



THE ROADMAP

План действий

РАЗРАБАТЫВАЕМЫЕ
АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
И ПАТЕНТЫ НА НИХ

АПРЕЛЬ 2013

Содержание

Сокращения	3
Введение и методология.....	4
Краткие основные выводы.....	7
Контекст	7
Краткий указатель.....	8
Обзор АРВ-препаратов.....	9
Обзор качества патентов	10
ПЛАН ДЕЙСТВИЙ	
ПО ЛЕЧЕНИЮ ВИЧ/СПИД	11
Профили препаратов: СМХ157	12
Кобицистат	15
Дарунавир.....	19
Долутегравир.....	23
Элвитегравир	27
Этравирин.....	31
Ралтегравир	33
Рилпивирин и "Комплера"	37
"Стрибилд".....	43
Тенофовир алафенамид фумарат	46
Ссылки.....	49

Сокращения

Общие термины

АРВ	Антиретровирусный препарат (АРВ-препарат)
ПЛ	Принудительная лицензия
ЭБГФ	Экспертное бюро Глобального фонда
КПФД	Комбинированный препарат с фиксированной дозировкой
НСУД	Страны с низким и средним уровнем дохода
ППЛС	Патентный пул лекарственных средств
ДЛ	Добровольная лицензия
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения

Классы АРВ-препаратов

ННИОТ	Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
НИОТ	Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
НТИОТ	Нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы
ИП	Ингибитор протеазы
ФУ	Фармакокинетический усилитель

Существующие АРВ-препараты*

ЗТС	ламивудин
AZT	зидовудин
ATV	атазанавир
EFV	эфавиренц
FTC	эмтрицитабин
LPV	лопинавир
NVP	невирапин
RTV	ритонавир
(или /r)	
TFV	тенофовир
TD	тенофовир дизопроксил
TDF	тенофовир дизопроксил фумарат

Разрабатываемые АРВ-препараты нового поколения

СОВ	кобицистат
DRV	дарунавир
DTG	долутегравир
ETR	этравирин
EVG	элвитегравир
RAL	ралтегравир
RIL	рилпивирин
TAF	тенофовир алафенамид фумарат

* Рекомендованы ВОЗ в качестве схем лечения первого и второго ряда.



ВВЕДЕНИЕ И МЕТОДОЛОГИЯ

Введение

Что такое план действий?

Для борьбы с ВИЧ/СПИДом развивающиеся страны нуждаются в доступе к наилучшим возможным АРВ-препаратам. Однако патенты на эти препараты могут препятствовать конкуренции со стороны непатентованных лекарственных средств и значительно повысить стоимость препаратов, что, в свою очередь, делает их недоступными для многих стран со средним и низким уровнем дохода.

Основная цель настоящего плана действий – всеми возможными путями оказать содействие в расширении доступа к жизненно необходимым АРВ-препаратам нового поколения, а именно:

- помочь активистам правильно расставить приоритеты для принятия важных адвокационных решений в ближайшие годы;
- помочь патентным ведомствам, производителям генерических препаратов и закупочным организациям в принятии решений по АРВ-препаратам;
- предоставить информацию должностным лицам о вторичном патентовании данного класса препаратов.

В отчете содержится сводная клиническая, юридическая/патентная информация и информация о стоимости основных разрабатываемых АРВ-препаратов. Данный документ должен помочь активистам решить, требуют ли данные препараты внимания в краткосрочной или долгосрочной перспективе, а также помочь выбрать соответствующие действия в отношении таких препаратов, например, оспаривание патентов, принудительное лицензирование, переговоры о добровольном лицензировании или/и прямая адвокатура.

Для чего был создан данный документ?

В преддверии появления на рынке новых препаратов документ дает возможность заранее планировать действия, которые могут осуществляться в странах с низким и средним уровнем доходов, где проживают более 90% ВИЧ-инфицированных пациентов⁷, и на которые приходится 97% всех новых случаев инфекции¹⁹. Не имея информации о новых разрабатываемых продуктах, глобальное сообщество активистов зачастую вынуждено пассивно реагировать на поведение компаний-производителей.

К тому же многие полагают, что все разрабатываемые препараты являются инновационными продуктами. Настоящее исследование помогает оценить уровень «новизны» (а, следовательно, и патентоспособность) каждого продукта, тем самым обеспечивая точный и комплексный анализ препаратов для лечения ВИЧ-инфекции. Оценки эффективности и изобретательского уровня, изложенные в данном документе, основываются на известном в данное время толковании патентного права.

Для кого был создан данный документ?

