

Протокол встречи «Евразийского сообщества за доступ к лечению» с компанией «MSD»

22 апреля 2022 года, ЗУМ-конференция

Представители организации:

- Paul Schaper, направление по глобальной фармацевтической политике, Вашингтон
- Frank Conway, направление по глобальной фармацевтической политике по ВИЧ-инфекции, Вашингтон
- Emily Gibbons, направление по глобальной фармацевтической политике по ВИЧ-инфекции, Вашингтон
- Лилия Закирова, директор по взаимодействию с государственными органами по Ближнему Востоку, Восточной Европе и Африке
- Fungai Mettler, отдел по корпоративной и социальной ответственности в регионе
- Kathleen Squires, отдел клинических исследований

	Фамилия и имя	Организация
1	Денис Годлевский	ITPCru, Россия
2	Алексей Михайлов	ITPCru, Россия
3	Мария Шибеева	ITPCru, Россия
4	Сергей Головин	ITPCru, Россия
5	Татьяна Хан	ITPC, Украина
6	Павел Савин	Центрально-азиатская сеть ЛЖВ, Казахстан
7	Елена Растокина	«Answer», Казахстан
8	Владимир Чугров	H-Clinic

Начало встречи. Представление участников.

Мы хотим поблагодарить вас за возможность обсудить ситуацию в Украине и ответные меры, которые компания «MSD» предпринимает в этой связи не только в Украине, но и в близлежащих странах, а также представить нашу работу в сфере ВИЧ-инфекции и Covid-19, включая препараты, которые находятся в разработке, и те препараты, которые уже вышли на рынок.

Сейчас мы вам расскажем о мерах, которые мы предпринимаем в связи со сложившимся кризисом. Мы солидарны с народом Украины, мы поддерживаем и стараемся помочь людям в Украине, как можем. Соответственно, у нас есть несколько направлений: мы сделали денежные пожертвования и пожертвования в виде продуктов компании. В совокупности размер пожертвований достиг 95 миллионов долларов. У нас идет постоянная коммуникация с Министерством здравоохранения. С одной стороны, у них ограничены возможности для приобретения тех или иных продуктов, с другой стороны, есть очень большая потребность в них. Мы со своей стороны стараемся с ними коммуницировать, и в зависимости от запросов, делаем те, или иные пожертвования. Мы делаем пожертвования как напрямую через Министерство здравоохранения, так и через международные некоммерческие организации, через Direct Relief или через агентство при Всемирной организации здравоохранения. Кроме того, мы сделали пожертвования ветеринарных продуктов в ряд учреждений Украины, а также пожертвования самых разных препаратов – от антибиотиков, до препаратов для лечения других заболеваний, таких как как «Кейтруда», препарат для лечения Covid-19 молнупиравир и пр. Мы в постоянном контакте с Министерством здравоохранения, чтобы понять, какие новые потребности могут возникать. Что касается денежных пожертвований, то мы выделили один миллион долларов некоммерческим организациям, которые напрямую поддерживают людей в Украине, работают там и также в

близлежащих странах. И поскольку это некая гуманитарная ответственность компании, то мы продолжаем поставлять жизненно-необходимые лекарства, вакцины и ветеринарную продукцию в Россию, но всю нашу прибыль мы отправляем на поддержку и на решение гуманитарного кризиса в Украине, а также выполнение целей по всему миру.

Что касается цепочек поставок, то мы, конечно, пристально мониторим всю ситуацию, связанную с вторжением России на территорию Украины и порушенные цепочки поставок в этой связи. Наша команда цепочек поставок делает сейчас огромную работу для того, чтобы перестроить цепочки поставок в связи с нарушением авиасообщения и разрабатывает новые варианты логистики с тем, чтобы обеспечить пациентов жизненно-важными препаратами и на территории Украины, и на территории России. При этом хотим отметить, что наша производственная часть не размещена на территории Украины или России, поэтому в этом плане производство не задействовано и никаких нарушений производства нет. Помимо этого, мы как компания очень тесно взаимодействуем с Европейской ассоциацией фармацевтических производств и ассоциаций (EFPIA) и работаем над тем, чтобы организовывать зеленые коридоры для поставки препаратов и вакцин на территории стран, которые затронуты сейчас кризисом.

