

¹⁵ MSF (2017). MSF secures lower price for generic hepatitis C treatment. Outubro de 2017. Disponível em: <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. Março de 2018. Disponível em: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-c-access-report-2018/en/>

Impacto potencial do RDV/SOF

Graças aos compromissos da Pharco e aos outros parceiros industriais, a DNDi conseguiu promover uma abordagem alternativa, obtendo uma entidade química totalmente nova de uma empresa originária, mas, ao mesmo tempo, colaborações e contratos de sublicença que garantem preços acessíveis desde a origem. Essa conquista contrasta fortemente com o modelo tradicional de desenvolvimento de fármacos, particularmente para o VHC, que visa acima de tudo a maximizar a obtenção de lucro em detrimento do acesso.

Na Malásia, a Pharco se comprometeu a fornecer a combinação RDV/SOF – quando for aprovada – por US\$ 300 ou menos por tratamento para o programa de tratamento nacional.¹⁷ Esse valor representa uma redução de mais de 100 vezes comparada ao custo da empresa originária do regime de AAD existente na Malásia, que é de mais de US\$ 75.000 para SOF/DCV¹⁸ ou US\$ 33.000 somente para SOF.¹⁹

Na América Latina, a DNDi fez parcerias com as empresas argentinas Insud Pharma e Laboratorio Elea Phoenix para tentar registrar o RDV e fabricar e distribuir RDV e SOF genérico em toda a região.²⁰ O objetivo do acordo é que a combinação seja disponibilizada por um preço abaixo de US\$ 500. Uma vez que o RDV for registrado e lançado em vários países, espera-se que o aumento do volume de vendas ajude a reduzir os preços ainda mais até atingir a meta de US\$ 300.

No momento desta publicação, o melhor preço na região para um regime pangenotípico é de US\$ 4.500, conseguido por meio da Organização Pan-Americana da Saúde.²¹

“É preciso que os preços caiam. Com o dinheiro economizado, seria possível realizar campanhas diagnósticas, além de tratar pacientes em estágios iniciais da doença. As projeções mostram que a cura universal e a erradicação da doença são possíveis no Brasil se a patente [do sofosbuvir] fosse rejeitada e fossem utilizados medicamentos genéricos acessíveis.”

- Arair Azambuja

Presidente do Movimento Brasileiro de Luta contra as Hepatites Virais (MBHV), membro do Fórum Social Brasileiro para Enfrentamento de Doenças Infecciosas e Negligenciadas (FSBEIN).

¹⁷ Ver nota 4.

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

¹⁹ Ver nota 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. Nota à imprensa. Março de 2018. Disponível em: <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. Resumo técnico. Julho de 2018. Disponível em: <https://msfaccess.org/grounds-opposing-patent-applications-velpatasvir>

ONDE E QUANDO A NOVA COMBINAÇÃO ESTARÁ DISPONÍVEL?

