

Протокол встречи "Евразийского сообщества по доступу к лечению" с организацией TB-Alliance

22 мая 2024 года

Организация: TB-Alliance

Имя, должность: Сандип Джунджа, старший вице-президент по доступу на рынок
(Sandeep Juneja, Senior Vice President for Market Access)

Имя, должность: Мария Бьюмон, Главный врач по исследованиям и разработкам
(Maria Beumont, Chief Medical Officer for Research and Development)

Имя, должность: Пьетро Турилли, старший вице-президент по внешним связям (Pietro
Turilli, Senior Vice President for External Affairs)

Имя, должность: Стефани Зайдель, старший менеджер по взаимодействию с
общественностью и внешним связям (Stephanie Seidel, Senior Manager of Community
Engagement and External Affairs)

Имя, должность: Элизабет Метроу, старший директор по коммуникациям и внешним
связям (Elizabeth Métraux, Senior Director of Communications and External Affairs)

Начало встречи. Представление участников.

Презентация TB-Alliance.

Мы рады видеть всех сегодня на нашей встрече. Вся наша команда признает большую роль гражданского общества в адвокации, и мы очень рады тому, что вы продолжаете делать свою работу.

Мы подготовили несколько презентаций. Я предаю слово Марии Бьюмон, которая работала с пациентскими организациями и сообществами в штате Филадельфия, что очень сильно определяет ее подход. Для нее, безусловно, пациенты на первом месте.

Презентация Марии Бьюмон: Прежде чем я начну отвечать на вопросы, которые вы прислали, я хочу немного рассказать о нашей организации. TB-Alliance – это некоммерческая организация, и я хочу это подчеркнуть, которая занимается разработкой, исследованиями и выведением на рынок противотуберкулезных препаратов. Наша миссия заключается в том, чтобы улучшить то, что существует сегодня, а также решить те медицинские проблемы, которые еще не решены и будут актуальны в будущем. Результатом нашей работы является разработка и вывод на рынок препарата претоманид,

который изменил ситуацию с лечением туберкулеза. Если говорить о преимуществах, то у претоманида есть все клинические преимущества с точки зрения лечения

туберкулеза. Но здесь также важную роль играет разработка нового режима лечения, включающего претоманид, который может быть использован в дальнейшем не только для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ), но и для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза (ЛЧ-ТБ). Как вы знаете, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует режим ВРаL (бедаквилин (В), претоманид (Ра), линезолид (L) без моксифлоксацина) как первую линию лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Как вы знаете, срок лечения сократился, но эффективность лечения повысилась. И улучшения – это то, на чем мы сосредоточены сегодня.

Концепт, над которым все сейчас работают – это сокращение сроков лечения. Мы очень вовлечены в разработку инъекционных режимов длительного действия, которые необходимо будет использовать один раз в месяц или два месяца, и эффективность которых будет значительно выше, чем более ранних режимов. Также хочу добавить, что разработка пролонгированных форм позволяет не только говорить о том, что в будущем все пациенты должны получать только такие препараты, но и также, данная форма введения препаратов позволяет работать над молекулами, которые по разным причинам не имели перспектив в разработке пероральных форм. И мы надеемся, что новые классы препаратов (препараты второго поколения) станут основой новых режимов лечения туберкулеза.

Как вы знаете, мы разрабатываем препараты, аналогичные бедаквилину, которые обладают всеми преимуществами, которыми обладает молекула бедаквилина. Но важно, что новые препараты обладают эффективностью против цепочек, которые вырабатывают резистентность к бедаквилину.

Я хочу рассказать об исследовании молекулы ТВАJ-876, которое на сегодняшний момент продолжается. Оно нацелено на пациентов с ЛЧ-ТБ с ВИЧ-инфекцией и без. На данный момент мы набираем 300 пациентов, которые будут распределены в одну из пяти групп. И все пациенты получают полное лечение туберкулеза: пациенты из одной группы будут получать схему HRZE (изониазид (H), рифампицин (R), пиразинамид (Z), этамбутол (E)), пациенты из другой группы схему ВРаl, и три группы будут получать лечение с новой молекулой ТВАJ-876 в различной дозировке в комбинации с ВРаl. Лечение будет проводиться 8 недель, и по истечении 8 недель пациенты из трех групп будут переведены либо на схему изониазид/рифампицин, либо у них будет возможность завершить лечение на 15 неделе, если мы будем видеть лабораторно подтвержденную положительную динамику по сероконверсии на 8 неделе.