Настоящее руководство предназначено для ВИЧ-активистов, производителей генерических препаратов, высших должностных лиц патентных ведомств, закупочных организаций, особенно отвечающих за закупки для развивающихся стран. Мы также надеемся, что наши партнеры в образовательных учреждениях и международных организациях здравоохранения смогут воспользоваться данной информацией при обсуждении качества патентов, а также для принятия взвешенных решений в отношении вопросов доступа к данным препаратам, с целью защиты интересов пациентов независимо от страны их проживания.



Как отбирались препараты?

Из множества рассматриваемых разрабатываемых лекарственных препаратов в данный документ на основании экспертных оценок было включено 11 наиболее перспективных препаратов нового поколения для борьбы с ВИЧ в странах с низким и средним уровнем доходов. Выбор был основан, главным образом, на последних отчетах Treatment Action Group³, ЮНЭЙДС⁸, Патентного пула лекарственных средств². Пять из этих препаратов находятся еще на стадии разработки, а оставшиеся 6 уже есть на рынке, однако пока еще недоступны для развивающихся стран.

Какая информация включена в документ?

Описание каждого препарата приведено на 2-3 страницах. На первой странице приводится общее описание препарата, включая торговое наименование, правообладателя, класс препарата, стадию разработки, промышленную применимость в сравнении с альтернативами, информацию о патенте (в том числе номер публикации международного патента) и стратегии по расширению доступа пациентов к данному препарату. Следующая/ие страница/ы посвящены более детальному описанию патента и предназначены для юристов, которые занимаются вопросами регистрации/лицензирования или оспаривания патентов. В документе обращается внимание на то, отвечает ли препарат критериям патентоспособности с точки зрения изобретательского уровня и/или терапевтического эффекта.

Каждому продукту также присваивается приоритет на основании возможных клинических и/или стоимостных преимуществ в сравнении с альтернативными препаратами, а также на основании оценки силы патента на основное химическое соединение.

МЕТОДОЛОГИЯ

Определение приоритета продукта

Приоритет продукта отражает его потенциал для применения в странах с низким и средним уровнем дохода. Приоритет присваивается на основании существующей научно-исследовательской литературы и неформальных экспертных оценок. Он дает понимание о потенциале терапевтической эффективности препарата и его потенциале с точки зрения стоимости в сравнении с альтернативными препаратами.

Например, если существуют данные, что с терапевтической точки зрения препарат имеет преимущество в сравнении с альтернативными препаратами, или же что он может быть дешевле своего аналога с таким же терапевтическим профилем, ему присваивается «**высокий**» приоритет. Препарату, в отношении которого нет однозначной информации о терапевтической эффективности и/или стоимости, присваивается «**средний**» приоритет. Препарату, в отношении которого отсутствуют данные о терапевтической эффективности или стоимостных преимуществах, присваивается «**низкий**» приоритет. В данной шкале приоритетов не учитывается сила патента, которая оценивается отдельно (смотрите следующую страницу).

Примечание: удобство применения, терапевтическая эффективность с точки зрения пациента может отличаться от трактовки терапевтической эффективности в соответствии с законодательством. Информация о клинической применимости препаратов в данном отчете не подразумевает, что препараты соответствуют критериям эффективности в соответствии с патентным законодательством.



Сила патента

Приоритетная шкала обозначает необходимость расширения доступа к препарату в странах с низким и средним уровнем дохода, в то время как шкала силы патента предоставляет информацию о стратегиях, которые могут применяться для обеспечения такого доступа. Например, лицензирование может быть эффективной стратегией для препаратов с сильными «основными» патентами, в то время как оспаривание патентов лучше использовать для препаратов со слабыми патентами.

Для того чтобы оценить силу патента, наша команда сначала изучила патентный ландшафт каждого отобранного препарата. В результате такого анализа было выявлено, что вторичные патенты на эти препараты оказались, в основном, слабыми, а патенты на основные химические соединения каждого препарата делятся на три основные группы:

- **Слабые:** значительная ограничительная часть патентной формулы, известный уровень техники и/или данные, которые ставят под сомнение «изобретательский уровень» и/или улучшенную эффективность препарата.
- **Сомнительные:** ограничительная часть патентной формулы и данные вызывают вопросы в отношении «изобретательского уровня» и/или эффективности, и требуется дополнительный анализ сравнительных данных.
- **Сильные:** ограничительная часть патентной формулы небольшая или отсутствует, что не позволяет отнести патент в две вышеуказанные группы; требуются дополнительные исследования.

Подробное описание силы патентов (для юристов)

В данном отчете сила патента основывается на критерии соответствия препарата юридическим требованиям в части изобретательского уровня и/или улучшенной терапевтической эффективности.

Изобретательский уровень: при определении соответствия препарата критерию изобретательского уровня согласно юридическим требованиям применялся стандартный подход, а именно очевидность заявленного в патентной заявке изобретения для специалиста в данной области с учетом приведенной ограничительной части патентной формулы. В данную оценку включены практики, которые считаются общеизвестными знаниями для специалиста в данной области.