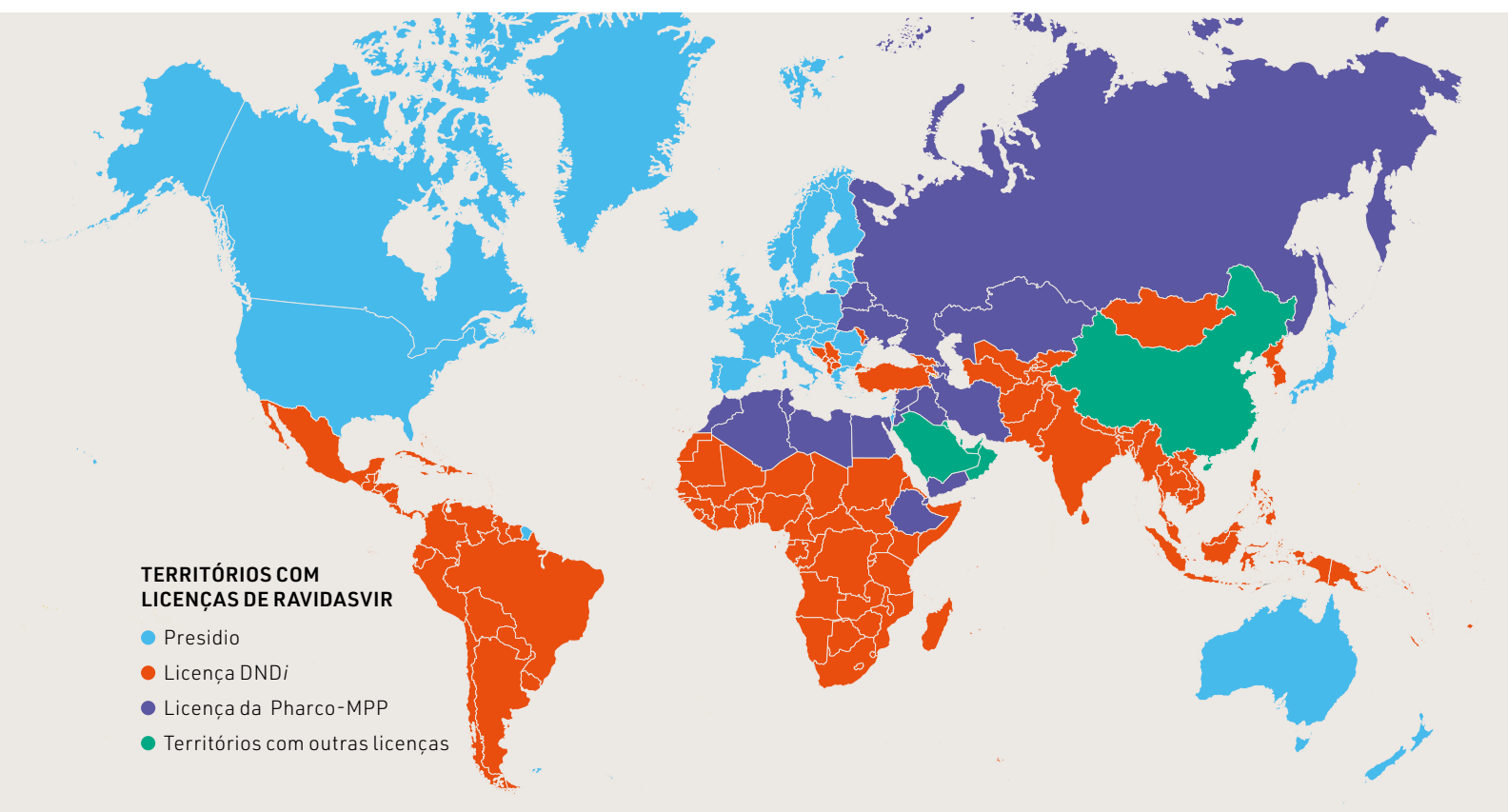
A DNDi e seus parceiros industriais pretendem registrar o RDV na Malásia, na Argentina e em outros países de renda média que estejam dispostos a adotar uma abordagem de saúde pública para o VHC, tendo como meta a data de meados de 2019 para as primeiras submissões.

RDV: licenças e territórios

As patentes de RDV são de propriedade da Presidio, da qual a DNDi obteve direitos de licença não exclusivos para PMBR. A DNDi também tem a opção de negociar os direitos de licença para outros países de renda alta.

Em paralelo, a Pharco sublicenciou os direitos sobre o RDV para o Pool de Patentes de Medicamentos (MPP, na sigla em inglês), abrindo a possibilidade de concorrência de genéricos em vários países que não estavam incluídos na licença da DNDi, entre eles países de baixa e média renda de alta prevalência, como a Rússia, a Ucrânia, o Egito e o Irã.²² Segundo o MPP, "combinados, os acordos do MPP e da DNDi poderiam potencialmente beneficiar os países das 139 economias classificadas pelo Banco Mundial como de baixa e média renda, onde vivem 85,3% das pessoas com hepatite C".

