

Круглый стол

«Вопросы интеллектуальной собственности в контексте повышения доступа к качественным и недорогим лекарственным средствам для лечения ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита С и туберкулеза»

Минск, 19 июня 2019

Обзор имеющихся в Беларуси и перспективных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, гепатита С и туберкулеза

Николай Голобородько,
halabarodzka@gmail.com

Позиции для рассмотрения

Клиническая необходимость

Включение в рекомендации (нац протоколы, ВОЗ)

Имеет ли преимущества (упрощение/ улучшение схем)

Потребности отдельных групп

Польза для общественного здравоохранения

Цена/ Доступность

Патентная защита

Цена и доступность генериков



АРТ

НИОТ	Нуклеоз(т)идные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ИИ	Ингибиторы интегразы
ИП	Ингибиторы протеазы
ИС	Ингибиторы слияния (входа)
АХР	Ингибитор прикрепления (антагонист CCR5 R)

2НИОТ + 1другой

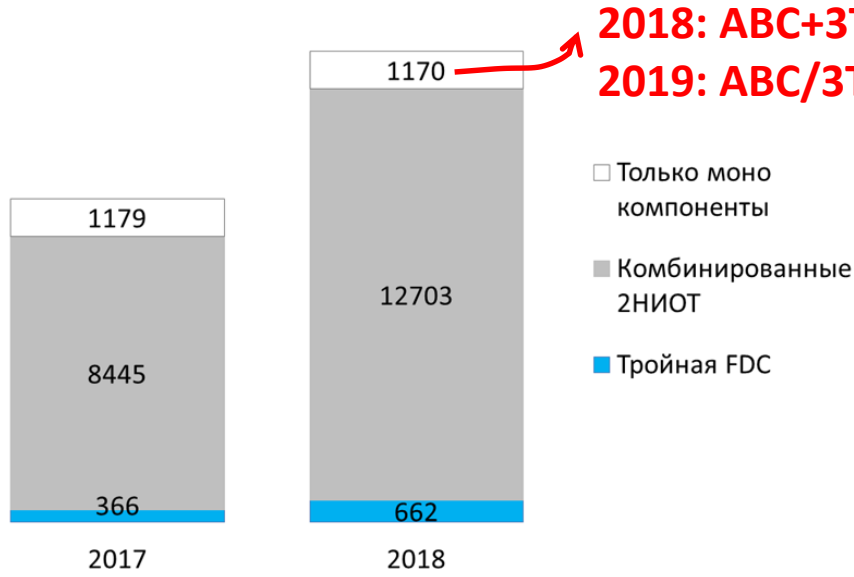
TLE (TDX/3TC/EFV)

TLD (TDX/3TC/DTG)

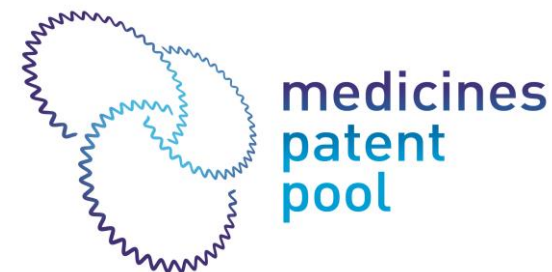
TDX [TDF], TAF	Тенофовира дизопроксил [фумарат], алафенамид
FTC	Эмтрицитабин
ЗТС	Ламивудин
ZDV	Зидовудин (азидотимидин)
ABC	Абакавир

TDF/FTC
AZT/ЗТС
ABC/ЗТС

Аналоги:
 Тимидина – ZDV, d4T
 Цитозина – ЗТС, FTC, ddC
 Гуанина –ABC
 Аденина – ddI
 Аденозина – TDF



Возможности неприменения патентной защиты



2 НИИОТ

Объявление о незаявлении патентных прав	Лицензия MPP	
	Включает Беларусь	НЕ включает Беларусь
NVP	TDF и TAF TAF/FTC ATV BIC TAF/FTC/BIC COBI	ABC (детская) DTG (детская, взрослая) EVG RAL (детская) LPV/r (взрослая) RTV (взрослая)
	SOF SOF/LED SOF/VEL, SOF/VEL/VOX DAC Равидасвир	G/P

TDF vs. TAF

TDF

- Gilead

TAF

- Gilead
- Скорость распада до тенофовира *in vitro* ниже (0,4 с против 90 с) и он медленно но более полно уходит в ткань (а не связывается с Ca)
- Может иметь клинические преимущества в определенных группах:
- Кости: женщина в менопаузе, мужчина с алкоголем, стероидами и старше 50 лет
- Почка -?: даже при снижении КК может назначаться TDF но иногда с меньшей частотой (например, через день)
- TAF и рифампицин – взаимодействия?
- Безопасность у беременных?

