

Обзор исследований III фазы препарата софосбувир

Michael Elliott FRCP
**Vice President & Medical Director Europe, Asia &
Middle East**

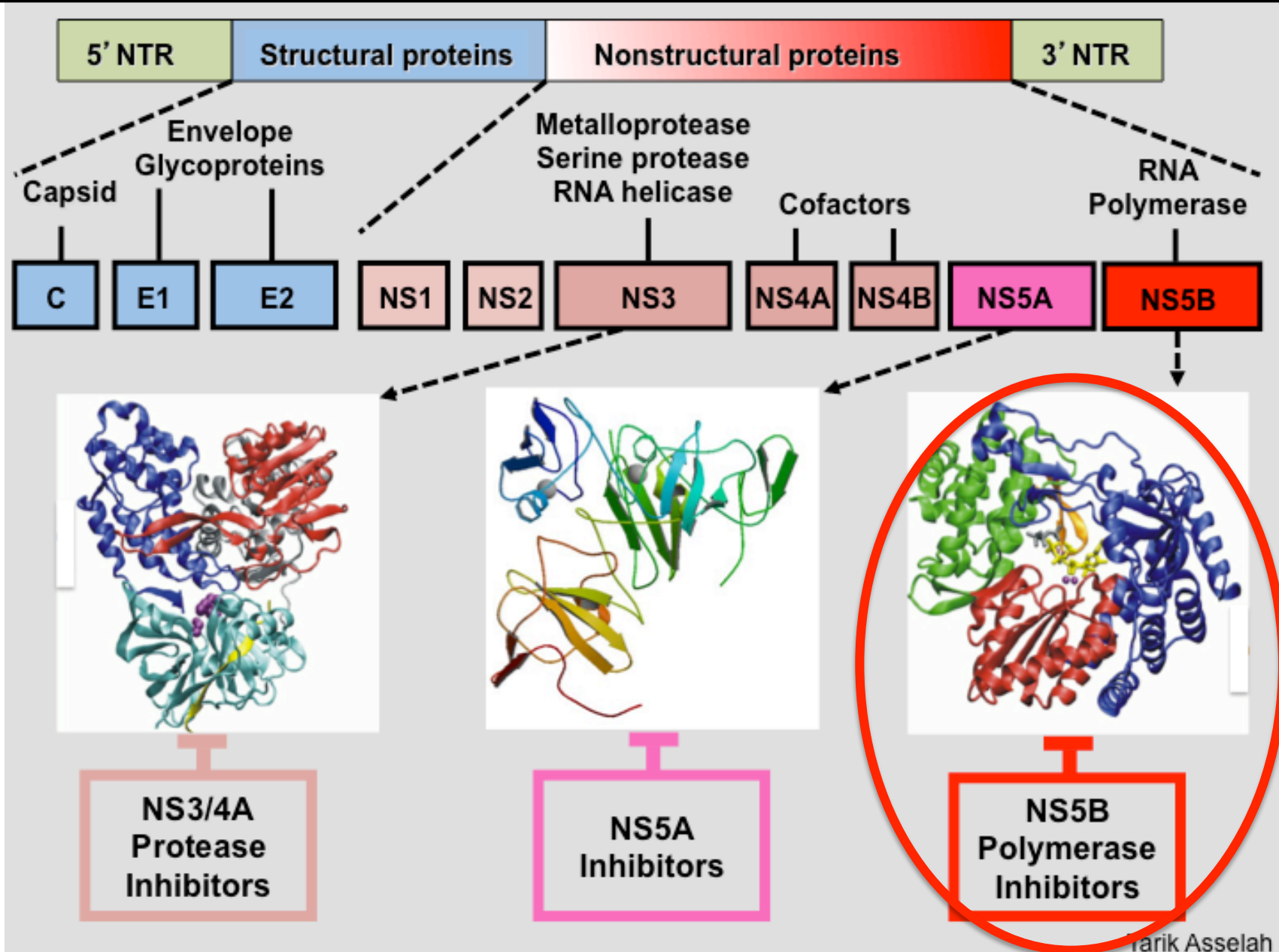
Gilead Sciences

Ограничения

Данная презентация предназначена исключительно для образовательных целей в ответ на неофициальный вопрос или запрос

Символ † означает, что слайд может содержать информацию о применении препарата, не одобренную на настоящий момент EMA/FDA

Препараты прямого противовирусного действия†



Изучающиеся режимы лечения гепатита С, III фаза[†]

•Режимы с 1 ППД + PegIFN alfa/RBV

- Faldaprevir* (BI 201335, PI)
- Daclatasvir* (BMS-790052, NS5A)
- Sofosbuvir* (GS-7977, NI)
- Simeprevir* (TMC435, PI)
- Alisporivir* (CYP) **On Hold**
- MK 5172

•Альтернативное дозирование

- TVR BID* (approved PI)

•Режимы с 2 ППД + PegIFN alfa/RBV

- Daclatasvir + asunaprevir*

•Новые интерфероны

- PegIFN lambda-1a + RBV
- PegIFN lambda-1a + daclatasvir + RBV**

•Режимы без интерферона

- Sofosbuvir + RBV
- Sofosbuvir + GS-5885 (ФКД) ± RBV
- Daclatasvir + asunaprevir
- ABT-450/RTV + ABT-267 ± ABT-333 ± RBV
- Faldaprevir + BI207127 + RBV

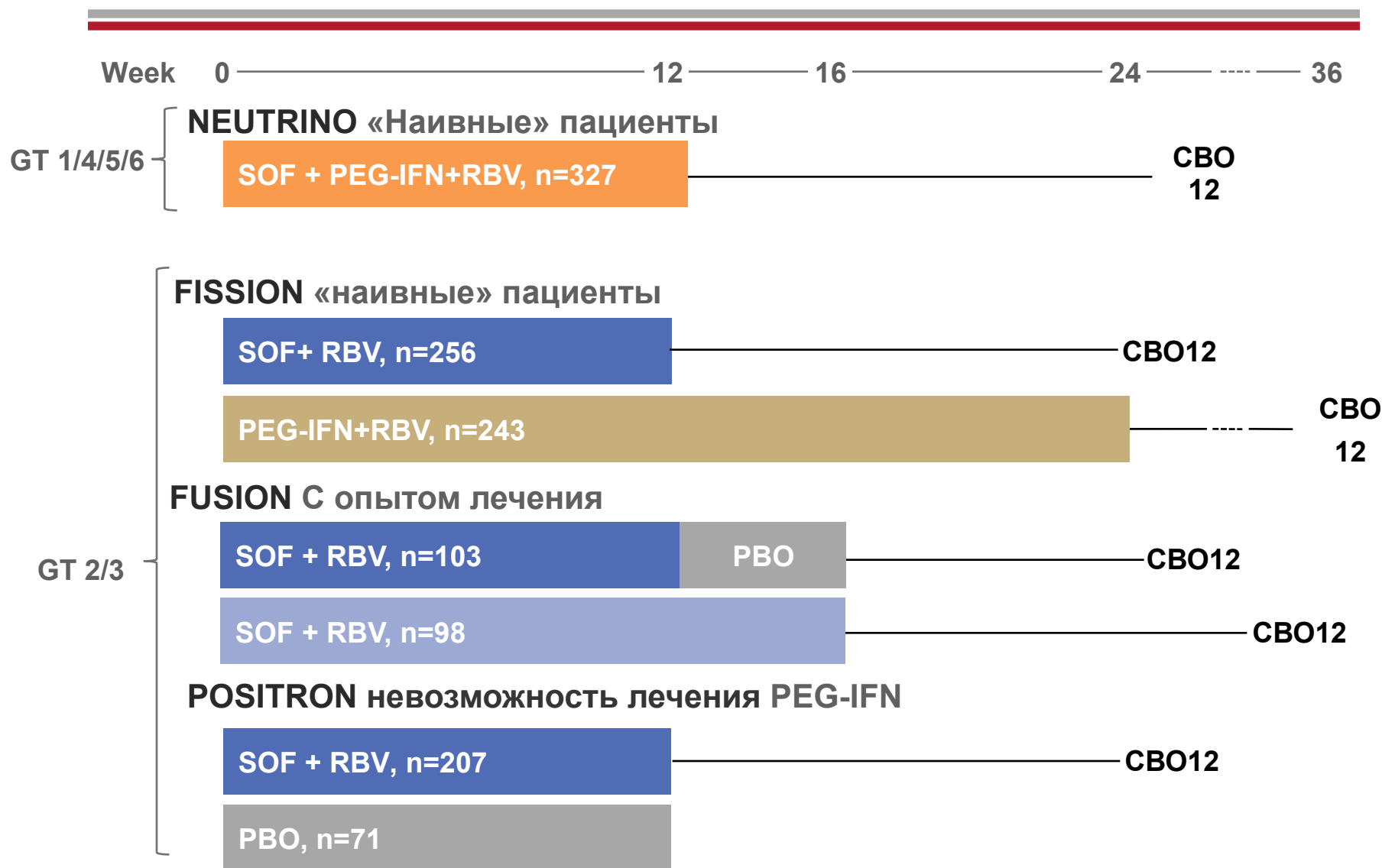
*Studied with pegIFN-α2a. †Studied with both pegIFN-α2a and pegIFN-α2b.** Phase 2a

ClinicalTrials.gov.

Софосбувир: исследования 3 фазы

Исследование	Профиль паицентов	Кличество пациентов	% пациентов с циррозом
NEUTRINO	GT 1,4,5,6 наивные	327	54 (17%)
FISSION	GT 2 & 3 наивые	499	100 (20%)
FUSION	GT 2 & 3 леченые	201	68 (34%)
POSITRON	GT 2 & 3 С непереносимостью, противопоказаниями к ИФН или отказывающиеся лечиться ИФН	278	44 (15%)
Всего		1,302	266 (20%)

Софосбувир: дизайн исследований 3 фазы

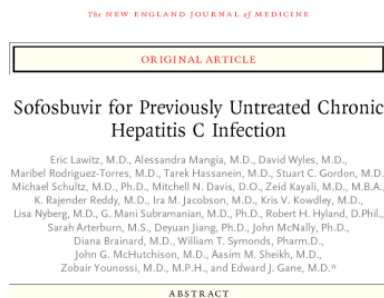


Основные результаты исследований 3 фазы опубликованы в NEJM



◆ 2 статьи опубликованы онлайн к моменту проведения EASL в 2013

FISSION & NEUTRINO



BACKGROUND
In phase 2 trials, the nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir was effective in previously untreated patients with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1, 2, or 3 infection.