Os direitos de RDV para China, Hong Kong e Taiwan pertencem à empresa biofarmacêutica chinesa Ascleris por meio de um contrato de licença exclusiva assinado em 2014 com a Presidio.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 de 2017. Disponível em: <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 de maio de 2018. Disponível em: <https://www.scmp.com/business/companies/article/2145082/chinese-biotech-firm-ascleris-first-apply-hong-kong-ipo-under-new>

Fotografia: Suriyan Tanasri/DNDi



Superando as barreiras ao acesso

É essencial garantir o acesso ao SOF, a espinha dorsal dos tratamentos de AAD atuais, principalmente para os países excluídos dos programas de licença voluntária das companhias farmacêuticas. O mesmo também se aplica a outros AAD patenteados, como DCV, cujo acesso é extremamente limitado em países de renda média-alta e alta por sua exclusão da estrutura de preços preferenciais da Bristol-Myers Squibb.

Em países nos quais a acessibilidade é o maior obstáculo ao acesso e à expansão de AAD por causa das patentes e dos preços altos, os governos devem tomar medidas ativas. Isso inclui fazer uso das flexibilidades permitidas pelo Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (TRIPS, na sigla em inglês) em relação às normas de comércio internacional, como se opor a pedidos de patente ou emitir licenças de uso governamental ou compulsória para superar as barreiras impostas pelas patentes concedidas.

O programa de VHC da DNDi visa a oferecer combinações acessíveis de AAD que sejam ideais para o uso em saúde pública. Esse projeto será sinérgico com outros esforços que têm como objetivo aumentar o acesso ao tratamento para pacientes, além de aprimorar a educação, o controle, a detecção e o diagnóstico de VHC, bem como o vínculo com a assistência e a prevenção. Os esforços da DNDi para promover o acesso a tratamentos acessíveis buscam complementar o trabalho de outros. A coordenação com os governos, o setor privado e outros atores-chave, em especial o forte movimento mundial de acesso ao tratamento de VHC que surgiu nos últimos anos, é essencial para a obtenção de AAD pangenotípicos a preços que possibilitem aos governos pagar e manter uma expansão significativa do tratamento para pessoas com VHC.

Malásia

Liderando pelo exemplo em acesso e inovação

Mais de 500 mil malásios, aproximadamente um em cada 50 habitantes do país, estão infectados com o vírus da hepatite C.²⁴ Como ocorre com muitos países de renda média, a Gilead excluiu a Malásia de seu “programa de acesso” a licenças voluntárias, o que significa que o país não tinha acesso a versões genéricas mais econômicas dos tratamentos da Gilead contra o VHC. Consequentemente, os malásios com VHC tinham de pagar cerca de US\$ 75.000 pelo tratamento.

Em 2016, a DNDi e o Ministério da Saúde da Malásia iniciaram uma colaboração com o objetivo de adotar uma abordagem de saúde pública para o VHC dentro do marco do Plano Estratégico Nacional do país para as hepatites virais.

A Malásia liderou os testes clínicos STORM-C-1 que se seguiram, investindo esforços estratégicos consideráveis e copatrocinando os estudos para avaliar a segurança e a eficácia da combinação RDV/SOF. Para permitir a expansão do tratamento de pacientes com AAD, a DNDi, a Pharco e a Pharmaniaga, uma empresa malásia de medicamentos genéricos, assinaram um acordo de colaboração para o registro do RDV e a fabricação e distribuição de RDV e SOF genéricos a preço acessível na Malásia e potencialmente em outros países do Sudeste Asiático.²⁵ O acordo também abrange a transferência de tecnologia da Pharco para a Pharmaniaga para produzir RDV localmente.