EFV, EFV400	Эфавиренц	
NVP	Невирапин	
ETR	Этравирин	Janssen
RPV*	Рилпивирин	Janssen
DOR	Доравирин	Merck
	Элсульфавирин	Viriom [РФ]

TLE
(TDX/3TC/EFV)

* Не для старта при ВН >100 тыс копий/мл

Незарегистрированные АРВ-ЛС в КП2017

НИОТ	TDF ABC 3TC AZT
ННИОТ	EFV EFV400* NVP ETR*
ИП	LPV/r DRV RTV ATV* ATV/r*
ИИ	DTG RAL*

FDC	TDF/FTC TDF/3TC* ABC/3TC* AZT/3TC TDF/FTC/EFV TDF/3TC/EFV* AZT/3TC/NVP*
-----	---

ННИОТ

DTG	Dolutegravir	ViiV
EVG/c*	Elvitegravir	Gilead
BIC	Bictegravir	Gilead
RAL**	Ралтегравир	Merck

TLD
(TDX/3TC/DTG)

* Нуждается в бустировании; не использовать при беременности

** Предпочтителен в педиатрии (пока нет рекомендаций по дозированию DTG)

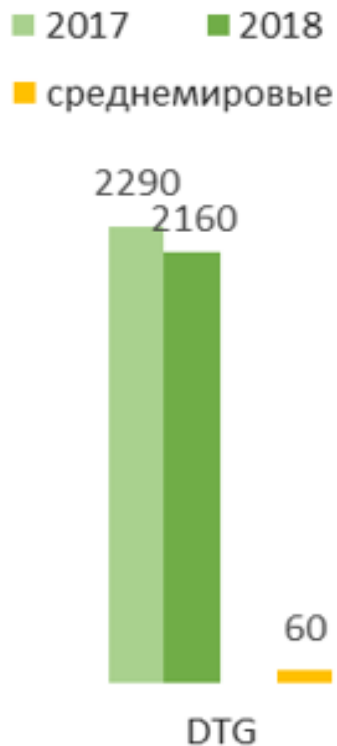
Незарегистрированные АРВ-ЛС в КП2017

НИОТ	TDF ABC 3TC AZT
ННИОТ	EFV EFV400* NVP ETR*
ИП	LPV/r DRV RTV ATV* ATV/r*
ИИ	DTG RAL*

FDC	TDF/FTC TDF/3TC* ABC/3TC* AZT/3TC TDF/FTC/EFV TDF/3TC/EFV* AZT/3TC/NVP*
-----	---

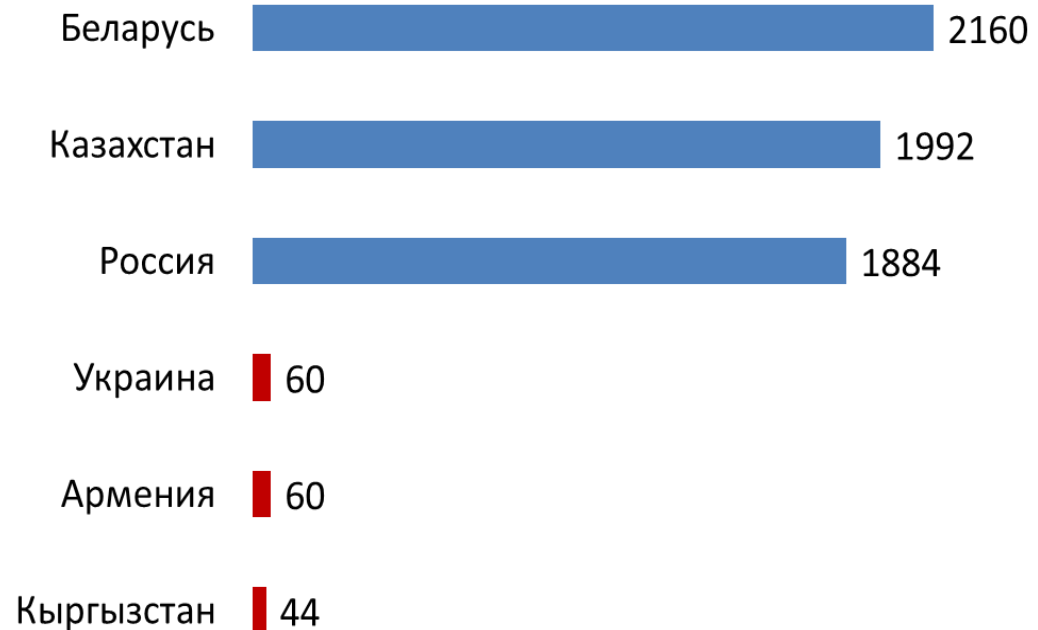
Цена DTG, USD годовой курс

Беларусь



<250 человек в год

Страны ВЕЦА, 2018



Клинические рекомендации

Рекомендации ВОЗ 2018

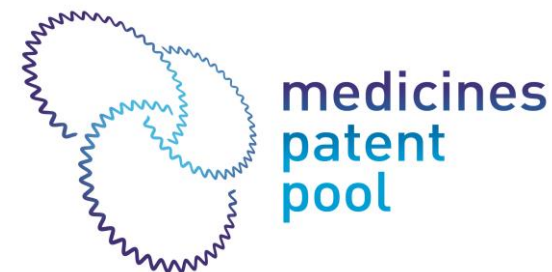
- DTG в предпочтительных схемах 1 ряда

Клинический протокол 2017

- DTG в допустимых схемах 1 ряда