NC-009 Study Design – PanPh2 study (a-b-c)

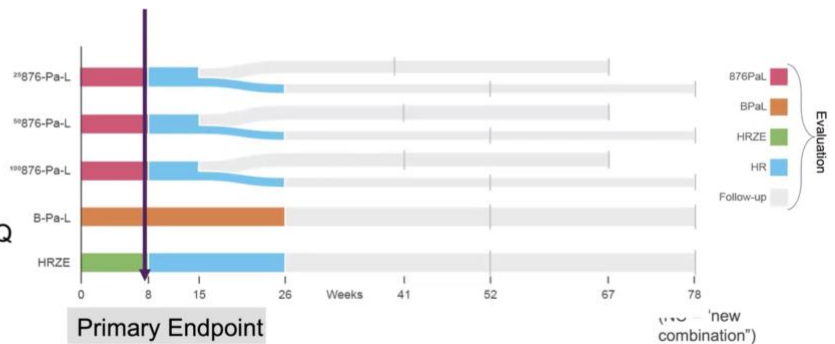


≥ 300 DS-TB participants randomized to 1:1 to 5 treatment arms (N=~60)

- Newly diagnosed DS-TB ± HIV; Stratified by Region and Severity of disease

Key objectives:

1. TBAJ-876 Dose selection
2. Compare TBAJ-876 vs BDQ
3. Evaluate BPaL in DS-TB
4. Explore shorter treatment
5. Compare safety of TBAJ-876 vs BDQ
6. Compare safety of BPaL vs HRZE



Для нас это очень важное клиническое исследование с целым рядом целей, которые вы можете увидеть слева на слайде. Во-первых, выявить оптимальную дозировку TBAJ-876, которую мы будем использовать в дальнейших более масштабных исследованиях. Мы также хотим сравнить действие этой молекулы с действием бедаквилина, и подтвердить различные гипотезы о предпочтениях у молекулы TBAJ-876. Кроме того, мы хотим понять, насколько эффективен BPaL у пациентов с ЛЧ-ТБ, изучить возможность применения более короткого режима, сравнить безопасность новой молекулы с бедаквилином, а также сравнить безопасность у двух режимов – HRZE и BPaL. Вы видите, что у нас достаточно много целей и исследования содержат в себе характеристики фазы 2a, 2c и 2b. Наше предположение заключается в том, что это позволит ускорить вывод и разработку этой молекулы. Сейчас исследование проводится в 5 странах: Южная Африка, Уганда, Грузия, Танзания и Филиппины. Мы получили авторизацию от местных органов здравоохранения 17 февраля 2023 года, а первых пациентов набрали 24 октября 2023 года. На данный момент набрано более 160 пациентов, и мы видим очень хорошую переносимость у пациентов. Был только один случай появления нежелательного явления, связанный с HRZE (контрольная группа), и пациент был исключен из исследования, а других прерываний лечения пока не наблюдалось. Все пациенты заполняют опросники по оценке качества жизни, и поскольку мы очень заинтересованы в том, чтобы качество их жизни не пострадало на время участия в исследовании, они также заполняют опросник по возникновению нейропатических проявлений.



- First Health Authority submission – Feb 17th, 2023
- FPI – Oct 24th, 2023
- 5 participating countries: South Africa, Uganda, Georgia; Tanzania and Philippines
- 21/22 sites activated; 1 additional site being considered.
- To date: 162/300 patients enrolled
- 1 related SAE to HRZE; no AE related treatment discontinuations; patients complete a QoL and peripheral neuropathy questionnaires.
- 2nd DSMB took place May 6th
- LPFV anticipated beginning of Q4 2024

Второе заседание нашего правления по мониторингу безопасности данных прошло 6 мая. И мы ожидаем, что последние пациенты будут набраны в 4 квартале 2024 года, и после этого мы будем очень рады предоставить обновленные данные.

Также у нас есть еще одна молекула класса диарилхинолонов - TBAJ-587. Она обладает теми же преимуществами, что и предыдущая молекула. И также мы продвигаем сугезолид и ТВ-223 – новые потенциальные классы препаратов. Наша цель – разработать альтернативу линезолиду с аналогичной или улучшенной эффективностью и с меньшим количеством нежелательных явлений. Еще один новый класс препаратов – это Q203, теласебек, по которому заключено лицензионное соглашение с компанией-разработчиком теласебека SEONGNAM-SI (Южная Корея) и Qurient Co. Ltd. (США). У него есть терапевтическая эффективность не только против туберкулеза, но и также против Лепры и Язвы Бурули. Мы также исследуем уже два способа, с помощью которых можно было бы убедиться, что препарат или вещество таргетирует с гранулем, потому у него есть сложность с растворением и абсорбцией препаратов. И для того, чтобы это могло оказывать терапевтический эффект, нам тоже нужны инновационные способы доставки действующего вещества, и мы работаем над двумя такими инновационными способами.

Вопрос: Вы упомянули о том, что одним из приоритетных направлений является разработка пролонгированных форм. На какой стадии вы сейчас находитесь в этом процессе?

Ответ: На данный момент мы исследуем молекулы на животных. Мы сейчас наблюдаем за тем, чтобы при введении препарат удерживался длительный срок, и, чтобы это было эффективно для запуска исследования на людях.

Вопрос: С кем вы ведете разработку пролонгированных форм? Есть ли у вас партнеры?

Ответ: Это наша молекула, и мы являемся ее владельцами. Мы работаем с разными лабораториями, которые проводят исследования на животных.

Вопрос: Также вы сказали, что в исследование TBAJ-876 набрано 300 человек. Включено ли сообщество в наблюдение за этим исследованием? Является ли сообщество частью этического комитета, участвует ли оно в обзоре протоколов?