Вопрос: Вы сказали, что ваших производств нет на территории России, но, как мы знаем, некоторые ваши препараты локализованы на территории России. В связи с этим, нет ли каких-либо трудностей? В связи с проблемами в логистических цепочках, есть ли риск повышения цен?

Ответ: Те препараты, которые локализованы на территории России, это, во-первых, вторичная локализация, то есть это вторичная упаковка. Во-вторых, все препараты о которых идет речь, в том числе АРВ-терапия, внесены в списки ЖНВЛП, и, соответственно, цены на них регулируются и утверждаются комиссией, и они будут подпадать под те новые постановления, которые сейчас разрабатываются в России относительно регулирования цен. Соответственно, мы как компания, сейчас делаем все возможное, чтобы наши обязательства к российским пациентам выполнялись в полном объеме, и у наших партнеров также.

Вопрос: Вопрос по поводу гуманитарной помощи. Мы понимаем, что идет много помощи в такие страны, как Польша, Молдова и другие страны Евросоюза. Рассматривает ли компания помощь российским НКО, которые помогают беженцам из Украины?

Ответ: На данный момент мы не получали подобных запросов от организаций из России. Мы получали запросы от организаций, которые работают в близлежащих странах. Каждый запрос будет рассмотрен по ситуации.

Предлагаем далее перейти к теме ВИЧ-инфекции. Мы расскажем о молнупиравире, препарате для лечения Covid-19, и ислатравире. У вас были вопросы по доравирину, мы можем сказать следующее: на протяжении уже нескольких лет мы продвигаем этот препарат, и у нас были многочисленные дискуссии с Всемирной организацией здравоохранения и другими агентствами. Мы пытались понять их позицию по отношению к доравирину, какую роль доравирин может играть в глобальных мерах по противодействию ВИЧ-инфекции, и может ли он служить альтернативой схемам, основанным на долутегравире. Мы продолжаем эту работу. Мы сотрудничаем со сторонними исследователями и пытаемся получить данные по отдельным группам пациентов, которые особенно интересуют ВОЗ. Также мы сотрудничаем с рядом исследователей в Африке к югу от Сахары. Мы там также фокусируемся на определенных специфических задачах, и, надеемся, что в ближайшее время уже сможем поделиться результатами этих исследований. В отсутствие рекомендаций ВОЗ распространение доравирина является достаточно ограниченным. У нас есть добровольные лицензии, которые покрывают более 80 стран, которые мы заключили с рядом компаний-производителей генериков. Но поскольку доравирин нет в рекомендациях ВОЗ, то пока ни одна из этих компаний не подала генерический доравирин на преквалификацию ВОЗ. Похоже, что они ждут изменения политики ВОЗ в отношении к доравирину. При этом компания MSD предпринимала усилия, чтобы сделать продукт доступным в странах, которые проявили к нему определенный интерес, включая Россию и еще несколько стран региона. Там мы зарегистрировали доравирин. Помимо этого, наши усилия сейчас сконцентрированы в основном на том, чтобы собрать необходимые данные для того,

чтобы ВОЗ включила доравирин в рекомендации или сделала определенные рекомендации по доравирину как альтернативной опции схемам, содержащим долутегравир.

Вопрос: Вы сказали, что Россия заинтересована в доравирине, но как мы видим, не сильно она в нем и заинтересована, в том числе и главный внештатный специалист по ВИЧ-инфекции. Скажите, как вы видите, насколько есть реальная заинтересованность в более широком применении доравирин в России, нежели это есть сейчас?