Em setembro de 2017, a Malásia expediu uma licença de “uso governamental” para obter SOF genérico, medida que permitiu acelerar o acesso ao tratamento econômico da hepatite C nos hospitais públicos. Com a licença de uso público, a Malásia implementou uma estratégia de acesso singular, centrada no paciente. Hoje, tratamento gratuito de VHC é oferecido em cerca de 20 hospitais públicos que utilizam SOF/DCV, adquirido pelo governo da Pharmaniaga a US\$ 300.²⁶

A pressão exercida pelo governo resultou na subsequente inclusão do país no plano de licenças voluntárias da Gilead, o que vai promover um ambiente mais competitivo à medida que outros fabricantes de genéricos procurarem entrar no país. O registro de regimes pangenotípicos genéricos dentro do plano de licenças voluntárias da Gilead deve começar em breve na Malásia.

A Malásia implementou uma estratégia de acesso singular, centrada no paciente.

Essa estratégia de acesso, quando combinada com colaborações em pesquisa e desenvolvimento entre a Malásia e a DNDi para desenvolver uma opção genotípica adicional, permitirá que o país tenha acesso a múltiplos tratamentos pangenotípicos a um preço acessível, facilitando, assim, a estratégia de saúde pública para a hepatite C.

Os passos seguintes dessa estratégia foram anunciados em julho de 2018, com a colaboração entre a Fundação para Novos Diagnósticos Inovadores (FIND, na sigla em inglês) e o Ministério da Saúde, com apoio da DNDi. A FIND demonstrará a viabilidade do uso de testes de diagnóstico rápido em clínicas de saúde locais descentralizadas, e todas as pessoas diagnosticadas com VHC receberão tratamento por meio do programa nacional de VHC ou do teste clínico da DNDi que está em andamento. As evidências geradas serão utilizadas para atualizar as recomendações nacionais que abrangem teste, diagnóstico, tratamento e controle de VHC, alcançando-se uma abordagem de saúde pública eficaz contra o VHC na Malásia.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 à imprensa. Setembro de 2017. Disponível em: <https://kpkesihatan.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. Nota à imprensa. Novembro de 2017. Disponível em: <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 de março de 2018. Disponível em: <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. Nota à imprensa. Julho de 2018. Disponível em: <https://www.dndi.org/2018/media-centre/press-releases/find-dndi-malaysianmoh-efforts-hepatitisc-screening-treatment/>

Conclusões e próximos passos

Os resultados iniciais do estudo STORM-C-1 mostram que a combinação de RDV/SOF tem o potencial de ser um tratamento pangenotípico simples e uma opção terapêutica adicional promissora, sendo de particular interesse para países sem acesso a AAD a preços economicamente viáveis. A DNDi e seus parceiros industriais se comprometem a disponibilizar RDV/SOF de forma acessível para pacientes nos territórios licenciados, onde não há barreiras à entrada de SOF genérico.

Grande parte do trabalho da DNDi nos próximos meses se concentrará em demonstrar esse potencial. Para isso, continuaremos empenhados em: comprovar o perfil pangenotípico do RDV, incluindo genótipos atualmente menos representados nos testes clínicos iniciais; confirmar sua segurança e eficácia em populações vulneráveis, como usuários ativos de drogas injetáveis e pacientes coinfectados com HIV/VHC; trabalhar junto a MSF para coletar dados sobre populações especiais e coortes maiores; e trabalhar com a FIND e o Ministério da Saúde da Malásia para desenvolver um modelo de “diagnóstico e tratamento” com algoritmos mais simples de teste e monitoramento do tratamento.

Tirar proveito do potencial de saúde pública dos AAD requererá o desenvolvimento de novas abordagens e novos modelos para oferecer e desenvolver ferramentas de tratamento pangenotípicas simples e acessíveis. Contudo, é importante olhar para além de nossos testes e encarar o RDV como uma ferramenta dentro de um quadro mais amplo de acesso, cujo objetivo último é possibilitar uma abordagem de saúde pública para tratar o VHC, de modo que as pessoas atualmente excluídas da revolução terapêutica dos AAD possam se beneficiar.

Somente um esforço de colaboração que faça uma ponte entre a ciência e a política e uma múltiplos atores de saúde pública poderá garantir que nenhum paciente fique para trás.