Ответ: В нашей стандартной практике мы предоставляем протокол исследования для ознакомления и обратной связи сторонним партнерам. Одним из таких партнеров является Глобальный консультативный совет сообщества по туберкулезу (Global TB CAB) при содействии Treatment Action Group (TAG), которому мы направили проект исследования для ознакомления и получения отзывов. Они получили его одними из первых. Мы также провели конфиденциальные обсуждения с Global TB CAB, в ходе которых поделились предварительно опубликованными результатами исследования SimpliTB, что было важно для обоснования исследования NC-009.

В результате этих обсуждений с Global TB CAB и другими представителями сообщества мы пересмотрели анкету качества жизни, которую заполняют пациенты, и учли отзывы сообщества в окончательном документе. Мы также пересмотрели формулировки, которые мы использовали в протоколе исследования, чтобы они полностью соответствовали стандартной практике Национального института здравоохранения США и других международных организаций в отношении инклюзивных формулировок. Мы также добавили двухступенчатый вопрос о поле при рождении и гендерной идентичности участников, и на данный момент, по мере возможности, мы учитываем сексуальную и гендерную идентичность, и проверяем это на всех этапах. Отзывы всех рецензентов были учтены при составлении пересмотренной версии протокола.

Мы также пересмотрели некоторые идеи относительно дизайна клинического испытания после получения отзывов, и мой коллега сможет рассказать об этом более подробно. Я надеюсь, что эти наши действия показывают, что мы стараемся учитывать интересы различных сторон, включая сообщества, при разработке исследований.

Данные исследования NC-009 будут дезагрегированы по полу и гендеру по всем первичным и вторичным конечным точкам, а также по результатам безопасности, контрольным точкам по всем параметрам, и, соответственно, это должно быть включено в отчет о клиническом исследовании и во все научные публикации. Кроме того, что мы сделали на глобальном уровне совместно с

Global TB CAB, у нас также есть определенное взаимодействие с группами сообщества на уровне клинических сайтов. И мы заинтересованы развивать на уровне сайтов партнерство с местными группами сообществ для того, чтобы обеспечить набор наиболее релевантных пациентов для исследований. Хочу добавить, что в связи с централизацией многих аспектов клинических исследований, в дальнейшем сообщества будут играть критическую роль в работе с клиническими исследованиями.

Вопрос: Мы бы хотели узнать, что конкретно изменилось в дизайне исследования после получения обратной связи от сообщества?

Ответ: В начале 2023 года стали доступны результаты исследования TRUNCATE-TB где исследовалась возможность лечения людей с туберкулезом в течение двух месяцев, а затем производился мониторинг эффективности и состояния. И если у пациентов обнаруживалась неэффективность лечения, то лечение начинали заново. И гипотеза состояла в том, что неудач в лечении будет мало, и большинство пациентов будут вылечиваться за 2 месяца. Мы хотели исследовать более короткие режимы лечения в нашем исследовании NC-009. Мы взяли некоторые элементы клинического дизайна TRUNCATE-TB, и подошли к этому вопросу более консервативно – у пациентов должна быть конверсия мокроты, прежде чем пациент сможет получить короткий режим. И на эту тему мы вели дискуссии с Global TB CAB и другими партнерами, прежде чем финализировать протокол.

Вопрос: Спасибо за вашу презентацию. Вы упомянули, что в клинических испытаниях молекулы TBAJ-876 (NC-009), первые 4 недели пациент принимает либо схему лечения ВРaL, либо схему HRZE. Затем, он 4 недели принимает бедаквилин в комбинации с новой молекулой, а потом 8 недель принимает изониазид/рифампицин. Насколько ли целесообразно сравнивать в одном временном промежутке ВРaL и HRZE?

Ответ: Пациенты будут принимать схему HRZE в течение 6 месяцев, и режим ВРaL также в течение 6 месяцев. В течение года после завершения исследования будет производиться наблюдение за пациентами. Сравнение будет проводиться на протяжении всего периода исследования, и после него. Первичная конечная точка будет произведена на 8 неделях, и мы исходим из того, что на этом этапе должна быть негативная мокрота. Но стандартный режим лечения будет продолжен в этой группе.

Вопрос: Если я правильно понял, получается, что если молекула TBAJ-876 подтвердит свою безопасность и эффективность, то режим лечения с ней будет состоять из 3 этапов: прием схем ВРaL или HRZE, затем бедаквилин в комбинации с новой молекулой, а затем комбинацию изониазид/рифампицин?

Ответ: В исследовании NC-009 (2 фаза) мы определяем оптимальную дозировку, которая позволит новой молекуле (TBAJ-876) доказать свою большую эффективность и безопасность по сравнению с бедаквилином. И только в случае успешного завершения второй стадии клинического исследования и

определения дозировки, на третьей стадии исследования мы будем смотреть на то, с чем эту молекулу можно будет комбинировать, чтобы создать новый режим лечения.

Комментарий представителя пациентского сообщества: Спасибо за ваше объяснение. Я просто хотел сказать о том, что нам бы хотелось, чтобы новая схема лечения была доступна не только в странах с доходом выше среднего, но и в странах с низким уровнем дохода. Зачастую, такие сложные схемы имеют достаточно высокую стоимость.