Ответ: Да, нам известна позиция главного внештатного специалиста. Наша команда работает над этим, и определенные результаты уже видны. Во-вторых, мы работаем с большим количеством ключевых специалистов в области ВИЧ-инфекции и надеемся, что результаты применения в реальной практике помогут убедить в том числе и внештатного специалиста, и его команду в необходимости опции в ННИОТ. Сотрудник ИТРС участвовал в заседании ЖНВЛП, и мы хотим вас поблагодарить за поддержку, которую вы оказали. Нам кажется, что наше взаимодействие с пациентским сообществом тоже является очень важным здесь. То есть у пациентов должно быть максимальное количество опций для лечения. Опять-таки, наши усилия как компании были сосредоточены именно на том, чтобы предоставить комиссиям или группам экспертов, которые занимаются разработкой руководств по лечению ВИЧ-инфекции, максимально доступные и детальные данные, чтобы подтвердить, что доравирин по сути является лучшим препаратом в своем классе. Мы были рады увидеть в рекомендациях европейского общества по лечению СПИДа доравирин в предпочтительных опциях. То есть, по сути, доравирин является предпочтительным препаратом класса ННИОТ. Для нас важно, чтобы у пациентов были опции как альтернативы препаратов, так и классов, чтобы было что-то кроме ингибиторов интегразы. После того, как доравирин был включен в протоколы EACS Европейского общества по лечению СПИДа как предпочтительный ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, мы зарегистрировали по процедуре ЕМА этот препарат в ряде стран Восточной Европы, в том числе в Болгарии, Венгрии, Эстонии, Польше, Румынии. Мы стремимся сделать продукт доступным как можно большему количеству пациентов из числа тех, кто в них нуждается.

Вопрос: Вопрос первый. В каких странах региона ВЕЦА зарегистрирован доравирин? Второй: почему вами не был выбран Медицинский патентный пул как партнер для добровольного лицензирования?

Ответ: Страны, которые мы перечислили – это страны, где мы зарегистрировали доравирин и уже выводим его на рынок, чтобы соответствовать рекомендациям Европейского общества по лечению СПИДа (EACS). Нет, в странах региона ВЕЦА, кроме России, доравирин не зарегистрирован. Перед тем, как начать вывод продукта на рынок, мы оцениваем спрос на него, и, соответственно, исходя из этого постепенно принимаем решение. У компании MSD есть механизмы, которые позволяют пациентам получить доступ к препарату до регистрации, например механизм раннего доступа.

По поводу работы с Медицинским патентным пулом, мы можем сказать, что это эффективный механизм только тогда, когда есть большой спрос на препарат. У нас были заключены лицензии с Медицинским патентным пулом, в частности на педиатрическую форму ралтегравира, которые просто не работали. То есть заключение лицензии не привело к тому, чтобы педиатрический генерический ралтегравир был выпущен на рынок. Мы решили внутри компании работать с парой генерических производителей, и мы полагали, что у них будет больше заинтересованности вывести на рынок доравирин даже в отсутствие рекомендации ВОЗ. Опять-таки с учетом маленького спроса на доравирин сейчас с позиции глобальной системы общественного здравоохранения, мы не видим работу через Медицинский патентный пул эффективным механизмом для продвижения доравирин на рынок. Может быть, это в будущем изменится, но пока так.

Вопрос: Вопрос из Казахстана. У нас нет в схемах лечения доравирин, но у нас есть ралтегравир, которым мы не пользуемся. Не пользуемся, потому что у нас всего один ингибитор интегразы – долутегравир. Ралтегравир несмотря на то, что он есть в большинстве необходимых списков, мы не можем закупать. Хотя вы бы сделали замечательную конкуренцию долутегравиру. Когда вы

планируете что-то делать? Ждать ли нам ралтегравир в Казахстане? Пока он используется только в педиатрической форме и больше никак. Нам он нужен и для взрослых тоже.

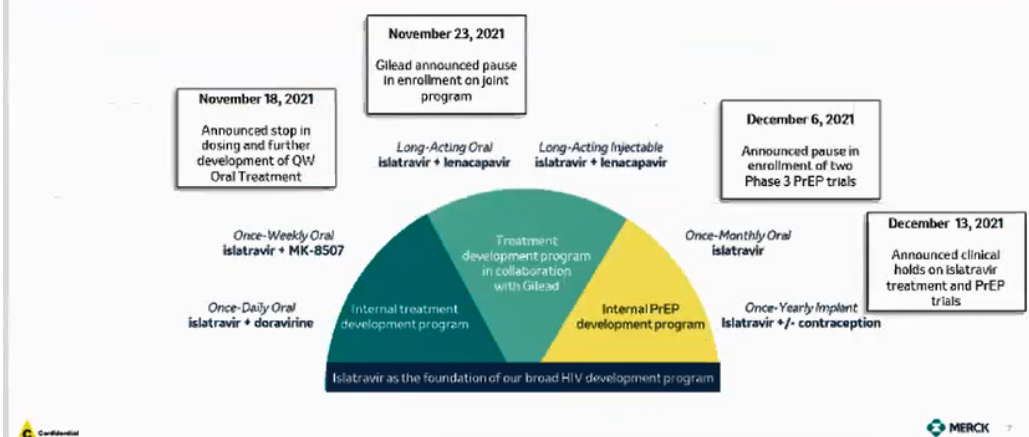
Ответ: Если действительно есть клиническая необходимость в ралтегравире, то мы думаем, что можем определить, каким образом мы можем это решить. Соответственно, поддержать запрос пациентского сообщества в том, чтобы сделать ралтегравир более доступным.