São muitos os desafios para eliminar o VHC, e é preciso encará-los. Os prestadores de tratamento terão de desenvolver um modelo de atendimento de saúde pública para o VHC, pela redução, por exemplo, de custos e da complexidade de diagnóstico e monitoramento

e recorrendo a soluções mais inovadoras para facilitar o tratamento de VHC, além de atender às necessidades de populações mais vulneráveis, como usuários de drogas injetáveis e pessoas coinfectadas com HIV e VHC.

Será necessária forte liderança dos ministérios da saúde e dos governos dos países para garantir o acesso a AAD pangenotípicos, especificamente pela negociação de preços/volumes, controle de preços, compras conjuntas ou pelo acesso a genéricos por meio de licenças voluntárias ou das flexibilidades do TRIPS para remover barreiras de patentes.

Os governos também precisarão demonstrar a vontade política necessária para lançar programas ambiciosos de testes e diagnóstico combinados com tratamento, e os doadores precisarão fornecer apoio financeiro multilateral, semelhante ao modelo do Fundo Mundial ou por meio de mecanismos de financiamento inovadores para ajudar os países a expandir o tratamento da hepatite C.

Somente um esforço de colaboração que faça uma ponte entre a ciência e a política e uma múltiplos atores de saúde pública poderá garantir que nenhum paciente fique para trás.



A DNDi gostaria de agradecer à enorme contribuição na luta contra o HIV e o VHC na Malásia de nossa querida amiga Roslan (à esquerda), que faleceu por complicações do VHC. Ela fará muita falta. Descanse em paz.



Drugs for Neglected Diseases *initiative*

Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas

15 Chemin Louis-Dunant
1202 Genebra, Suíça
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/drugsforneglecteddiseases



Assine o boletim da DNDi: www.dndi.org/newsletter

DNDi ÁFRICA

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

DNDi RDC

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

DNDi ÍNDIA

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

DNDi JAPÃO

3F Parkwest Bldg, 6-12-1 Nishi-Shinjuku,
Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japão
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 DA ÁSIA

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

DNDi AMÉRICA DO NORTE

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

DNDi ÁFRICA DO SUL

South African Medical Research Council
Francie van Zijl Drive, Parow Valley
Cape Town, 7501, África do Sul

Uma organização sem fins lucrativos de pesquisa e desenvolvimento, a DNDi trabalha para disponibilizar novos tratamentos para doenças negligenciadas, em especial leishmaniose, tripanossomíase humana africana, doença de Chagas, infecções específicas por filárias e micetoma, e para pacientes negligenciados, particularmente os que vivem com HIV pediátrico e hepatite C.

Desde sua criação, em 2003, a DNDi já disponibilizou sete tratamentos: dois antimaláricos de dose fixa (ASAQ e ASMQ), uma terapia combinada de nifurtimox-eflornitina (NECT) para doença do sono em estágio avançado, uma terapia combinada de estibogluconato de sódio e paromomicina (SSG e PM) para leishmaniose visceral na África, um conjunto de terapias de combinação para leishmaniose visceral na Ásia, formas de dosificação pediátrica de benznidazol para doença de Chagas e uma terapia de “super-reforço” para crianças coinfectadas com HIV e tuberculose.

A DNDi almeja possibilitar o acesso ao tratamento de VHC por meio do desenvolvimento e do registro de AAD pangenotípicos acessíveis, seguros e eficazes, e promovendo a mudança de políticas públicas e a disposição política para eliminar as barreiras de acesso a AAD em todo o mundo.

Imagem de capa: Ilan Moss/DNDi. A *iniciativa* Medicamentos para Doenças Negligenciadas, 2018. Todos os direitos reservados para a DNDi. Este documento pode ser resenhado e resumido livremente, com o devido crédito da fonte. Este documento não está à venda e não pode ser utilizado com fins comerciais. Pedidos de autorização para reproduzir ou traduzir este documento, em parte ou em sua totalidade, devem ser encaminhados ao Departamento de Comunicação e Promoção da DNDi.

Agradecemos aos nossos doadores do programa de VHC:



Com apoio da Unitaid