Вопрос: Занимаетесь ли вы, или планируете заниматься разработкой вакцин против ТБ? Если да, то какого типа вакцины вы разрабатываете и на каком этапе находится процесс разработки?

Ответ: Самостоятельно мы не занимаемся исследованиями вакцин, и у нас нет таких исследований. Однако, мы принимаем активное участие в исследованиях, которые проводятся Институтом исследования терапевтических вакцин Гейтса.

Вопрос: Можете ли вы уже сейчас предположительно рассказать об эффективности новых молекул TBAJ-876 и TBAJ-587?

Ответ: На данный момент еще очень рано говорить о каких-либо результатах. Мы можем сказать, что в исследованиях на мышах и приматах мы видели, что новые молекулы действуют в 4 раза эффективнее чем бедаквилин, и, как нам кажется, они более безопасны, особенно с точки зрения воздействия на сердечно-сосудистую систему, что возможно, в будущем позволит отказаться от постоянного мониторинга сердечно-сосудистого состояния у пациентов, которые сейчас принимают бедаквилин и вынуждены делать такой мониторинг.

Вопрос: Какими ключевыми принципами вы руководствуетесь при отборе стран, которые будут участвовать в исследовании? Каким критериям должна соответствовать страна, чтобы попасть в ваше исследование?

Ответ: Мы всегда пытаемся соблюсти баланс между стойкостью исследования и желанием вовлечь как можно большее количество пациентов. Не стоит забывать, что это лишь вторая фаза клинического исследования, и соответственно, для нас важно было иметь качественные лаборатории, в которых будут оцениваться финальные результаты. И естественно, что нам важно вовлечь как можно больше стран в мультицентровое исследование, которое будет проводиться в рамках третьей фазы для того, чтобы оно было более репрезентативно. Что касается принципа отбора, то с научной точки зрения нам важно было бы получить разбивку по данным в таких категориях, как: африканское население, азиатское население и европеоидное население. Это даст нам представление о том, есть ли какие-то различия с клинической точки зрения.

Продолжение презентации.

Сейчас я хочу представить вам данные по эффективности и безопасности претоманида у детей и беременных женщин, включая разработку педиатрических форм. Мы проводим 2 клинических исследования у детей. Эти исследования включают 16 пациентов, но мы хотим включить минимум 36. Мы должны закончить набор участников в 2025 году, и после этого мы проведем полное исследование, в котором будут изучаться все режимы у детей. Что касается беременных женщин, и как я уже упоминала, претоманид входит в схемы лечения ВРaL и ВРaL(M), и мы проводим оценку и консультируемся с коллегами по вопросу проведения исследований у беременных женщин и исключению проблем, связанных с линезолидом. Сейчас в рамках проекта SMART4TB проводится исследование PRISM, в котором оценивается применение ВРaL и ВРaL(M) у беременных женщин.

Еще немного хотим рассказать о планах по разработке новых препаратов для пациентов, у которых уже есть резистентность к линезолиду и бедаквилину.

В целом, мы считаем, что для того, чтобы защитить пациентов от развития резистентности к препаратам, нужно разрабатывать и продвигать более короткие режимы лечения, потому что важно преодолеть не только резистентность к имеющимся препаратам, но и предотвратить возможную резистентность к новым препаратам. Касательно резистентности к линезолиду, во-первых, вместо того, чтобы отказываться от препарата из-за его токсичности, мы должны работать над тем, чтобы снижать его токсичность. Мы осведомлены относительно нежелательных явлений, связанных с этим препаратом. И для нас важно работать над разработкой новых лекарств, которые переносятся лучше, чем линезолид. Несмотря на то, что линезолид имеет очень высокий барьер резистентности, мы не слышали о том, чтобы к препарату за короткое время вырабатывалась резистентность. Мы бы хотели услышать от вас информацию, касательно появления резистентности к линезолиду.

Вопрос: В связи с тем, что в наших странах только недавно начали использовать линезолид и бедаквилин, уровень резистентности к данным препаратам еще не высокий. Но исследования показывают, что в популяции изначально наблюдались устойчивые штаммы, резистентные к бедаквилину. И это на самом деле проблема, потому что пациентам с устойчивостью к бедаквилину нельзя назначать режим ВРaL. И было бы хорошо, если вы бы вы могли предоставлять претоманид для сострадательного использования (англ. *compassionate use*), чтобы врачи могли комбинировать его с другими препаратами и назначать лечение таким пациентам. Возможно, вы сможете дать совет касательно того, что делать таким пациентам? Потому что в будущем мы ожидаем, что резистентность к бедаквилину и линезолиду будет расти. Можно ли использовать претоманид с другими препаратами, а не только в режиме ВРaL? Мы знаем, что ВОЗ на данный момент не рекомендует претоманид ни с какими другими препаратами.

Ответ: Режим лечения должен быть составлен таким образом, чтобы очень активные компоненты были скомбинированы так, чтобы избежать возможности возникновения резистентности в зависимости от профиля пациента. Сейчас

проводятся клинические исследования по использованию претоманида в комбинации с другими препаратами, и когда мы получим результаты этих исследований, мы сможем понять, насколько это направление перспективно.

Продолжение презентации.