METHODS
We conducted two phase 3 studies in previously untreated patients with HCV infection. In a single-group, open-label study, we administered a 12-week regimen of sofosbuvir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in 327 patients with HCV genotype 1, 4, 5, or 6 of whom 98% had genotype 1 or 4. In a noninferiority trial, 499 patients with HCV genotype 2 or 3 infection were randomly assigned to receive sofosbuvir plus ribavirin for 12 weeks or peginterferon alfa-2a plus ribavirin for 24 weeks. In the two studies, the primary end point was a sustained virologic response at 12 weeks after the end of therapy.

RESULTS
In the single-group study, a sustained virologic response was reported in 90% of patients (95% confidence interval, 87 to 93). In the noninferiority trial, a sustained response was reported in 67% of patients in both the sofosbuvir-ribavirin group and the peginterferon-ribavirin group. Response rates in the sofosbuvir-ribavirin group were lower among patients with genotype 3 infection than among those with genotype 2 infection (56% vs. 59%). Adverse events (including fatigue, headache, nausea, and neutropenia) were less common with sofosbuvir than with peginterferon.

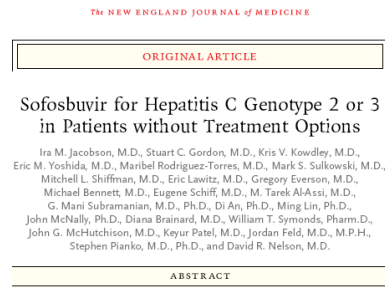
CONCLUSIONS
In a single-group study of sofosbuvir combined with peginterferon-ribavirin, patients with predominantly genotype 1 or 4 HCV infection had a rate of sustained virologic response of 90% at 12 weeks. In a noninferiority trial, patients with genotype 2 or 3 infection who received either sofosbuvir or peginterferon with ribavirin had nearly identical rates of response (67%). Adverse events were less frequent with sofosbuvir than with peginterferon. (Funded by Gilead Sciences; ClinicalTrials.gov numbers, NCT01497366 and NCT01641640.)

N ENGL J MED NEJM.ORG

1

Lawitz E, et al. *N Engl J Med*. 2013 Apr 23 [Epub ahead of print]

FUSION & POSITRON



BACKGROUND
Patients chronically infected with hepatitis C virus (HCV) genotype 2 or 3 for whom treatment with peginterferon is not an option, or who have not had a response to prior interferon treatment, currently have no approved treatment options. In phase 2 trials, regimens including the oral nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir have shown efficacy in patients with HCV genotype 2 or 3 infection.

METHODS
We conducted two randomized, phase 3 studies involving patients with chronic HCV genotype 2 or 3 infection. In one trial, patients for whom treatment with peginterferon was not an option received oral sofosbuvir and ribavirin (207 patients) or matching placebo (71) for 12 weeks. In a second trial, patients who had not had a response to prior interferon therapy received sofosbuvir and ribavirin for 12 weeks (105 patients) or 16 weeks (98). The primary end point was a sustained virologic response at 12 weeks after therapy.

RESULTS
Among patients for whom treatment with peginterferon was not an option, the rate of a sustained virologic response was 78% (95% confidence interval [CI], 72 to 83) with sofosbuvir and ribavirin, as compared with 0% with placebo (P<0.001). Among previously treated patients, the rate of response was 59% with 12 weeks of treatment, as compared with 73% with 16 weeks of treatment (difference, -23 percentage points; 95% CI, -35 to -11; P<0.001). In both studies, response rates were lower among patients with genotype 3 infection than among those with genotype 2 infection and, among patients with genotype 3 infection, lower among those with cirrhosis than among those without cirrhosis. The most common adverse events were headache, fatigue, nausea, and insomnia; the overall rate of discontinuation of sofosbuvir was low (1 to 2%).

CONCLUSIONS
In patients with HCV genotype 2 or 3 infection for whom treatment with peginterferon and ribavirin was not an option, 12 or 16 weeks of treatment with sofosbuvir and ribavirin was effective. Efficacy was increased among patients with HCV genotype 2 infection and those without cirrhosis. In previously treated patients with genotype 3 infection, 16 weeks of therapy was significantly more effective than 12 weeks. (Funded by Gilead Sciences; ClinicalTrials.gov numbers, NCT01542788 and NCT01604890.)

N ENGL J MED NEJM.ORG

1

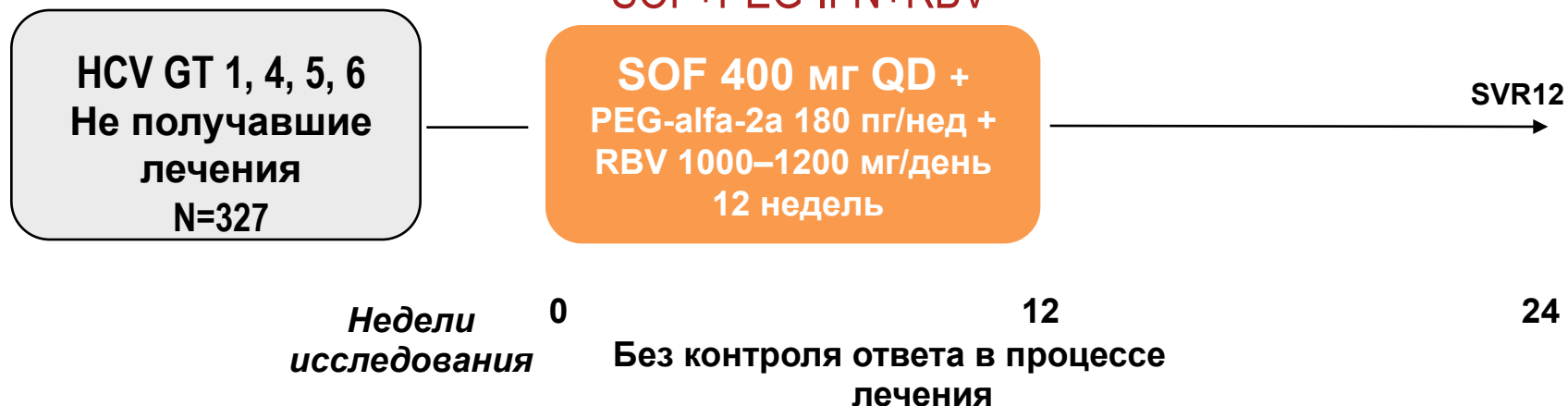
Jacobson IM, et al. *N Engl J Med*. 2013 Apr 23 [Epub ahead of print]



Группа пациентов GT 1, 4, 5, 6, ранее не получавших лечения: SOF+PEG-IFN+RBV x 12 недель

Дизайн исследования NEUTRINO

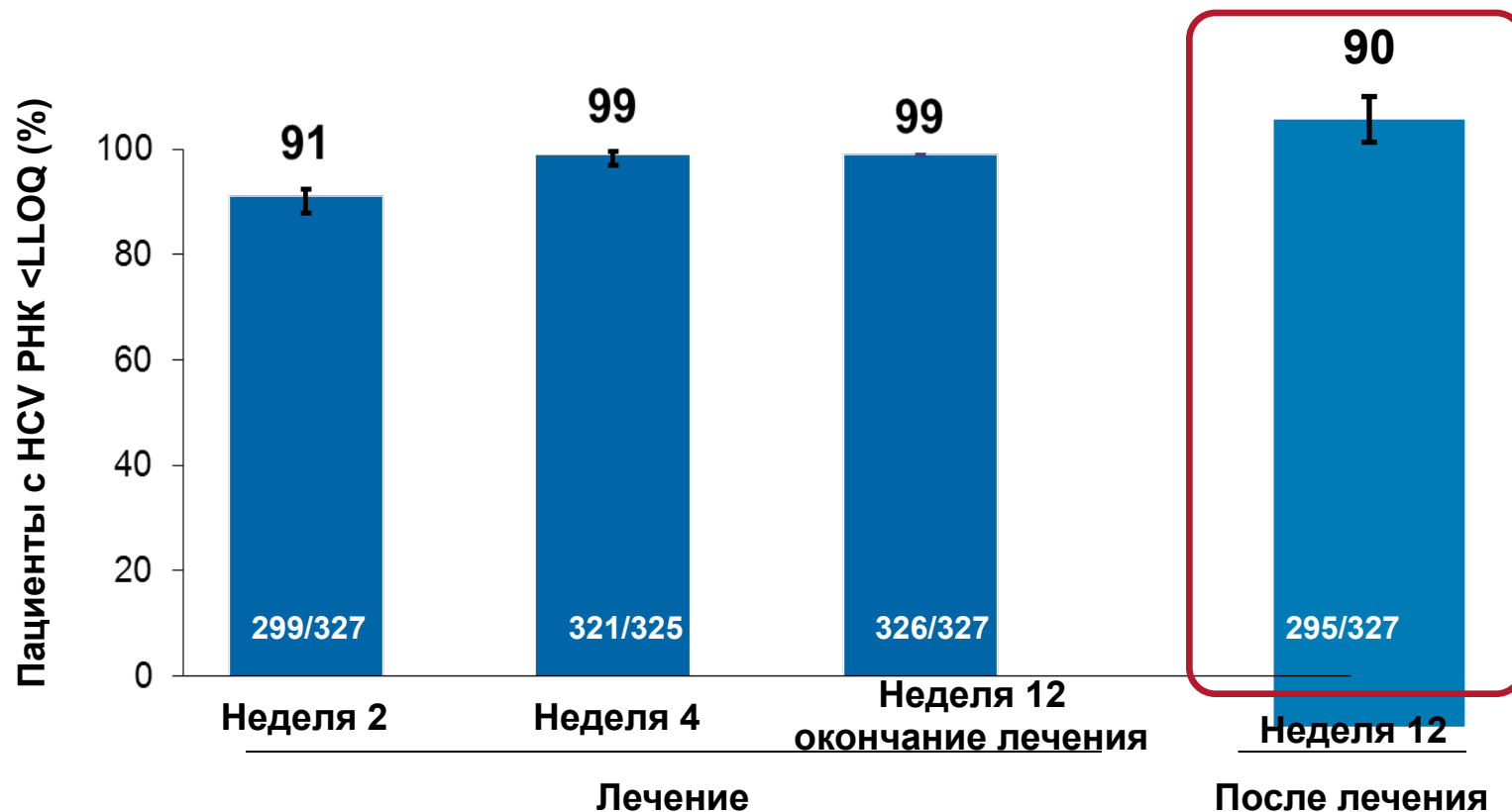
Открытое исследование 3 фазы для оценки безопасности и эффективности
SOF+PEG-IFN+RBV