- В альтернативных схемах 2 ряда
- В особых случаях: Сочетание ВИЧ и активного туберкулеза у пациентов в возрасте 10 лет и старше, когда микобактерия чувствительна к рифампицину и невозможно использовать EFV

* допустимые при определенных условиях, то есть когда по причинам непереносимости, наличия клинических противопоказаний к использованию, лекарственных взаимодействий, невозможно применить ни одну из предпочтительных или альтернативных схем

Возможности неприменения патентной защиты



ИИ

Объявление о незаявлении патентных прав	Лицензия MPP	
	Включает Беларусь	НЕ включает Беларусь
NVP	TDF и TAF TAF/FTC ATV BIC TAF/FTC/BIC COBI	ABC (детская) DTG (детская, взрослая) EVG RAL (детская) LPV/r (взрослая) RTV (взрослая)
	SOF SOF/LED SOF/VEL, SOF/VEL/VOX DAC Равидасвир	G/P

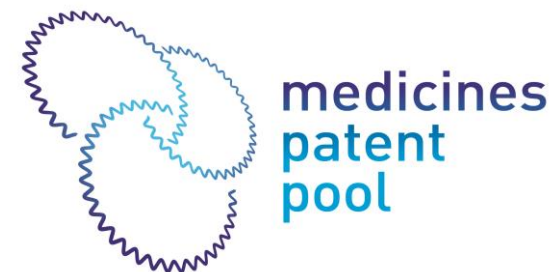
Перспективные

- **Cabotegravir/ Rilpivirine** – месячные инъекции
- **Islatravir (MK-8591)** – нуклеозидный ингибитор транслокации ОТ

LPV/r	Лопинавир/ Ритонавир	Abbvie
RTV	Ритонавир	Abbvie
ATV [/r], ATV/c	Атазанавир	BMS
DRV [/r], DRV/c	Дарунавир	Janssen

* DRV аморфная и сольватная (запатентованная) формы по действию не различаются

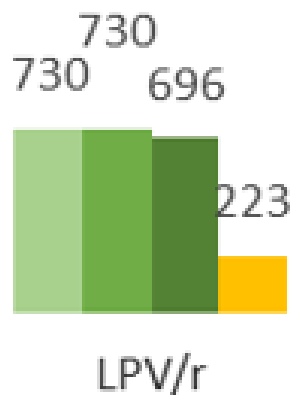
Возможности неприменения патентной защиты