Одной из наших стратегий по решению проблем с резистентностью является разработка комбинаций, которые будут применяться в качестве лечения резистентных форм туберкулеза. Но не менее важной стратегией является профилактика резистентности, которой можно добиться за счет работы с приверженностью и улучшения переносимости препаратов, что предотвратит новые сходы с лечения, и соответственно поможет достичь устойчивого вирусологического ответа и предотвращения возникновения резистентности.

Фармаконадзор и контроль качества.

Также мне бы хотелось добавить о том, что наш подход к выбору партнеров-лицензиатов, которым мы выдаем разрешение на продвижение наших препаратов, включает в себя оценку их способности принять на себя всю нагрузку, связанную с ведением фармаконадзора и продвижению наших препаратов. Соответственно они, как владельцы регистрационных удостоверений в странах, будут полностью отвечать за получение отчетов по безопасности и сообщений о нежелательных явлениях на стадии пост-маркетинговых исследований. В этом партнерстве мы отвечаем за весь сбор данных по безопасности на стадии клинических исследований. Партнеры обязаны постоянно сообщать нам данные фармаконадзора для того, чтобы мы могли учитывать последние данные о нежелательных явлениях при разработке новых режимов. Это очень важная часть нашей работы.

Вопрос: На вашем слайде есть подзаголовок – «Почему преквалификации ВОЗ недостаточно». Почему такой подзаголовок? Почему вы считаете, что преквалификации ВОЗ недостаточно?

Ответ: Подзаголовок вдохновлен одним из вопросов, которые вы нам прислали. Этот вопрос был связан с тем, что мы отбираем партнеров-лицензиатов по тому, как они смогут осуществлять фармаконадзор и контроль качества.

Презентация Сандипа Джунджи: Я бы хотел поговорить с вами о цене на претоманид. Принимая во внимание, что туберкулез затрагивает людей из стран со средним и низким уровнем дохода, главной целью TB-Alliance является то, чтобы препараты, которые мы разрабатываем, были доступны. На наш взгляд, низкая цена – это не конечная точка маршрута, а целое путешествие. И нужно стремиться к этому, потому что это не происходит случайно. Вы можете пожелать получить низкую цену, но это не случится само собой. Необходимо что-то сделать для этого. И сейчас есть два пути, с помощью которых можно достичь низкую и доступную цену. Первое – это оптимизация производственного процесса и снижение производственных затрат. Второе – это

увеличение спроса и наращивание объемов, что позволит снизить затраты, и соответственно, цена снизится.

Для снижения производственных затрат мы используем два подхода. Изначально мы давали лицензию на претоманид компаниям, у которых достаточно низкая стоимость производства. Результатом этой комбинированной стратегии стало обеспечение очень низкой цены на претоманид с самого начала. Также мы постоянно работаем над оптимизацией производственных процессов и делимся полезной информацией с другими компаниями-производителями. Кроме того, как только ВОЗ включил претоманид в рекомендации и протоколы лечения, мы начали работать над увеличением объема, предоставляя странам научное обоснование применения претоманида. И мы вкладываемся в развитие потенциала и знаний на национальном и субрегиональном уровнях, фокусируясь на обосновании применения схем ВРaL и ВРaL(M). Мы также хотели убедиться, что в странах имеются все необходимые условия и структуры для применения этих режимов.

Я бы хотел напомнить, что первоначально претоманид был рекомендован для лечения туберкулеза с пред широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ-ТБ). В этом сегменте всего 10–12 тысяч людей, и это был очень маленький сегмент рынка. И мы старались покрыть этот рынок с начальной стартовой ценой в 364 доллара США за курс лечения. Это была самая низкая цена стартовая нового противотуберкулезного препарата. И когда область применения претоманида была расширена и на туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), мы смогли достичь еще более низкой цены за счет увеличения объемов. В итоге мы снизили цену еще на 34%.

Вопрос: Почему цена на претоманид не становится ниже 240 долларов США? Компания Janssen уже снизила цену на бедаквилин до 122 долларов США. Планируете ли вы снижать цену на претоманид?

Ответ: До 2022 года у нас был только один лицензиат – компания Viatris. Сейчас у нас уже 5 лицензиатов, и мы ожидаем, что это приведет к снижению цены. Компания Macleods стала вторым лицензиатом, но они до сих пор не получили преквалификацию ВОЗ. Мы ожидаем, что в ближайшее время они получат преквалификацию ВОЗ, так как они подали досье в ВОЗ в начале 2022 года. Мы надеемся, что вы сможете увидеть результат конкуренции этих компаний, которым станет снижение цены. То есть, претоманид ожидает преквалификацию ВОЗ уже более 2-х лет. Третьей компанией-лицензиатом является Lupin, и они также ожидают получения преквалификации ВОЗ. Мы знаем, что чем скорее компании получат преквалификацию ВОЗ, тем быстрее они выйдут на рынок.

Вопрос: На наш взгляд, ситуация сейчас выглядит странно. Ваша организация выдает лицензии генерическим компаниям, которые получают преквалификацию ВОЗ очень долго. Можете ли вы как-то ускорить процесс получения преквалификации ВОЗ, чтобы компании могли выйти на рынок как можно скорее?