- ♦ Первичная конечная точка:
 - Сравнение эффективности (достижение СВО) с «исторической» группой контроля (60%)
- ♦ Расширенные критерии включения:
 - 20% пациентов с циррозом, без ограничений по возрасту и ИМТ, была возможна заместительная терапия опиоидной зависимости, тромбоциты $\geq 90,000/\text{mm}^3$, нейтрофилы $\geq 1500/\text{mm}^3$ или $1000/\text{mm}^3$ (Blacks)

Группа пациентов GT 1, 4, 5, 6, ранее не получавших лечения: SOF+PEG-IFN+RBV x 12 недель

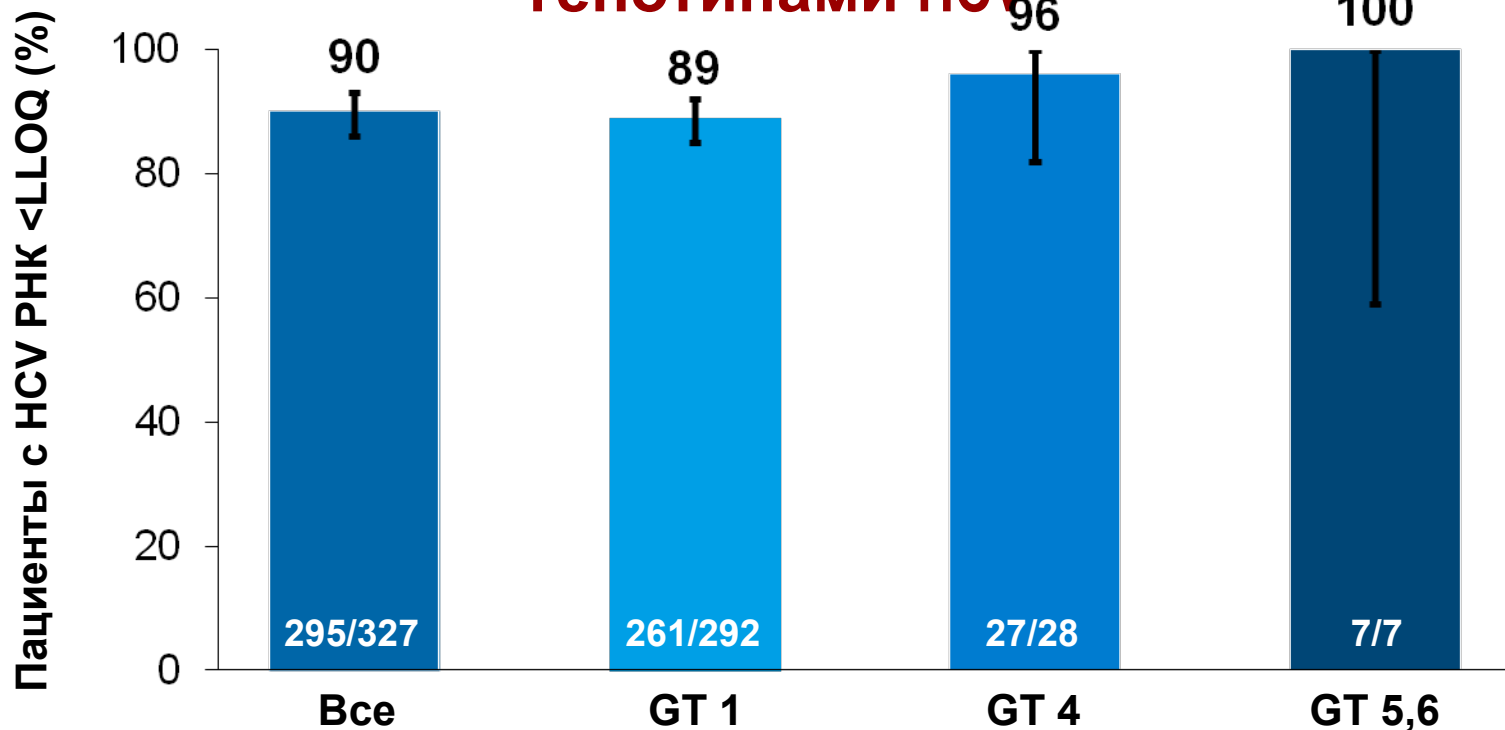
NEUTRINO: первичные точки и вирусологический ответ



- ◆ Достигнуты цели, поставленные для первичной точки – показано преимущество в эффективности над «исторической» группой контроля 60% ($P < 0.001$)
- ◆ Обострение наступило у всех пациентов с вирусологической неудачей
- ◆ Не наблюдалось случаев мутации S282T в популяционном исследовании и глубоком секвенировании (порог определения 1%)

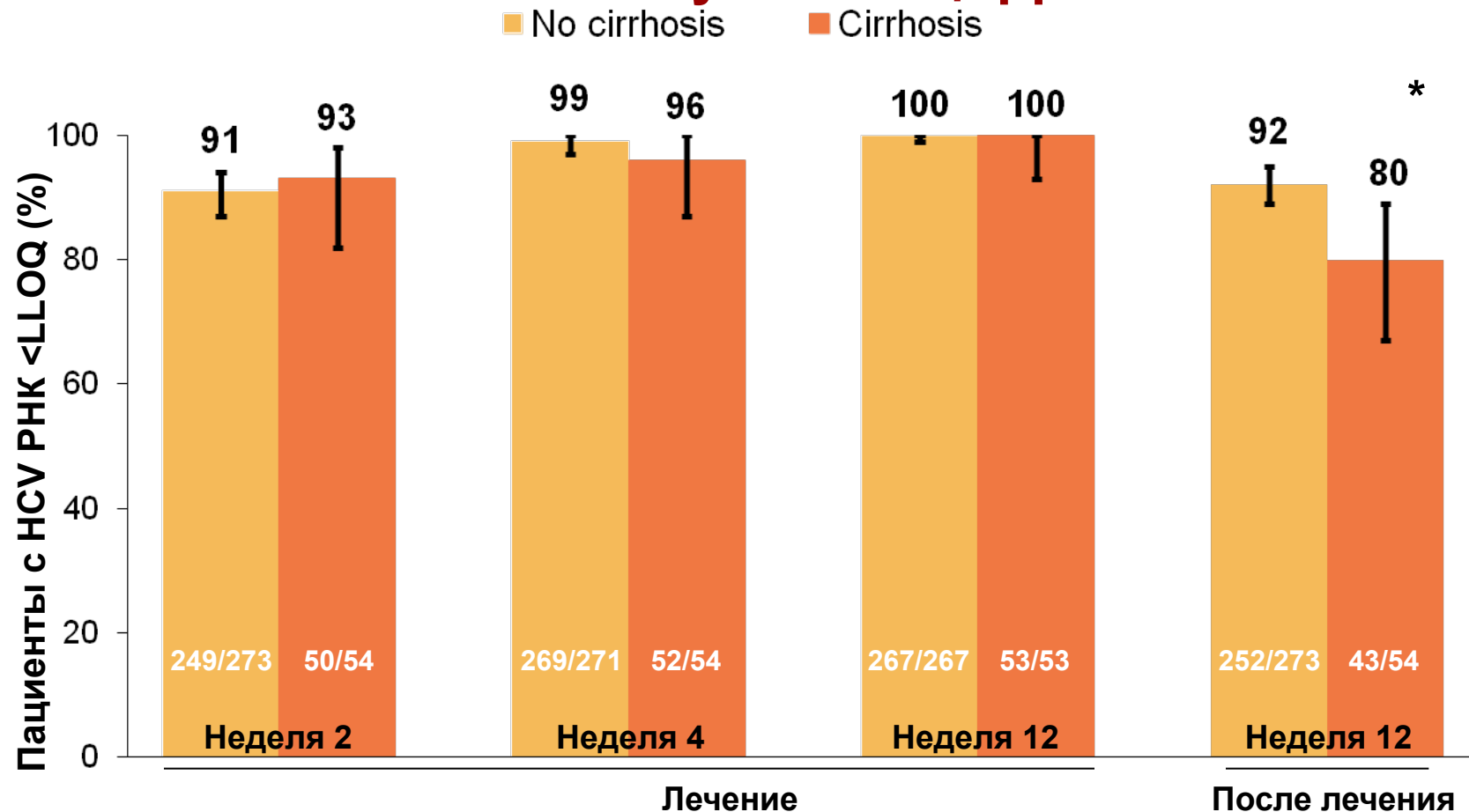
Группа пациентов GT 1, 4, 5, 6, ранее не получавших лечения: SOF[†]
+PEG-IFN+RBV x 12 недель

NEUTRINO: достижение СВО в группах с разными генотипами HCV



Группа пациентов GT 1, 4, 5, 6, ранее не получавших лечения: SOF + PEG-IFN + RBV x 12 недель

NEUTRINO: зависимость частоты достижения СВО от наличия / отсутствия цирроза



Error bars represent 95% confidence intervals

Lawitz E, et al. EASL 2013. Amsterdam, The Netherlands. Oral #1411

*SVR12 GT1 = 81%

NEUTRINO: информация о безопасности

		SOF+PEG-IFN+RBV N=327
Общий профиль безопасности	Всего побочных эффектов, n (%)	310 (95)
	Побочных эффектов 3–4 степени, n (%)	48 (15)
	Серьезных побочных эффектов, n (%)	4 (1)
	Требующих отмены терапии, n (%)	5 (< 2)
Гематологическ ие отклонения	Лабор. отклонения 3-4 степени, n (%)	159 (49)
	Гемоглобин < 10 g/dL, n (%)	74 (23)
	Гемоглобин < 8.5 g/dL, n (%)	8 (2)
	Абсолютн. количество нейтрофилов < 750/мм ³ , n (%)	66 (20)
	Снижение тромбоцитов < 50,000/мм ³ , n (%)	1 (< 1)

- ◆ SOF хорошо переносился без каких-либо дополнительных эффектов к уже известному профилю побочных эффектов режима PEG-IFN+RBV
- ◆ Из наиболее частых НЯ были утомляемость (59%), головная боль (36%), тошнота (34%), нарушение сна (25%)
- ◆ Всего 5/327 (1.5%) пациентов прекратили лечение вследствие НЯ