ИП

Объявление о незаявлении патентных прав	Лицензия MPP	
	Включает Беларусь	НЕ включает Беларусь
NVP	TDF и TAF TAF/FTC ATV BIC TAF/FTC/BIC COBI	ABC (детская) DTG (детская, взрослая) EVG RAL (детская) LPV/r (взрослая) RTV (взрослая)
	SOF SOF/LED SOF/VEL, SOF/VEL/VOX DAC Равидасвир	G/P

Цена LPV/r, USD годовой курс



2018

17% схем

40% бюджета на АРТ

Патент на RTV

- Блокирует закупку дешевых генериков ИП бустированных RTV (ATV/r, DRV/r)
- RTV бустирует и другие вещества, например некоторые наркотики (RTV вне комбинированных таблеток может вести к чёрному рынку RTV)

RTV vs. COBI

ингибиторы CYP450, используют для замедления метаболизма препаратов классов ИП и ИИ

RTV

- Abbvie

COBI

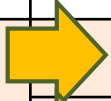




- Gilead
- Молекула COBI очень похожа на RTV, но более селективно действует (ингибирует только 3A4), то есть несколько меньше лек. взаимодействий
- Терапевтически эквивалентны; меньше влияет на липидные нарушения (у людей с дислипидемией она нормализуется) но обладает почечной токсичностью (снижает КК) - клиническое значение этого неясно
- Противопоказано использование у беременных (совместно с ATV, DRV или ELV)
- Доступность генериков?



Классы препаратов

Ингибиторы РНК-полимеразы (NS5B)	-БУВИР	Нуклеозидный: SOF Ненуклеозидные: DAS, BCV
Ингибиторы NS5A репликационного комплекса	-АСВИР	DAC, LED, OMB, EBR, VEL, PIB, RAV
Ингибиторы протеазы (NS3/4A)	-ПРЕВИР	SIM, PAR/r, GZR, ASV, GLE, VOX

Схемы лечения ГепС

		Бренд	Генерик	
Пан G		SOF+ DAC	Gilead+ BMS	Да
		SOF/VEL	Gilead	Да
		SOF/VEL/VOX	Gilead	Да
		G/P	Abbvie	Да*
		ASV+ DAC	BMS	
GT 1,4,5,6		SOF/LED	Gilead	Да
GT 1b		PROD (OMB/PAR/r+ DAS)	Abbvie	
GT 4		OMB/PAR/r	Abbvie	
GT 1,4		GZR/EBR	Merck	

* Не включен в лицензию MPP для Беларуси

Лечение гепатита С: клинические протоколы

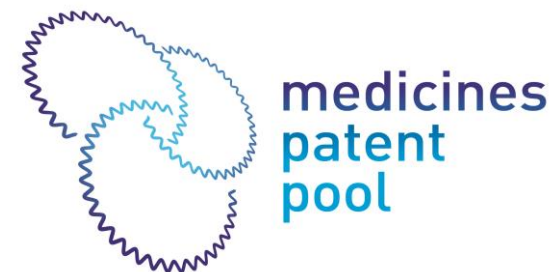
Взрослые	Дети
Март 2019 года	2012 год
SOF/LED, PrOD, SOF+DAC, SOF/VEL, SOF, RBV	Пег-интерферон± RBV у детей >3 лет Не упомянуты ППД (в т.ч. SOF и SOF/LED детям ≥12 лет)
Перечень лабораторных и инструментальных исследований, для выбора и контроля лечения	

Перелечивание неудач после ППД

Режим перелечивания первой линии	без ЦП или ЦП класса А	SOF/VEL/VOX - 12 недель
	ЦП классов В/С	SOF/VEL+ RBV - 24 недели
Пациенты с предикторами плохого ответа:	Продвинутое заболевание печени; Несколько курсов DAA ранее; Комплекс мутаций (RAS) к NS5A	SOF + GLE/PIB - 12 недель
Очень сложные для лечения пациенты:	Пациенты с RASs к NS5A, которые дважды не достигли SVR после лечения схемами с ИП и/или инг.NS5A	SOF/VEL/VOX+ RBV или SOF+ GLE/PIB + RBV – 12 недель или 16-24 недель