Ответ: На мой взгляд, этот вопрос должен быть адресован ВОЗ. С моей точки зрения, это не такой долгий процесс. На самом деле, компания Macleods получила лицензию в 2019 году, и им потребовалось время, чтобы начать производить препарат.

Вопрос: По нашей информации, компания Viatris получила лицензию в 2019 году, а все остальные компании получили лицензии в 2022 году. Верна ли наша информация?

Ответ: Это неправильная информация. Vitris, как компания оригинатор, получила лицензию в 2019 году, а затем в этом же году получила компания Macleods. И дальше компании Macleods понадобилось время, чтобы разработать препарат и направить досье на преквалификацию в ВОЗ, что было сделано в 2022 году. На данный момент они ожидают одобрения. Я хотел бы добавить, что цена на претоманид 364 доллара США оценивалась нами как эффективная не только для пре-ШЛУ-ТБ, но и для МЛУ-ТБ. Исходя из экономических исследований, проведенных разными организациями в разных странах, режимы ВРaL и ВРaL(M) экономически эффективны по сравнению с другими режимами, существовавшими до этого, потому что стоимость на одного пациента меньше.

Есть даже анализ, который показывает, что если всех пациентов, которым показаны режимы ВРaL и ВРaL(M), перевести на эти режимы, то мы получим ежегодную экономию в 740 миллионов долларов США по сравнению с текущими режимами. Этот анализ был сделан до снижения цены до 240 долларов США, то есть, когда цена была 364 доллара США. Соответственно, если бы анализ был сделан сейчас, то мы бы получили намного большую экономию. Но несмотря на то, что мы видим широкое распространение режимов ВРaL и ВРaL(M) по всему миру, тем не менее у меня есть беспокойство, что есть большие страны, которые до сих пор не полностью перешли на этот режим. Мы убеждены, что объемы будут гораздо выше, если страны переведут пациентов на эти режимы. Мы надеемся, что вы и другие представители гражданского общества будут призывать к расширению использования ВРaL и ВРaL(M), чтобы странам требовались большие объемы этих режимов. С точки зрения адвокации в странах, которые еще не перешли на режимы, рекомендованные ВОЗ, нужно продолжать работать, чтобы страны все же перешли на эти режимы. И переход на эти режимы позволит снизить цену не только на претоманид, но и на другие препараты, входящие в схемы ВРaL и ВРaL(M).

Вопрос: По нашей информации, лицензию от ТВ-Alliance также получили производители из Китая и Пакистана (Hongqi Pharma (Китай), Remington (Пакистан)). Кроме того, у нас также есть информация о том, что есть 6 лицензиатов. Подскажите, кто является 6 лицензиатом?

Ответ: На данный момент у меня нет информации о 6 лицензиате. У нас есть только 5 лицензиатов. В то же время мы готовы вести диалог с любой компанией, которая была бы готова производить претоманид, с учетом того, что нужно будет получить преквалификацию ВОЗ и соответствовать всем требованиям.

Вопрос: Какая сейчас ваша стратегия, учитывая, что вы имеете 5 лицензиатов? Какое влияние это окажет на рынок препарата? Какие ваши ожидания?

Ответ: Если говорить о производителях из Китая и Пакистана, то тут важно отметить, что в обеих странах наблюдается высокий уровень МЛУ-ТБ, и соответственно каждой из этих стран было бы важно иметь собственного национального производителя, который мог бы бесперебойно поставлять препарат на местный рынок. Это особенно актуально для Пакистана, учитывая сложности с бесперебойной поставкой препаратов индийских производителей в Пакистан. Но в то же время эти компании из Китая и Пакистана могут поставлять препараты по всему миру, и у них нет ограничений в этом вопросе.

Вопрос: Ваш аргумент про снижение цены при увеличении объема такой же, как и у большой фармкомпания. Но все же, насколько должен увеличиться объем закупок, чтобы цена снизилась? И какие прогнозируемые объемы по каждому лицензиату?

Ответ: Это очень сложный вопрос. Каждый человек, который делает анализ по цене и объему, может обосновать различные точки зрения. Невозможно назвать определенное число для объема, который приведет к определенной степени снижения стоимости. Поэтому мы считаем, что лучшей стратегией снижения цены будет честная конкуренция между генерическими производителями, и это то, чего мы сейчас добиваемся, увеличив количество лицензиатов. Мы надеемся, что цена будет снижена за счет конкуренции.

Комментарий после встречи: тезис о снижении стоимости при увеличении объема не является «тезисом большой фармы»: экономика масштаба — это хорошо известная, признанная и понятная тема и один из ключевых факторов низких цен, достигнутых генерической фармацевтической промышленностью Индии по сравнению с другими странами. Существует больше количество литературы, в которой описан данный механизм.