ГТ 1, 4, 5, 6, пациенты ранее не получавшие
лечения: SOF+PEG-IFN+RBV x 12 недель

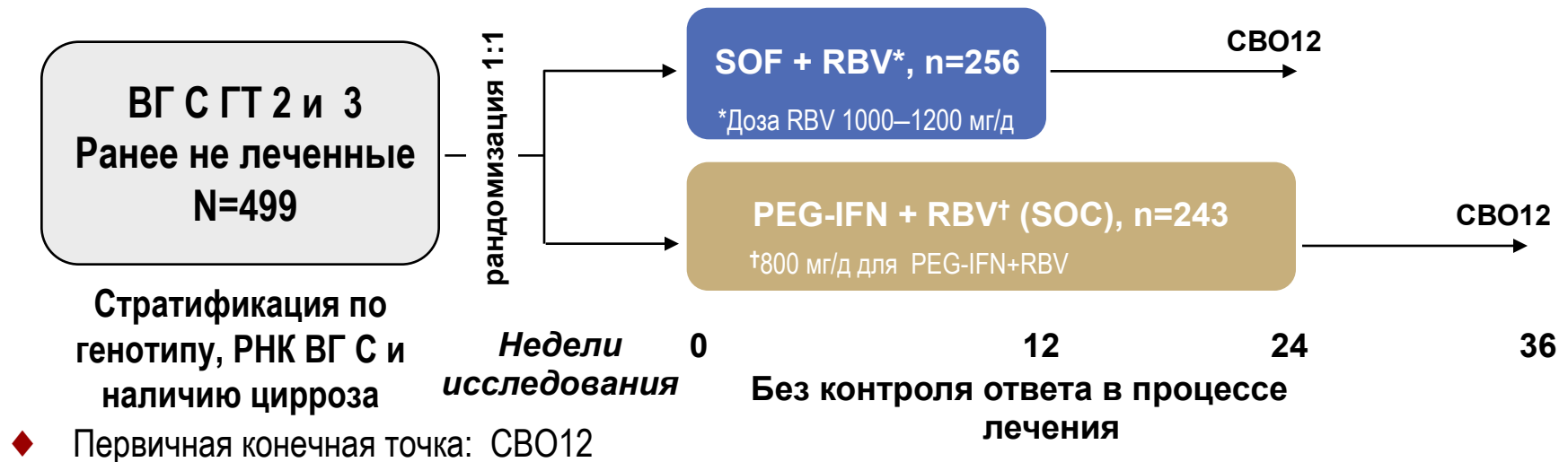
Выводы исследования NEUTRINO

- ◆ Лечение режимом SOF+PEG-IFN+RBV в течение 12 недель привело к частоте СВО12 у 90% пациентов
 - Статистически достоверно более высокая частота СВО по сравнению с частотой 60% СВО исторической группой контроля
 - 80% СВО у пациентов с циррозом
- ◆ Частота СВО у пациентов с инфекцией ВГС генотипов 4, 5 и 6 составила 97%
 - ◆ Обострение заболевания отмечено у всех пациентов с вирусологической неудачей
- ◆ Ни у одного пациента с обострением не обнаружено устойчивости (глубокое секвенирование, предел 1%)
- ◆ SOF хорошо переносился без появления каких-либо дополнительных НЯ к ожидаемому профилю безопасности режима PEG-IFN+RBV

Наивные пациенты GT 2 и GT 3: SOF+RBV против PEG-IFN+RBV†

Дизайн исследования FISSION

Режим SOF+RBV в течение 12 недель против 24 недель PEG-IFN+RBV. 3 фаза, открытое, международное, исследование оценки не меньшей эффективности (non-inferiority)



– Предопределенная граница не меньшей эффективности - 15%

◆ Расширенные критерии включения

– Отсутствие верхнего предела для возраста и ИМТ, разрешена заместительная терапия опиатами, тромбоциты $\geq 75,000/\text{мм}^3$ (цирроз)

РНК ВГ С анализировалась с помощью COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 HPS, с нижним порогом определения 25 МЕ/мл
Gane E, et al. EASL 2013. Amsterdam, The Netherlands. Oral #5
Lawitz E, et al. *N Engl J Med*. 2013 Apr 23 [Epub ahead of print]

Наивные пациенты GT 2 и GT 3: SOF+RBV против PEG-IFN+RBV ‡

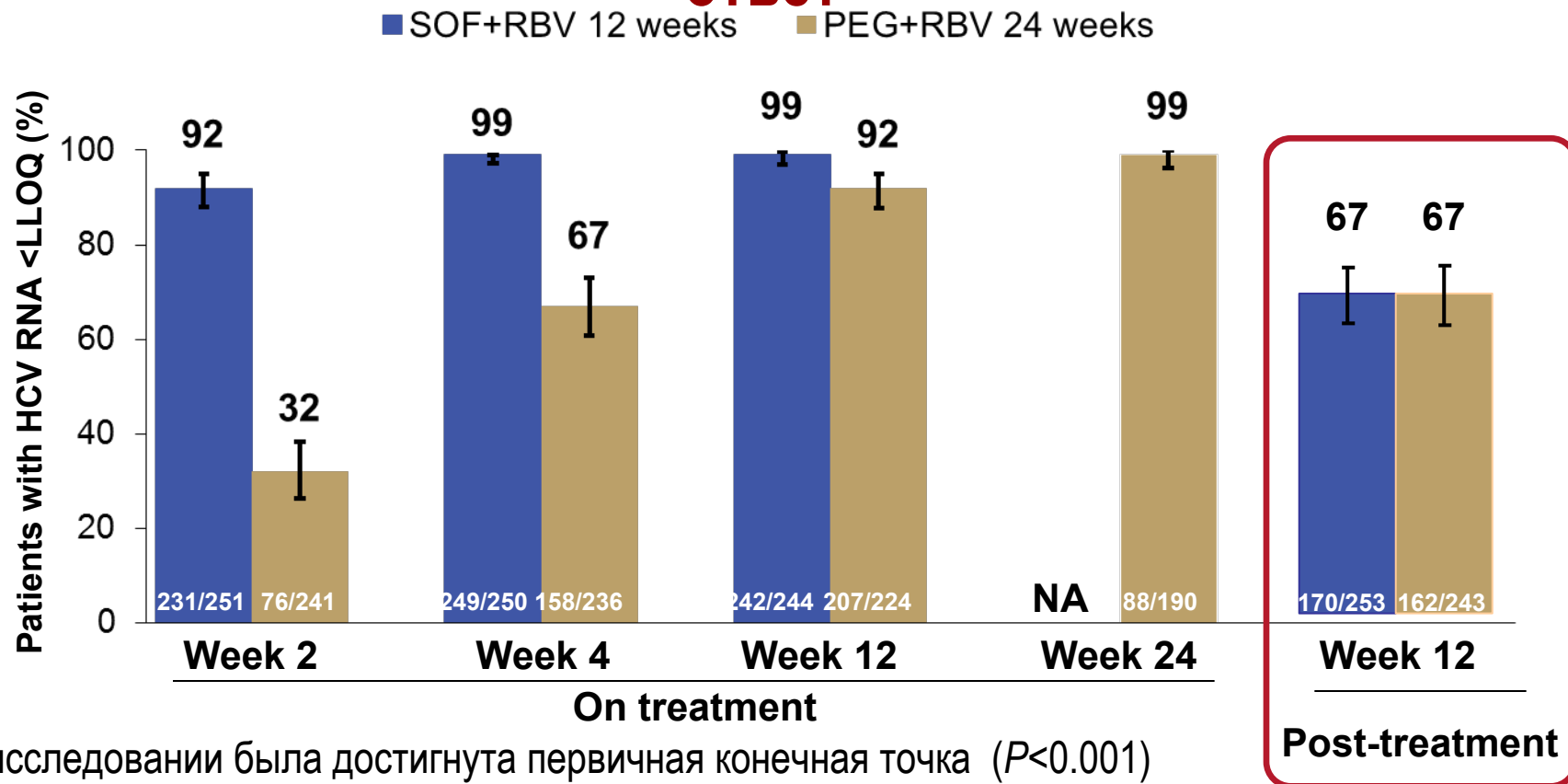
Демографические характеристики в исследовании **FISSION**

	SOF+RBV n=256	PEG-IFN+RBV n=243
Средний возраст, годы (разброс)	48 (20–72)	48 (19–77)
Мужчины, n (%)	171 (67)	156 (64)
Белые, n (%)	223 (87)	212 (87)
Средний ИМТ, кг/м ² (разброс)	28 (17–51)	28 (19–52)
<i>IL28B</i> CC, n (%)	108 (43)	106 (44)
ГТ 3, n (%)	183 (72)	176 (72)
Средняя исходная HCV RNA, log ₁₀ МЕ/мл (разброс)	6.0 (3.2–8.3)	6.0 (3.2–7.6)
Цирроз, n (%)	50 (20)	50 (21)