Перейдем к презентации по молнупиравиру и ислатравиру.

Мы привержены идее доступности наших препаратов. Касательно молнупиравира, мы приняли проактивную стратегию доступа еще задолго до того, как получили окончательные данные исследований фазы 2. Наша стратегия состояла из двух направлений. Первое направление – это дифференцированная ценовая политика в зависимости от уровня дохода страны. Второе направление – это доступность генерической версии молнупиравира в странах с уровнем дохода ниже среднего. Касательно доступа к молнупиравиру в странах с уровнем дохода ниже среднего, то у нас есть три направления. Первое – это мы сделали большую поставку – 30 миллиона курсов через ЮНИСЭФ, которая происходит сейчас в первой половине 2022 года. Второе – это неэксклюзивные добровольные лицензии с 8 генерическими производителями в Индии, которые покрывают более 100 стран с уровнем дохода ниже среднего. Третье направление – это лицензионное соглашение с Медицинским патентным пулом. Сублицензию в рамках этого соглашения подписали 27 компаний. Благодаря этому географическое покрытие доступности молнупиравира в мире станет больше. Мы горды тем, что к этому времени наши партнеры – генерические компании вывели или поставили на рынок 2,5 миллиона курсов молнупиравира, и мы продолжаем работу с партнерами в регионах, чтобы сделать молнупиравир доступным в странах, где мы применяем подход дифференцированного ценообразования на продукт. И стремимся к тому, чтобы независимо от уровня дохода, все пациенты, нуждающиеся в молнупиравире, получили его.

Как вы, наверное, знаете, сейчас клинические исследования ислатравира приостановлены решением FDA. Это решение было принято в конце 2021 года, и мы сейчас работаем над тем, чтобы решить этот вопрос. Мы сделаем обзор той работы, которая идет по ислатравире. На слайде ниже вы увидите программу исследований ислатравира как для лечения ВИЧ-инфекции, так и для профилактики. На темно-зеленой и светло-зеленой секциях представлены исследования ислатравира для лечения ВИЧ-инфекции в составе комплексной терапии. На темно-зеленой части представлены исследования, которые проводятся MSD – схема ислатравир/доравирин с ежедневным приемом. И еженедельный прием – это ислатравир и еще один экспериментальный ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, то есть не доравирин, а другой. На светло-зеленой части представлены исследования, которые мы проводим совместно с компанией «Гилеад». Это исследование комбинации ислатравира и ленакапавира, которая принимается раз в неделю, и комбинация тех же препаратов, но в инъекционной форме, которая принимается раз в три месяца. И на желтой секции представлены исследования ислатравира как средства для доконтактной профилактики. Там два направления. Первое – это пероральный прием препарата раз в месяц, второе – это имплант ислатравира, который ставится ежегодно (раз в год).

Recent News about Merck pipeline



Что произошло? В исследовании, где оценивалась схема еженедельного приема ислатравира и экспериментального препарата МК-8507, было замечено снижение лимфоцитов и CD4. MSD приостановила проведение этого испытания и больше не разрабатывать эту комбинацию. Снижение лимфоцитов и CD4 было также зафиксировано в других исследованиях, и по этой причине FDA временно приостановила эти исследования до выяснения причин. Сейчас компания старается собрать данные, чтобы понять, в чем может быть причина такого явления. В первом буллете перечислены исследования, которые полностью приостановлены. Это значит, что прекратился прием препарата, и сейчас участники подвергаются более тщательному мониторингу, чтобы понять динамику снижения лимфоцитов и CD4 и причину. И более участники не включаются в исследования. Что касается исследования, где оценивается пероральная схема с ежедневным приемом доравирина с ислатравиром, то здесь речь идет о частичной приостановке. Это значит, что те, пациенты, которые уже набраны в исследования, продолжают получать экспериментальную схему, и компания внимательно мониторит динамику изменений CD4 и лимфоцитов.