Презентация Сандипа Джунджи: Далее я хочу рассказать о развитии потенциала сообщества и о том, что мы делаем в рамках программ по улучшению диагностики и доступности в уязвимых сообществах, включая пенитенциарные системы. Мы осуществляем свою деятельность на страновом уровне, взаимодействуем с национальными противотуберкулезными программами в странах, и у нас много проектов во многих странах мира. В основном наши программы были направлены на то, чтобы объяснить специалистам, почему важно назначать пациентам схемы ВРaL и ВРaL(M). Мы помогли странам в обновлении национальных клинических рекомендаций, обучали медицинских работников, людей, принимающих решения и представителей сообщества. С нашей точки зрения, мы достаточно сильно повлияли на то, что спрос на режимы ВРaL и ВРaL(M) вырос очень быстро. Чего мы до сих пор не видим, так это запросов от стран по поддержке в пенитенциарной системе. Мы верим, что во многих странах мира, и особенно в вашем регионе, есть достаточно продвинутая группа людей, в том числе активистов, у которых есть понимание, как и зачем использовать режимы ВРaL и ВРaL(M). Я думаю, что они способны передавать

это знание в пенитенциарные системы в странах. В то же время, если мы получим запрос на работу в пенитенциарной системе стран региона, мы будем заинтересованы в том, чтобы обсудить детали, и помочь своей экспертизой, чтобы ускорить процесс перехода на режимы ВРaL и ВРaL(М). Кроме того, все полезные информационные материалы, которые у нас есть в любом секторе и в любой стране, также можно использовать для продвижения режимов в пенитенциарной системе.

Теперь я расскажу вам про наши программы по повышению спроса на режим ВРaL: LIFT-TB и PeerLINC. LIFT-TB – это проект TB-Alliance и корейского агентства по развитию, который будет действовать до середины 2025 года. Проект включает в себя 7 стран. Мы закончили там операционные исследования, и сейчас занимаемся программным внедрением режима ВРaL/М. Также мы делимся опытом этих 7 стран с другими странами, чтобы помочь им продвигать режим ВРaL, например в такие страны как Бангладеш. Есть запросы и требования от систем здравоохранения, чтобы это происходило более системно.

В марте 2024 года мы запустили проект PeerLINC – это платформа, которая устроена по принципу «равный-равному», где страны могут делиться информацией и опытом по внедрению режимов ВРaL/М. Она направлена на решение проблем, связанных с лечением резистентного туберкулеза, и на быстрое внедрение коротких схем лечения резистентного туберкулеза. На данный момент две страны получили обучение через эту систему – Перу и Руанда. Несколько стран находятся в очереди.

Комментарий после встречи: Д.Р. Конго и Нигерия также получили техническую помощь и поддержку от PeerLINC (конец июля - начало августа).

Вопрос: Есть ли страны из региона ВЕЦА, которые находятся в очереди?

Ответ: Нет, на данный момент стран из региона ВЕЦА в этой программе нет. Но любая страна может подать заявку. Многие страны из региона ВЕЦА участвовали в программе LIFT-TB.

Комментарий после встречи: Пожалуйста, распространите информацию о PeerLINC в странах, которым нужна помощь во внедрении новых методов лечения. PeerLinc ничего не берет со стран за свои услуги. Дорожные расходы, если таковые имеются, покрываются для первых 7-8 стран.

Подробнее об этом можно прочитать на сайте www.peerlinc.org или написать по адресу sandeep.juneja@tballiance.org.

Вопрос: На какой стадии находятся переговоры между вами, компанией Viatris и «Фармстандарт» по претоманиду, чтобы обеспечить доступ к препарату в России?

Ответ: Компания Viatris подала досье на регистрацию препарата в России в начале прошлого года, и они ожидают одобрения в конце 2024 года. Переговоры

с местным партнером проходят неплохо, и мы рассчитываем, что подпишем с ними соглашение до того, как будет получено регистрационное удостоверение.

Вопрос: Мы видим, что у вас в разработке сейчас достаточно много сложных молекул. Планируете ли вы подать заявки на патенты в странах региона ВЕЦА? Возможно, вы уже подали заявки? Может быть, вы планируете рассмотреть другие стратегии, чтобы обеспечить максимальный доступ к новым молекулам?

Ответ: Мы не видим причин, по которым нам следует отказаться от нашей стратегии, потому что она нас полностью устраивает. По патентованию новых молекул может ответить другой специалист. Если мы закончим вторую фазу клинических исследований молекулы ТВАJ-876 и перейдем на третью фазу, то мы будем реализовать ту стратегию, которую мы использовали с претоманидом.

Вопрос: Ранее вы говорили о том, что используете механизм патентирования для контроля за качеством препаратов. Но почему вы используете для контроля за качеством механизм, который не предназначен для этого? Для обеспечения качества используют другие механизмы: преквалификация ВОЗ и фармаконадзор.

Ответ: Во-первых, преквалификация ВОЗ хоть и важна, но на нее не ориентируются все страны по всему миру. Нам важно понимать, что помимо преквалификации ВОЗ существуют строгие регуляторные агентства, на правила которых ориентируются производители. Кроме того, нам важно, чтобы страны и производители не использовали препарат в тех режимах, которые не рекомендованы ВОЗ или какими-либо другими регуляторными документами. Наша стратегия заключается в том, чтобы в любой стране, не важно следует ли она рекомендациям ВОЗ или нет, было обеспечено качество препаратов, и чтобы производители использовали продукт только так, как рекомендует ВОЗ. Фармацевтические производители действительно иногда используют патенты, чтобы не допустить конкуренции и сохранять высокую цену на препарат. В нашем же случае мы, как некоммерческая организация, мы не используем патенты, чтобы избежать конкуренции и получить прибыль. Мы считаем, что должна быть честность и последовательность в том, как используются режимы в разных странах, которые не следуют рекомендациям ВОЗ, чтобы не допустить использование препарата не по назначению, потому что это может привести к возникновению резистентности. Новых молекул не очень много, поэтому это очень важный вопрос.