Наивные пациенты GT 2 и GT 3: SOF+RBV против PEG-IFN+RBV **†**

FISSION Первичная конечная точка и вирусологический

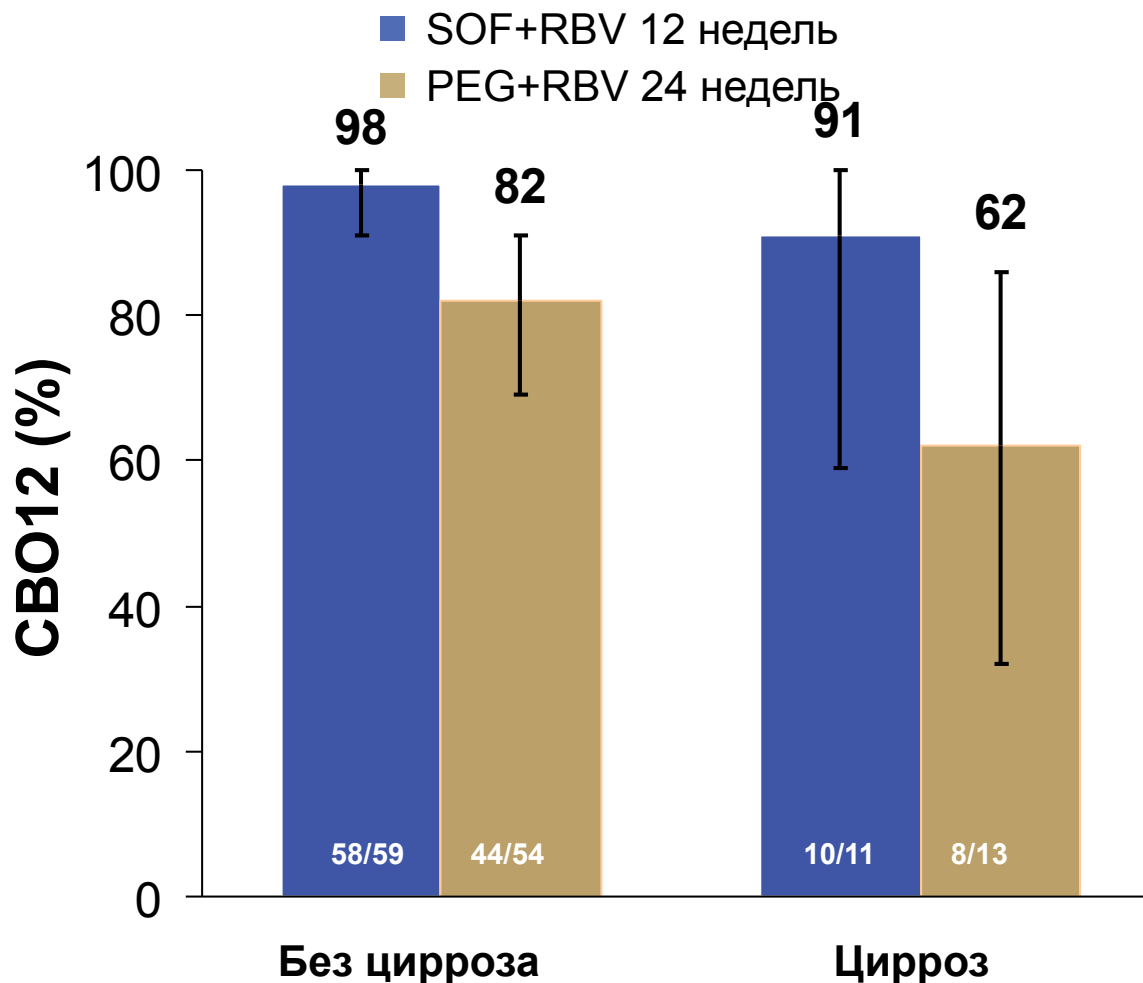
ОТВЕТ



- ◆ В исследовании была достигнута первичная конечная точка ($P < 0.001$)
 - ◆ Обострение отмечено почти у всех пациентов с вирусологической неудачей
 - ◆ Был один случай вирусологического прорыва у пациента с подозрением на нарушение режима лечения с подтвержденным отсутствием препарата в плазме крови
 - ◆ Мутация S282T не обнаруживалась при популяционном или глубоком секвенировании (предел 1%)
- Gane E, et al. EASL 2013. Amsterdam, The Netherlands. Oral #5
 Lawitz E, et al. *N Engl J Med*. 2013 Apr 23 [Epub ahead of print]
- Error bars represent 95% confidence intervals

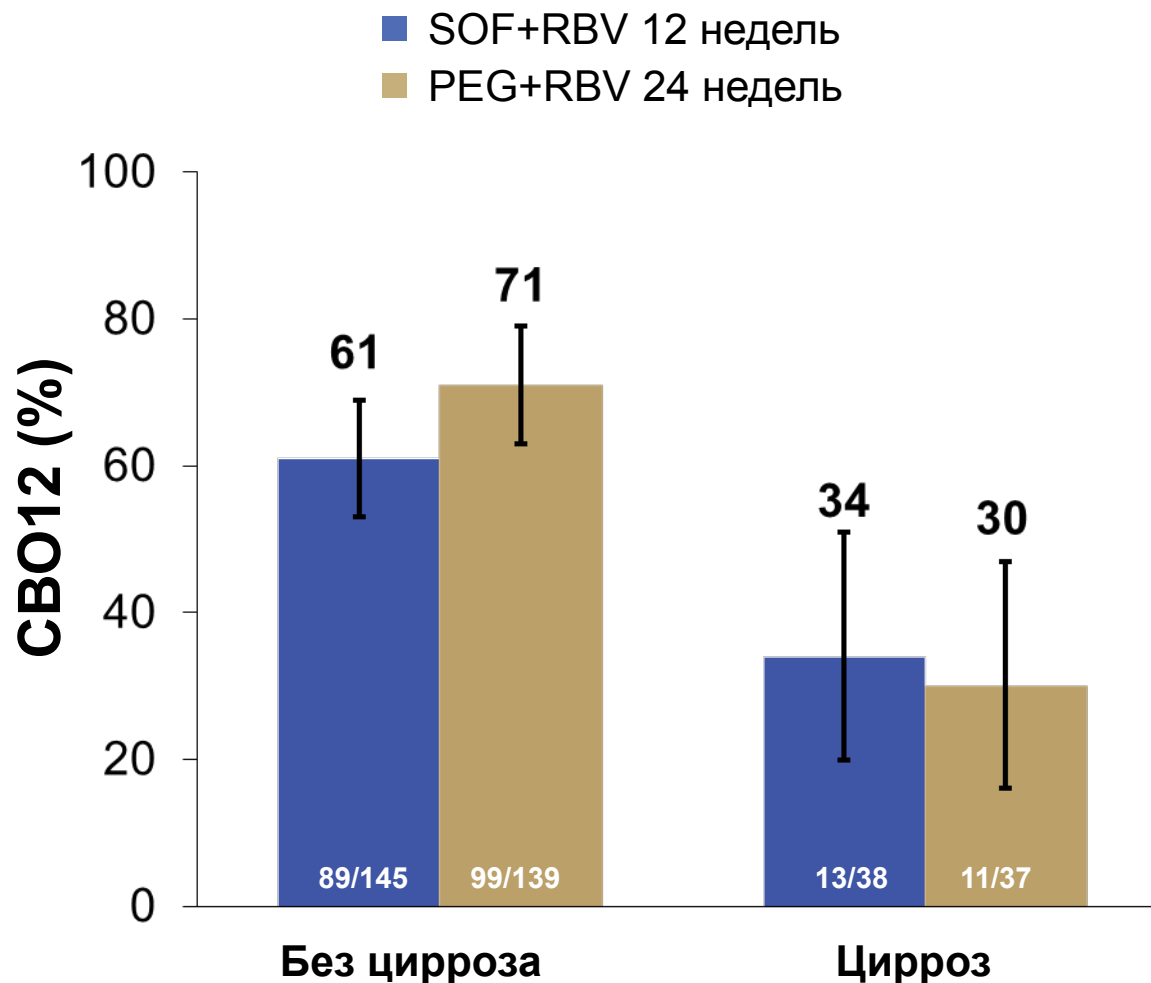
Наивные пациенты GT 2 и GT 3: SOF+RBV против PEG-IFN+RBV ‡

FISSION CBO12 для генотипа 2



Наивные пациенты GT 2 и GT 3: SOF+RBV против PEG-IFN+RBV †

FISSION CBO12 для генотипа 3



Наивные пациенты GT 2 и GT 3: SOF+RBV против PEG-IFN+RBV ‡

FISSION выводы по безопасности

		SOF+RBV ^a	PEG-IFN+RBV ^b
Безопасность в целом	НЯ, n (%)	220 (86)	233 (96)
	НЯ Степень ≥ 3, n (%)	18 (7)	45 (19)
	Серьезные НЯ, n (%)	7 (3)	3 (1)
	Отмена лечения из-за НЯ, n (%)	3 (1)	26 (11)
Гематологические отклонения	Hb < 10.0 г/дл, n (%)	23 (9)	35 (15)
	Hb < 8.5 г/дл, n (%)	1 (<1)	4 (2)
	Абсолютное количество нейтрофилов < 750/mm ³ , n (%)	0	36 (15)
	Тромбоциты < 50,000/mm ³ , n (%)	0	18 (7)

^aRBV доза 1000-1200 мг/день для SOF+RBV

^bRBV доза 800 мг/день для PEG-IFN+RBV

- ◆ Показатель HRQoL в период лечения был лучше в группе SOF+RBV против группы PEG-IFN+RBV

Наивные пациенты GT 2 и GT 3: SOF+RBV против PEG-IFN+RBV †

FISSION Выводы

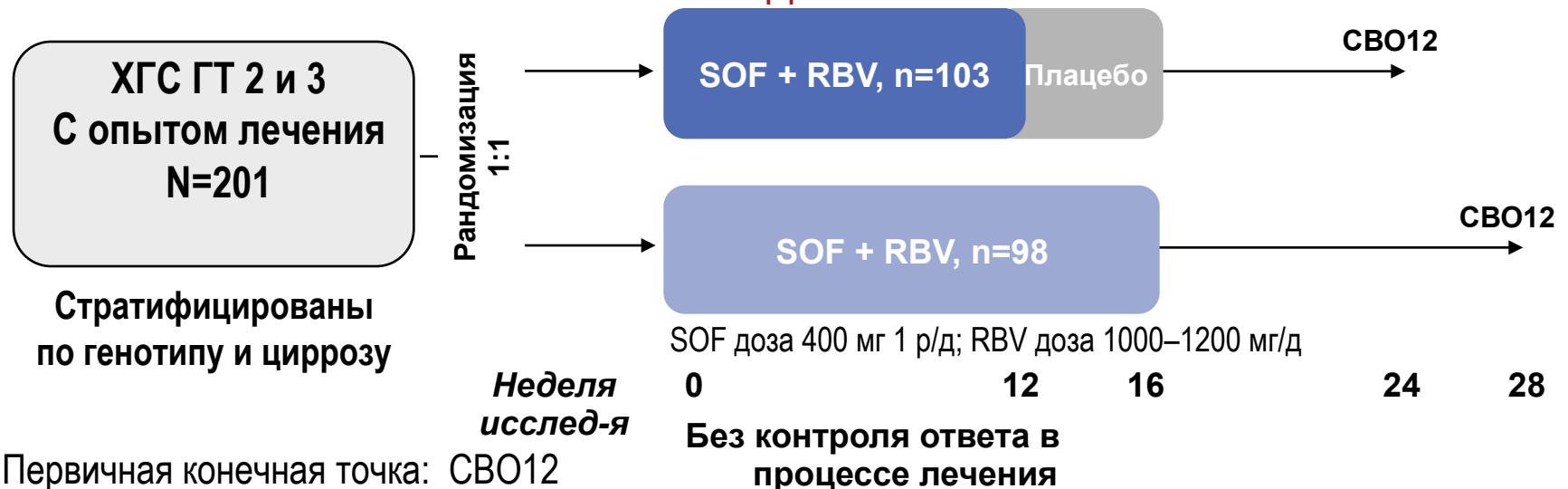
- ◆ SOF+RBV представляет простой, хорошо переносящийся безинъекционный режим для ранее не получавших лечения пациентов с инфекцией ВГ С GT 2 или 3
 - ◆ В целом, SOF+RBV x12 недель был не менее эффективен по сравнению с PEG-IFN+RBV x24 недели
 - ◆ У пациентов с GT 2 прием SOF+RBV привел к более высокой частоте СВО12 (97%) в сравнении с PEG-IFN+RBV (78%)
 - ◆ При вирусологической неудаче режима SOF+RBV устойчивости не обнаружено
 - ◆ Обострение отмечено во всех кроме 1 случая вирусологической неудачи в группе SOF+RBV (вирусологический прорыв вследствие нарушения режима приема препаратов)
- ◆ Режим SOF+RBV хорошо переносился
 - Меньше НЯ в сравнении с PEG-IFN+RBV
 - Профиль безопасности сопоставим с RBV
- ◆ Исследования, оценивающие стратегии для дальнейшего повышения частоты СВО при GT 3, продолжаются