FDA Places Clinical Hold

KENILWORTH, N.J., 13DEC2022 - MSD today announced that the U.S. FDA has placed clinical holds on the clinical investigations conducted under the following investigational new drug applications:

- **FULL clinical hold** (*stop dosing & increase monitoring; no further enrollment*)
 1. ISL oral and implant formulations for HIV-1 PrEP
 2. ISL injectable formulation for HIV-1 treatment and HIV-1 PrEP
- **PARTIAL clinical hold** (*continue dosing those already on study, but stop screening/enrollment*)
 1. DOR/ISL oral daily formulation for HIV-1 treatment

Сейчас мы покажем более детально картину со снижением уровня лимфоцитов и CD4. Особенно отметим, что это данные исследования, где оценивалась схема еженедельного приема ислатравира с экспериментальным препаратом МК-8507. В этом исследовании пациенты

получали три разные дозы молекулы МК-8507 и одну дозировку доравирина. То есть МК-8507 в трех разных дозировках. Контрольная группа получала препарат «Биктарви», то есть биктегравир/эмтрицитабин/тенофовира алафеламид. В таблице видно, что в группе пациентов, которые получали схемы с тремя разными дозировками МК-8507, количество лимфоцитов и количество клеток CD4 снижалось. Причем видно, что снижение сильнее с увеличением дозы МК-8507. Контрольная группа получала «Биктарви», то есть разница между ними, как вы видите, достаточно значительная. Это был первый сигнал, то есть мы впервые увидели данную тенденцию именно в этом исследовании. По этой причине мы внимательно перепроверили другие исследования, включающие ислатравир. И там мы тоже заметили определенную тенденцию к снижению лимфоцитов и клеток CD4, что в свою очередь подтолкнуло нас к тому, чтобы провести консультации с FDA на тему того, что делать в такой ситуации.

Confidential

Once Weekly ISL + MK-8507

MK-8591-013: A Phase 2b, Randomized, Active-Controlled, Double-Blind, Dose-Ranging Clinical Study to Evaluate a Switch to Islatravir (ISL) and MK-8507 administered Once-Weekly in Adults with HIV-1, Virologically Suppressed on Once-Daily Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (BIC/FTC/TAF)

Substantial decreases in lymphocyte and CD4+ T-cell counts from baseline in the ISL+MK-8507 treatment arms at Week 12 and Week 24:

Mean % Change from Baseline at W24 (n=79)				
Parameter	100mg	200mg	400mg	Control
Total lymphocytes	-17%	-26%	-30%	+0.11%
CD4+ T-cell counts	-11%	-23%	-30%	-0.25%

- All Merck sponsored clinical trials of ISL or MK-8507 were evaluated for similar trends in lymphocytes and CD4+ T-cells across all indications and dosing regimens.
- In light of the findings from P013, Dear Investigator Letters were sent to investigators for all Merck-sponsored clinical studies involving ISL or MK-8507, including the DOR/ISL QD and ISL QM oral PrEP studies

MERCK

На слайде ниже представлены все исследования по ислатравире, включая лечение и профилактику. И вы видите статус, мы все не будем обсуждать. Но есть исследования, которые приостановлены полностью, то есть там пациенты уже не получают препарат. А есть исследования, в которых мы продолжаем давать ислатравир и внимательно следим за динамикой числа лимфоцитов и CD4, как у пациентов, которые продолжают оставаться на схеме, так и у других пациентов, которые прекращают терапию. Мы внимательно смотрим, возвращаются ли лимфоциты и CD4 после того, как прекращен прием ислатравира.