И если вы знаете какого-то производителя, который заинтересован в производстве претоманида, но не может этого сделать из-за патентных ограничений, пожалуйста, попросите его связаться с нами и мы обсудим возможность выдачи ему лицензии. И хочу напомнить, что мы уже говорили о важности фармаконадзора. Например, компания Viatrix полностью ответственна за получение отчетов по безопасности и сбор всех данных на этапе пострегистрационного исследования продукта, и это формальная юридическая ответственность, потому что они являются держателями регистрационного удостоверения. Мы собираем и обрабатываем все данные по эффективности и

безопасности от всех компаний-лицензиатов с учетом того, что мы ответственны за продолжение разработки продуктов.

Комментарий представителя пациентского сообщества: Я не вижу принципиальных различий между претоманидом и другими препаратами, которые также проходят процесс регистрации в странах. Фармацевтические компании несут такую же ответственность за качество продукта и тщательно контролируются местными регуляторными органами в странах. Преквалификация ВОЗ – это ответственность ВОЗ, так как они преквалифицируют площадки и выносят вердикт по качеству продукта. А медицинские системы в странах ответственны за то, чтобы внедрять рекомендации ВОЗ в национальные протоколы лечения. Мы наблюдали ситуации, касательно препаратов по ВИЧ, где в результате нечестной конкуренции компании-лицензиаты предоставляли цены на препараты выше, чем у компании-оригинатора. И если мы говорим про расширение доступа и снижение цены, то это должно быть достигнуто не в результате условной конкуренции между 4–5 компаниями, которые выходят на рынок, а в результате отказа от патента на претоманид. Я призываю вас, как некоммерческую организацию, рассмотреть возможность отказа от патента на претоманид. Мы все, как представители некоммерческих организаций, ежегодно подаем отчет о проделанной работе. Вы, как некоммерческая организация, также должны предоставить открытый доступ к лицензионным соглашениям, чтобы сделать вашу работу более прозрачной.

Ответ: Мне интересно было бы продолжить более детальный диалог и послушать ваше мнение, и мы рады будем поговорить об этом в другой обстановке. Я бы хотела предложить, чтобы какие-то вопросы мы перенесли на дальнейшую дискуссию, например в виде звонка, где мы бы смогли обсудить вопросы, связанные с ценообразованием и патентами. Мы очень сильно ценим вашу поддержку и адвокацию, и видим, что вы воспринимаете все близко к сердцу. Мы будем заинтересованы в продолжении диалога.

Комментарий представителя пациентского сообщества: Изначально на нашу с вами встречу было заложено достаточно много времени, но ваши ответы были очень размытыми. Мы бы хотели вас попросить на следующей встрече быть более краткими и четкими. И также мы бы хотели, чтобы в рамках следующей встречи мы обсуждали только доступ к лечению, ценообразование и патенты.

Ответ: Мы готовы приехать в регион Восточная Европа и Центральная Азия.

Вопрос: Я хотел бы уточнить по поводу переговоров с «Фармстандартом». Как вы знаете, они являются локальной компанией, и соответственно, вы выдаете им лицензию. Правильно ли мы понимаем, что мы можем направить к вам местных производителей из всех стран региона ВЕЦА, чтобы они могли получить лицензию и производить препарат? Таким образом, мы можем стимулировать и национальную конкуренцию.

Ответ: Да, вы можете направлять к нам производителей, мы готовы вести переговоры.

Комментарий представителя TB-Alliance: Я знаю, что у вас был вопрос о комбинациях фиксированных доз. Мне кажется, что у нас есть недопонимание по этому вопросу. Мы готовы организовать отдельный zoom-звонок, для тех, кому это интересно, где мы сможем объяснить нашу позицию по разработке комбинации фиксированных доз, потому что нам кажется, что у вас неверная информация.

Мы бы очень хотели присутствовать на встрече вживую, но не смогли сделать этого из-за логистических сложностей. Но то, что сегодня в онлайн-формате привуствуют два вице-президента и топ менеджеры различных отделов показывает серьезность наших намерений. С некоторыми из вас мы вели дискуссию в Париже на Конференции UNION по поводу увеличения финансирования на исследования в области туберкулеза, и вашу роль, которую вы можете активно играть в адвокации. Мои коллеги отговорили меня добавлять еще 5–10 слайдов по поводу финансовой реальности, в которой мы сейчас оказались. На самом деле финансирование исследований и разработок по туберкулезу как минимум стагнирует, и это я говорю не только про TB-Alliance и наши разработки, а в целом про разработки исследований в области туберкулеза. Мы просим вашей поддержки в адвокации увеличения финансирования. Если вы хотите принять в этом участие, мы будем только рады.

Завершение встречи.