Пациенты с ГТ2 и 3 и опытом лечения: SOF+RBV 12 против 16 недель

Дизайн исследования FUSION

Фаза 3 SOF+RBV в течение 12 против 16 недель

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании



- ◆ Первичная конечная точка: CBO12
 - Предварительно спланированное сравнение каждой группы с исторической частотой CBO 25%
- ◆ Расширенные критерии включения
 - Возможность включения 30% пациентов с циррозом, отсутствие верхнего лимита по возрасту и ИМТ
 - тромбоциты $\geq 50,000/\text{мм}^3$, нет минимума по нейтрофилам

Пациенты с ГТ2 и 3 и опытом лечения: SOF+RBV 12 против 16
недель



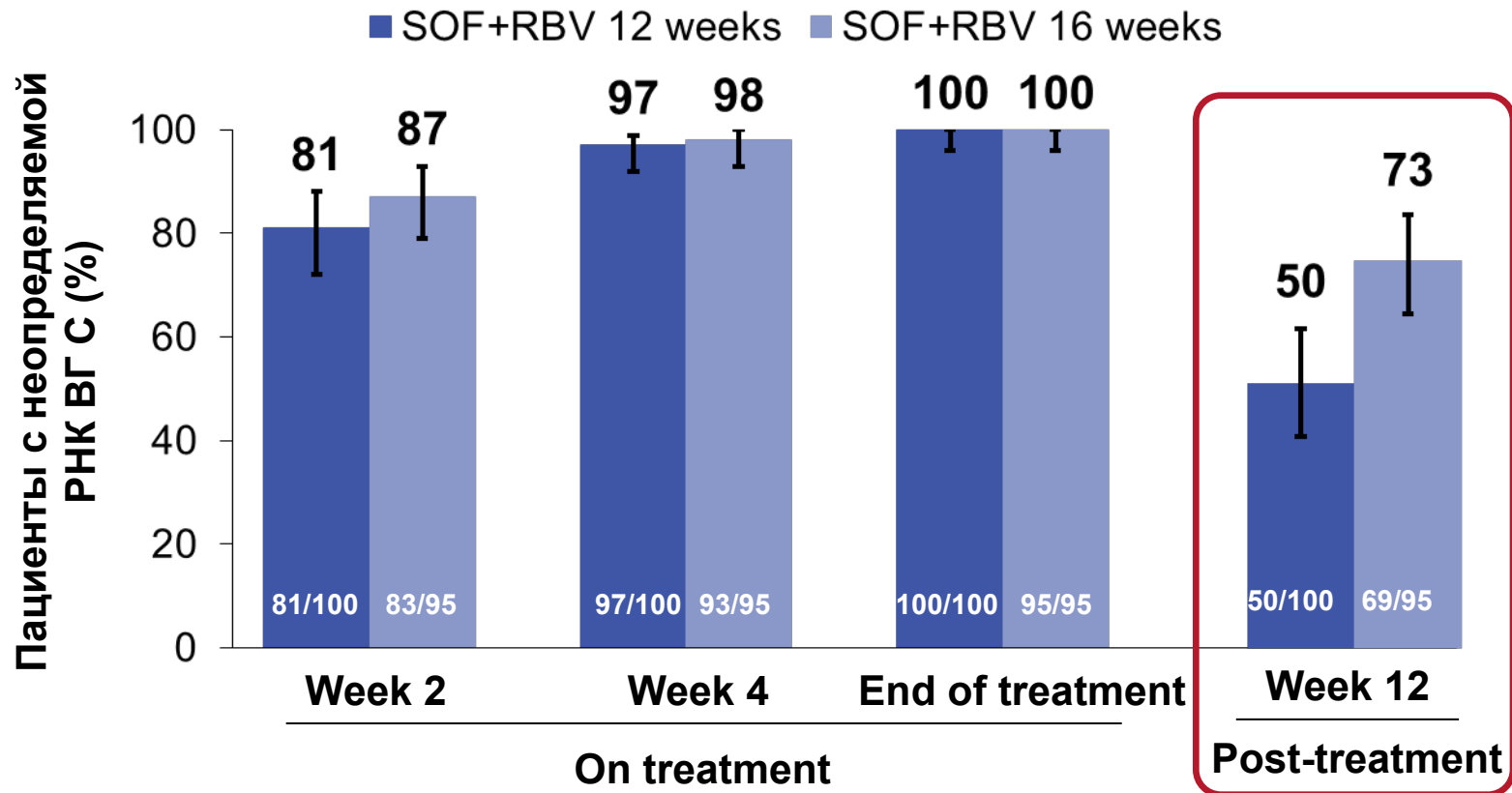
Демографические характеристики FUSION

	SOF+RBV 12 недель n=103	SOF+RBV 16 недель n=98
Средний возраст, годы (разброс)	54 (30–69)	54 (24–70)
мужчины, n (%)	73 (71)	67 (68)
Белые, n (%)	88 (85)	86 (88)
Средний ИМТ, кг/м ² (разброс)	28 (19–43)	29 (20–44)
<i>IL28B</i> CC, n (%)	31 (30)	30 (31)
ГТ 3, n (%)	64 (62)	63 (64)
Средняя исходная HCV RNA, log ₁₀ МЕ/мл	6.5 (4.7–7.6)	6.5 (5.1–7.6)
Цирроз, n (%)	36 (35)	32 (33)
Предыдущее обострение, n (%)	78 (76)	73 (75)

Пациенты с ГТ2 и 3 и опытом лечения: SOF+RBV 12 против 16 недель



FUSION Первичная конечная точка и вирусол. ответ

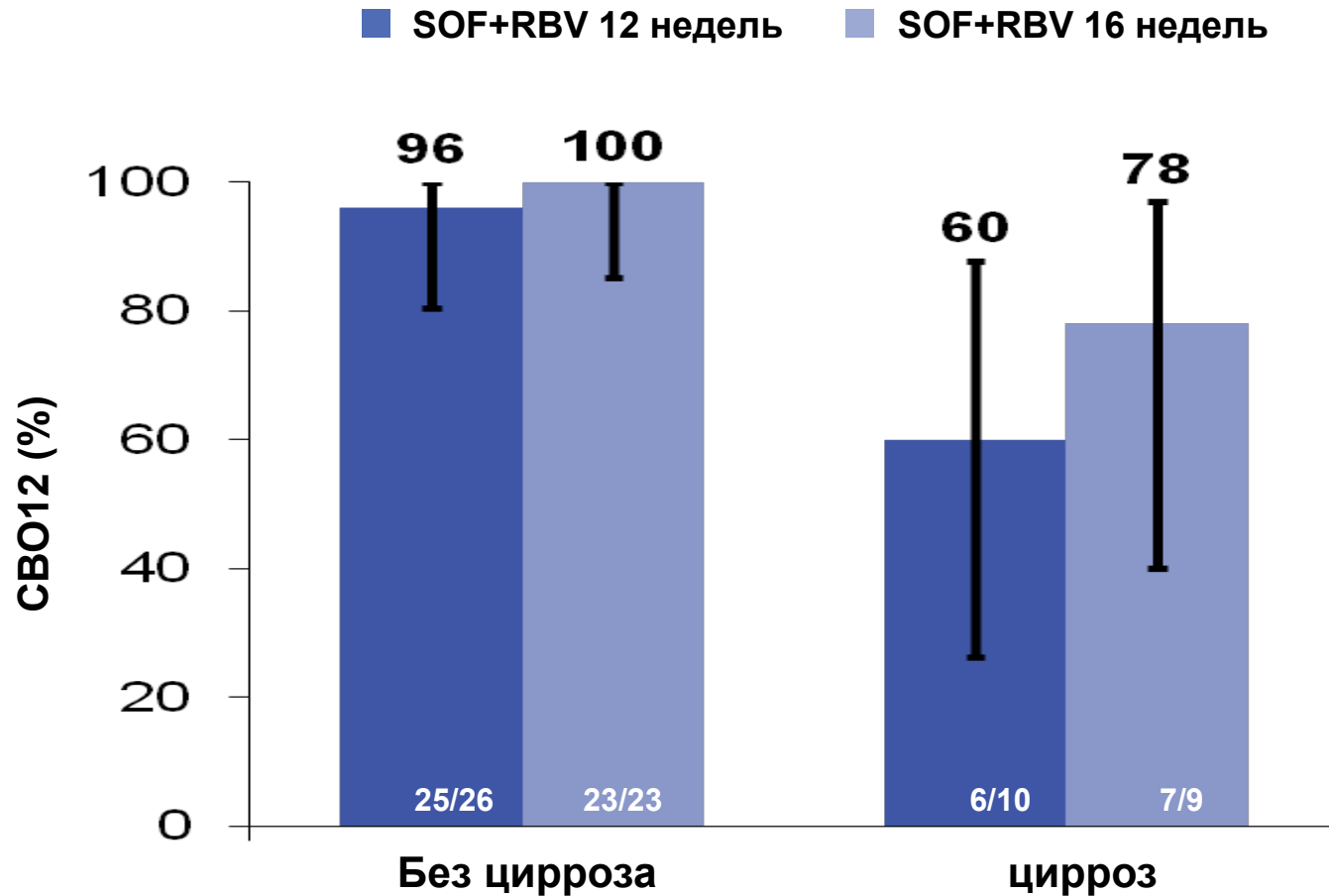


- ◆ В исследовании достигнута первичная конечная точка превосходства в предварительно установленном FDA методе сравнения каждой группы с исторической частотой СВО контроля 25% ($P < 0.001$ для обеих групп)
- ◆ Обострение отмечено во всех случаях вирусологической неудачи
- ◆ Мутация S282T не обнаруживалась при популяционном или глубоком секвенировании (1% предел)