Возможности неприменения патентной защиты



ППД от ГС

Объявление о незаявлении патентных прав	Лицензия MPP	
	Включает Беларусь	НЕ включает Беларусь
NVP	TDF и TAF TAF/FTC ATV BIC TAF/FTC/BIC COBI	ABC (детская) DTG (детская, взрослая) EVG RAL (детская) LPV/r (взрослая) RTV (взрослая)
	SOF SOF/LED SOF/VEL, SOF/VEL/VOX DAC Равидасвир	G/P

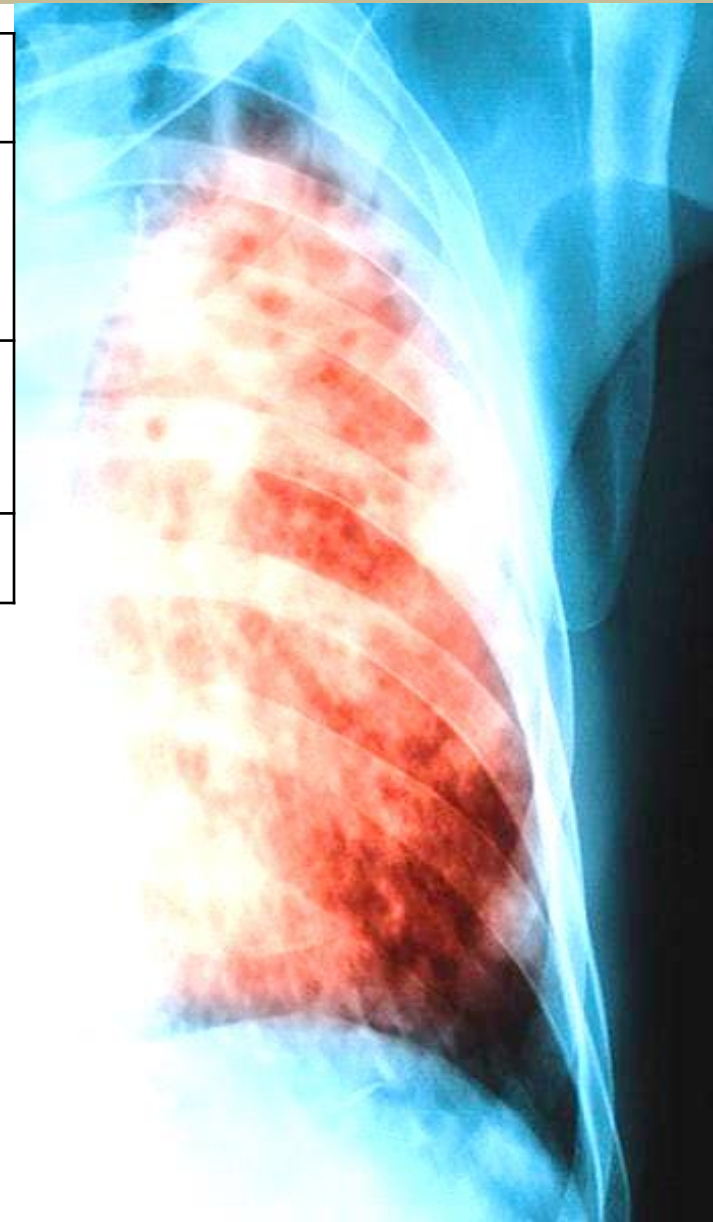
Туберкулез

ТБ

Диарилхинолоны	BDQ
Нитроимидазолы	DLM Pretomanid*
Оксазолидиноны	Линезолид Sutezolid*
Фторхинолоны	Моксифлоксацин

- BDQ и DLM зарегистрированы
- Закупки за деньги ГФ через Stop TB Partnership (Global Drug Facility, GDF)
- BDQ – Janssen/ Фармстандарт

* Перспективные (КИ III фазы)



Вероятные приоритеты

Приоритет	ЛС
Высокий	RTV и LPV/r DTG G/P BDQ
Возможен	ETR RAL RPV

abbvie