Confidential

Oral ISL HIV Treatment and Prevention Development Program Status: 22 Feb 22

	Program	Phase	Study Name	Protocol #	Population	Enrollment	Dosing*	Monitoring (total lymphocytes and CD4+ T cells)
Treatment	ISL + MK-8507 QW oral	2	-	013	Virologically suppressed	Stopped	Stopped	~Q4W monitoring
	ISL/DOR QD oral	3	Illuminate Switch A	017	Virologically suppressed	Completed	Continued	If dosing continued, Q12W monitoring and stopping criteria added* If dosing discontinued, ~Q4W monitoring
			Illuminate Switch B	018	Virologically suppressed			
			Illuminate HTE	019	Heavily treatment experienced (HTE)	Stopped		
			Illuminate Naive	020	Treatment-naive			
		2	-	011	Treatment-naive	Completed	Continued	
	2	Illuminate Youth	028	Treatment-naive or virologically suppressed adolescents	Stopped	Stopped		
3	Rollover Study	033	Participants in previous Phase 2 or Phase 3 DOR/ISL studies	Continued	Continued			
Prevention	ISL QM oral	3	IMPOWER	022	Cisgender women at high risk of HIV-1 infection	Stopped	Stopped	~Q4W monitoring
		3	IMPOWER	024	Men and transgender women who have sex with men and are at high risk for HIV-1 infection			
		2	-	016	Participants at low risk of HIV-1 infection	Completed	Completed	

* Stopping criteria does not apply to heavily treatment experienced study (P019)

MERCK

На следующем слайде представлены наши действия, направленные на то, чтобы понять причину, а также понять, что можно сделать, чтобы смягчить скажем так последствия, смягчить этот эффект для пациентов. В первом ряду перечислены факторы, которые мы стараемся оценить. Первый – это обратимость данного явления, то есть мы пытаемся понять, возвращаются ли лимфоциты и клетки CD4 на прежний уровень после того, как прекращен прием ислатравира. Второй – мы пытаемся понять, какие именно клетки более подвержены, потому что лимфоциты не однородны, там есть разные подгруппы. Третий очень важный фактор – мы стремимся понять, насколько больше пациенты становятся подвержены риску инфекций из-за того, что снижается уровень лимфоцитов, так как лимфоциты являются частью нашей иммунной системы. То есть, больше ли они болеют инфекционными заболеваниями из-за этого. Следующий ряд (колонка) – это, по сути, наши действия, которые направлены на то, чтобы понять, как именно действует ислатравир. Это как тесты в пробирке, так и модели на животных. То есть что именно приводит к тому, что снижается уровень этих клеток. Важно подчеркнуть, что, безусловно, до того, как препарат начинает применяться у пациентов, у людей, делается тщательная оценка его безопасности, так называемая доклиническая стадия. И на этой стадии мы не увидели никаких сигналов, то есть этот эффект мы смогли увидеть только при использовании препарата на людях. И сейчас мы пытаемся понять причину, почему так происходит. И третья колонка – это, по сути, мы стараемся пробовать разные дозировки ислатравира, чтобы понять доза зависимость этого эффекта. Может быть, это позволит нам смягчить этот эффект. Нам этом наша презентация окончена.

Merck Research and Development: April 2022

	Characterize Safety of Islatravir	Understand Mechanism of Decrease in CD4/Lymphocytes	Select Appropriate Dose
FDA Communication	Comprehensive safety assessment	Propose Mechanism	Comprehensive risk-benefit assessment & convincing rationale
Merck R&D Priorities	<ul style="list-style-type: none"> Reversibility Cell Lines Infections 	<ul style="list-style-type: none"> In vitro analyses In vivo analyses <ul style="list-style-type: none"> Select animal model 	<ul style="list-style-type: none"> Dose — response relationship Target <ul style="list-style-type: none"> Concentration, Exposure, IQ, Mutation, Forgiveness Contributing factors
	<ul style="list-style-type: none"> Merck has updated the ISL protocols, discontinuation criteria, and continues to carefully monitor individuals in the ISL trials, including safety assessments of risk of infection. 	<ul style="list-style-type: none"> Analyses are ongoing to understand the mechanism of lymphocyte/CD4 declines 	<ul style="list-style-type: none"> Merck assessing the potential for alternative ISL doses for HIV treatment & prevention given the lymphocyte/CD4 effects are dose related. .

Note: FDA communication in mid-January 2022
 (2: Inhibitory quotient, rate of drug exposure to viral susceptibility, typical trough concentration or inhibitory concentration (i.e., IC_{50}))

Окончание встречи.