Пациенты с ГТ2 и 3 и опытом лечения: SOF+RBV 12 против 16 недель



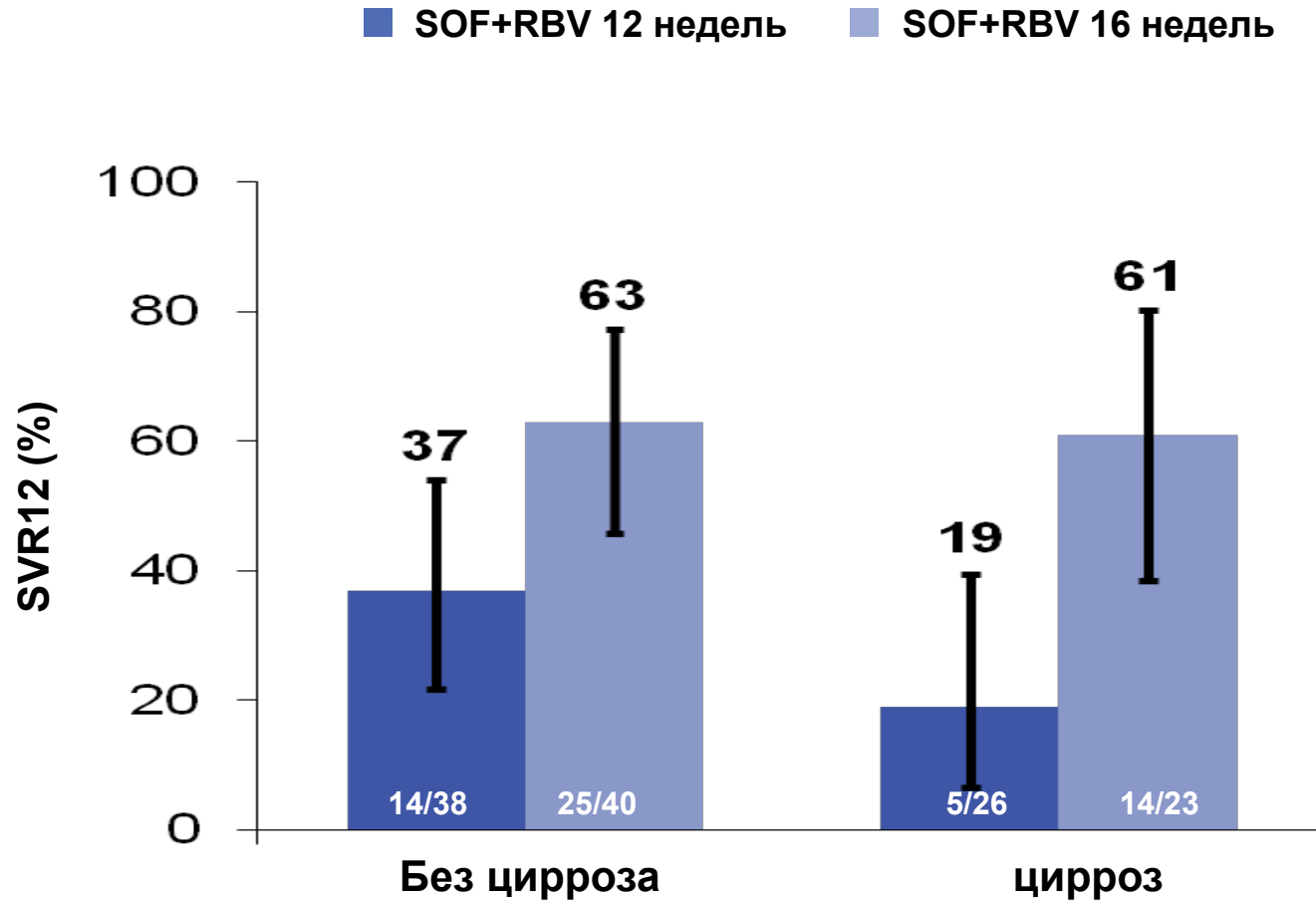
FUSION CBO12 для ГТ 2



Пациенты с ГТ2 и 3 и опытом лечения: SOF+RBV 12 против 16 недель



FUSION CBO12 для ГТ 3



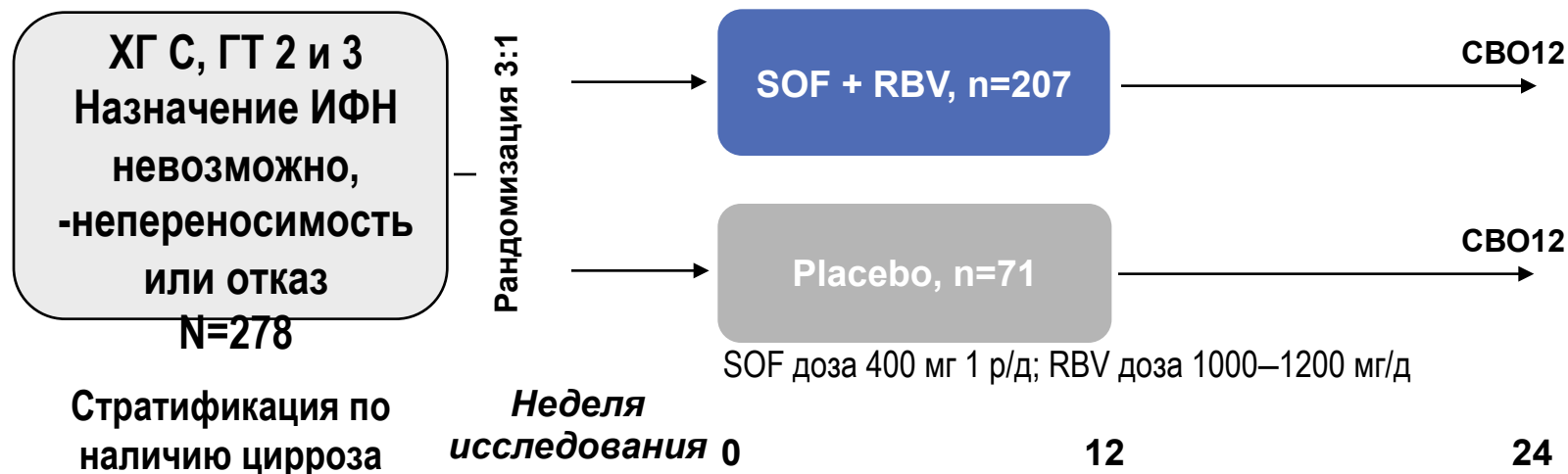
FUSION Выводы

- ◆ SOF+RBV представляет собой простой, хорошо переносимый режим для пациентов с инфекцией ВГ С ГТ 2 или 3 и опытом лечения
 - Пациенты с ГТ 2 продемонстрировали более высокую частоту СВО12 на фоне 12 или 16 недель лечения (86% и 94%, соответственно)
 - Увеличение продолжительности лечения до 16 недель существенно повышает частоту СВО у пациентов с ГТ 3, в частности у пациентов с циррозом
- ◆ Обострение отмечено у всех пациентов с неудачей
 - Отсутствие резистентности при неудаче (глубокое секвенирование, 1% предел)
- ◆ Режим SOF+RBV 12 или 16 недель хорошо переносился
 - Ни одной отмены из-за НЯ
 - Профиль безопасности сопоставим с RBV

Популяция с невозможностью назначения ИФН, ГТ2 и 3: SOF + RBV x 12 недель

Дизайн исследования POSITRON

SOF+RBV 12 недель против плацебо подобранные в международном, двойном-слепом рандомизированном исследовании 3 фазы



- ◆ Первичная конечная точка: CBO12 **Без контроля ответа на терапии**
 - Первичная гипотеза была преимущество SOF+RBV по сравнению с плацебо
- ◆ Расширенные критерии включения
 - Разрешено включение 20% пациентов с циррозом, отсутствие верхнего лимита по возрасту и ИМТ,
Нет нижнего лимита для тромбоцитов и нейтрофилов

HCV RNA analyzed by COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 HPS, with LLOQ of 25 IU/mL

Jacobson I, et al. EASL 2013. Amsterdam, The Netherlands. Oral #61

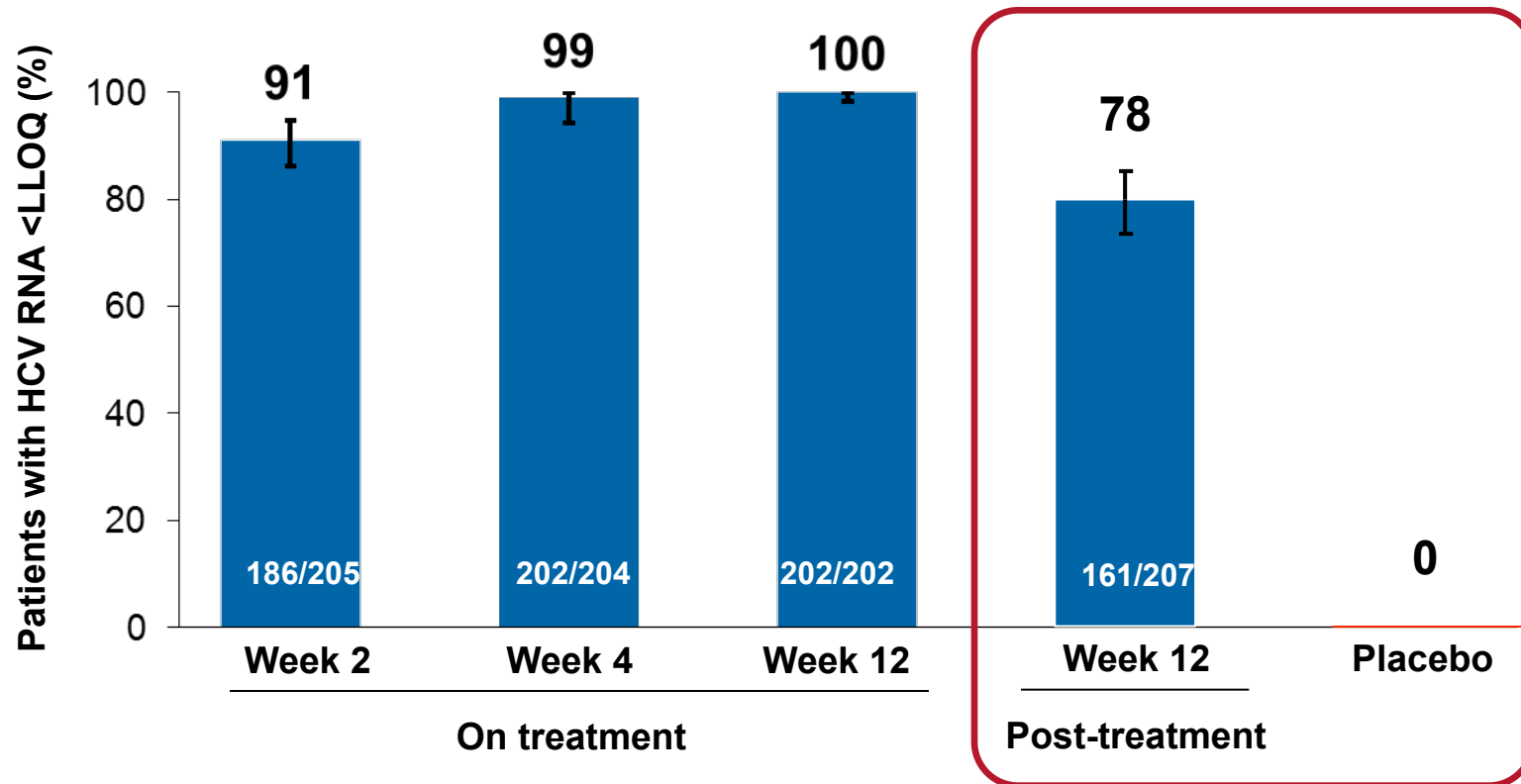
Jacobson IM, et al. *N Engl J Med*. 2013 Apr 23 [Epub ahead of print]

Популяция с невозможностью назначения ИФН, ГТ2 и 3: SOF+RBV[†] х 12 недель

Демографические характеристики в POSITRON

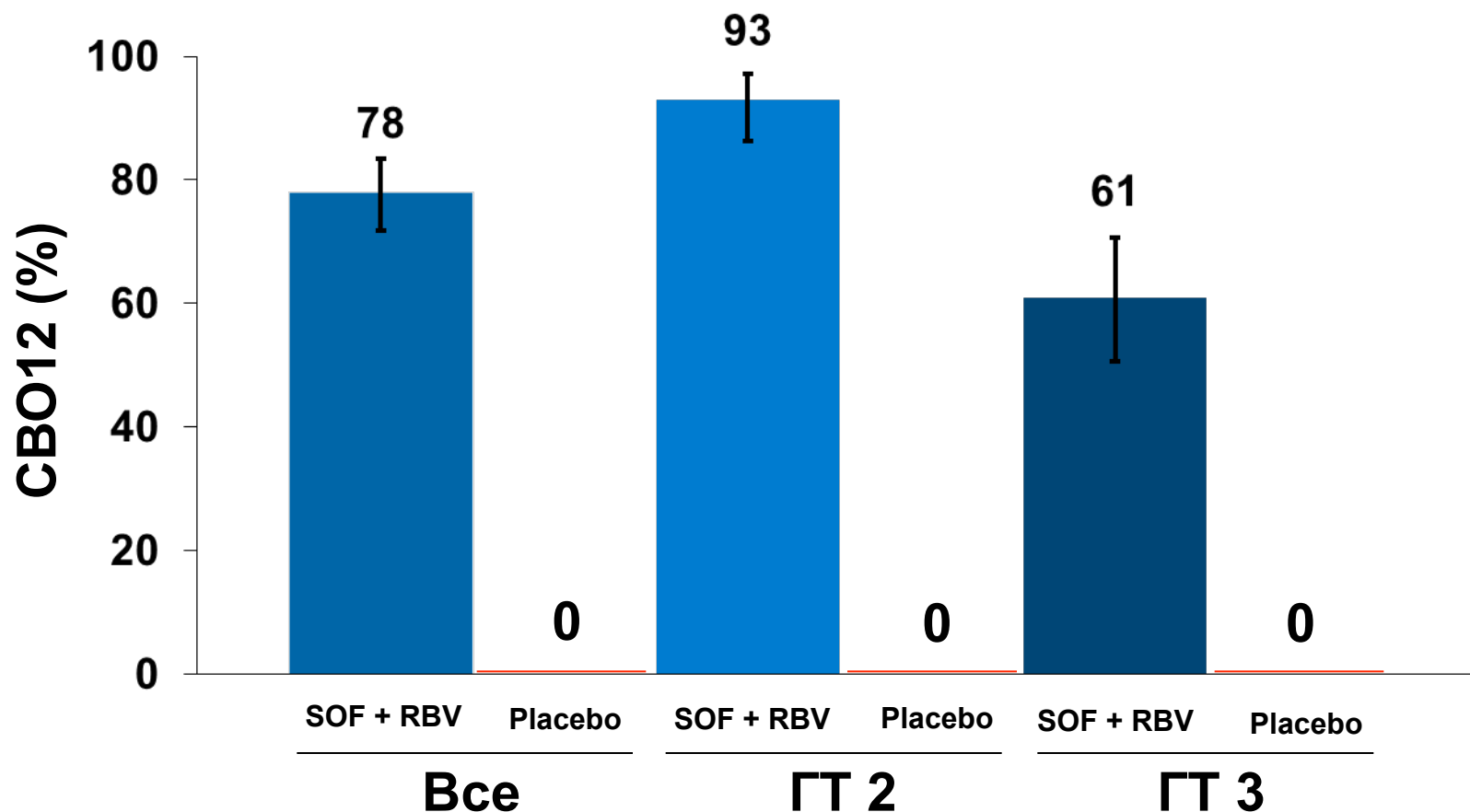
	SOF+RBV n=207	Placebo n=71
Средний возраст, годы (разброс)	52 (21–75)	52 (28–67)
мужчины, n (%)	117 (57)	34 (48)
белые, n (%)	188 (91)	66 (93)
Средний ИМТ, кг/м ² (разброс)	28 (18–53)	28 (20–43)
IL28B CC, n (%)	97 (47)	29 (41)
ГТ 2, n (%)	109 (53)	34 (48)
Средняя исходная РНК ВГС, log ₁₀ МЕ/мл	6.3	6.3
Цирроз, n (%)	31 (15)	13 (18)
Отказ от ИФН, n (%)	102 (49)	30 (42)
Противопоказания к ИФН, n (%)	88 (43)	33 (47)
Непереносимость ИФН, n (%)	17 (8)	8 (11)

POSITRON Первичная конечная точка и вирусол. ответ



- ◆ Исследование достигло первичной конечной точки превосходства на плацебо ($P<0.001$)
- ◆ Обострение отмечено у всех пациентов с неудачей
- ◆ Мутация S282T не обнаружена при популяционном и глубоком секвенировании (1% предел)

POSITRON, СВО в зависимости от генотипа



Популяция с невозможностью назначения ИФН, ГТ2 и 3: SOF+RBV † х 12 недель

POSITRON Выводы по безопасности

		SOF+RBV n=207	Плацебо n=71
Безопасность в целом	НЯ, n (%)	185 (89)	55 (78)
	НЯ 3–4 степени, n (%)	17 (8)	1 (1)
	Серьезные НЯ, n (%)	11 (5)	2 (3)
	Отмена вследствие НЯ, n (%)	4 (2)	3 (4)
Гематологиче ские нарушения	Лабораторные отклонения 3–4 степени, n (%)	31 (15)	17 (24)
	НВ < 10 г/дЛ, n (%)	15 (7)	0
	НВ < 8.5 г/дЛ, n (%)	2 (1)	0
	Абсолютное кол-во нейтрофилов < 750/ мм ³ , n (%)	0	1 (1)
	Тромбоциты < 50,000/мм ³ , n (%)	0	2 (3)

- ◆ НЯ, которые встречались у > 10% пациентов включали утомляемость, тошноту, головную боль, бессоницу, сыпь, анемию и снижение аппетита

Выводы POSITRON

- ◆ На фоне SOF+RBV в течение 12 недель частота СВО12 составила 78% для пациентов с отсутствием других опций (против 0% в группе плацебо)
 - 93% у пациентов с ГТ 2
 - 94% у пациентов с циррозом против 92% без цирроза
 - 61% у пациентов с ГТ 3
- ◆ Обострение отмечено у всех пациентиов с вирусологической неудачей
 - Отсутствие устойчивости во всех случаях обострения (глубокое секвенирование, 1% предел)
- ◆ Режим SOF+RBV 12 недель хорошо переносился
 - Мало отмен из-за НЯ (2%)
 - Профиль безопасности сопоставим с RBV
- ◆ Режим SOF+RBV 12 недель продемонстрировал эффективность и безопасность у большинства пациентов с ГТ 2 и 3, не имеющих других вариантов лечения

Исследования 3 фазы

Отмена вследствие НЯ



Исследование	Плацебо	SOF+RBV x12-16 недель	SOF+ PEG-IFN+RBV x12 недель	PEG-IFN+RBV x24 недель
NEUTRINO (n=327)			1.5%	
FISSION (n=499)		1%		11%
FUSION (n=201)		0%		
POSITRON (n=278)	4%	2%		

- ◆ Режимы на основе SOF хорошо переносились как 12, так и 16 недель
 - Редкие отмены из-за НЯ (0-2%)
 - Отсутствие дополнительных НЯ при добавлении SOF к рибавирину и/или PEG-IFN



Существующие стратегии для ГТ 3

- ◆ SOF+RBV x 24 недели (VALENCE)
- ◆ SOF+PEG-IFN+RBV x 12 недель (LONESTAR-2)
- ◆ SOF+LDV±RBV x 12 недель (ELECTRON)
- ◆ SOF+GS-5816±RBV x 12 недель (Phase 2a)

Другие программы

- ◆ До и после трансплантации
- ◆ Декомпенсированный цирроз
- ◆ ВИЧ/ВГ С коинфекция
- ◆ Глобальная разработка (Китай, Корея, Тайвань, Япония, Россия, Индия)

Спасибо за внимание!

Запросы на дополнительную информацию об исследованиях, спонсированных компанией Гилеад можно отправлять на адрес
Andrey.poliakov@gilead.com