Эффективность: в данном случае применяется юридический стандарт Верховного суда Индии согласно последнему решению от 01.04.2013 по делу «Новартис АГ» против «Союз Индии» и другие. В данном отчете мы ссылаемся на Индию, потому что именно в Индии сосредоточены ведущие производители антиретровирусных генерических препаратов.

Согласно решению суда по делу компании «Новартис», определение *эффективности* в патентах на лекарственные препараты означает способность изобретения продемонстрировать улучшенный терапевтический эффект в сравнении с существующими формами. Суд подтвердил, что препараты, которые заявлялись как имеющие лучшие физико-химические свойства, например, стабильность, положительные реологические свойства и более низкую гигроскопичность, не соответствуют критериям испытания терапевтической эффективности.

Для препаратов, в отношении которых заявлена повышенная биодоступность, безопасность и/или сниженная токсичность по сравнению с существующими формами, Суд не вынес заключения о том, учитываются ли эти характеристики для принятия решения об улучшенной терапевтической эффективности¹⁸ изобретения. Эти препараты должны оцениваться индивидуально на основании имеющихся данных.

КРАТКИЕ ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

Контекст

Линейка разрабатываемых препаратов для проведения антиретровирусной терапии характеризуется новыми препаратами и новыми классами препаратов, сокращением дозировки существующих препаратов, а также различными механизмами введения (например, формы длительного действия).

В следующие 5-10 лет наиболее многообещающие технологии будут представлены препаратами существующих классов, а также новым классом препаратов, называемых **ингибиторами интегразы**. В краткосрочной перспективе данный класс препаратов может рассматриваться в качестве схемы лечения третьего ряда в странах с низким и средним уровнем дохода. В перспективе этот класс препаратов может получить применение в развитых странах в качестве схемы лечения первого ряда.

Отсутствие здорового конкурентного рынка АРВ-препаратов третьего ряда в развивающихся странах вызвано не отсутствием спроса на данные препараты. Основные причины – недопустимо высокая стоимость, ограниченная тестов на вирусную нагрузку, необходимых для определения эффективности/или неэффективности лечения, а также относительно небольшая доля пациентов, которым требуются препараты третьего ряда, с учетом все еще ограниченного числа пациентов, получающих лечение по схеме второго ряда.

Однако количество пациентов на лечении, у которых выявляется лекарственная устойчивость, возрастает. Соответственно, возрастает потребность в тестах на вирусную нагрузку, а также в схемах лечения третьего ряда. Примером может служить Бразилия – страна с самой «старой» группой пациентов на АРТ и единственная из развивающихся стран, где большое количество пациентов получают лечение по схеме третьего ряда. Похожая тенденция роста числа пациентов ожидается в странах Африки и других развивающихся странах, и в этой связи сообщество должно работать в направлении обеспечения доступных цен на препараты второго и третьего ряда. Это особенно актуально в свете того, что существующие препараты третьего ряда стоят недопустимо дорого для стран с низким и средним уровнем дохода.

В данном отчете делается упор как на существующие на рынке, так и на разрабатываемые АРВ-препараты, которые в ближайшее десятилетие имеют потенциал для клинического применения в условиях ограниченных ресурсов. Каждому из препаратов был присвоен определенный приоритет, который может использоваться активистами для выработки стратегии действий.

Краткий указатель

Выводы по исследованию 11 препаратов, изложенные в настоящем документе, можно сформулировать следующим образом:

Тенофовир алафенамид фумарат (TAF) и дарунавир (DRV) являются высокоприоритетными препаратами. Оба имеют слабые или сомнительные патенты и требуют более тщательного анализа со стороны специалистов, работающих над вопросами оспаривания патентов и изменениями патентного законодательства. **CMX157** и **рилпивирин (RIL)** также имеют потенциальную клиническую применимость и также подлежат более тщательному изучению. Изучение этих патентов и их заявок также может оказаться полезным для ученых, желающим оценить работу патентной системы в фармацевтической области, или для выработки аргументов при ведении переговоров с лицами, принимающими решения.

Долутегравир (DTG) имеет средне-высокий приоритет как наиболее многообещающий разрабатываемый ингибитор интегразы с точки зрения эффективности. Однако пока неясно, с какими препаратами он может комбинироваться в странах с низким и средним уровнем доходов. Учитывая, что этот препарат имеет сильный патент, для юристов должно стать приоритетной задачей вовлечение компании ViiV в расширение доступа (например, посредством добровольного лицензирования). Если в стране имеется патент на долутегравир, а доступ к доступным версиям препаратов за счет добровольного лицензирования производства генерических препаратов отсутствует, **следует незамедлительно начать проведение мероприятий по принудительному лицензированию.**

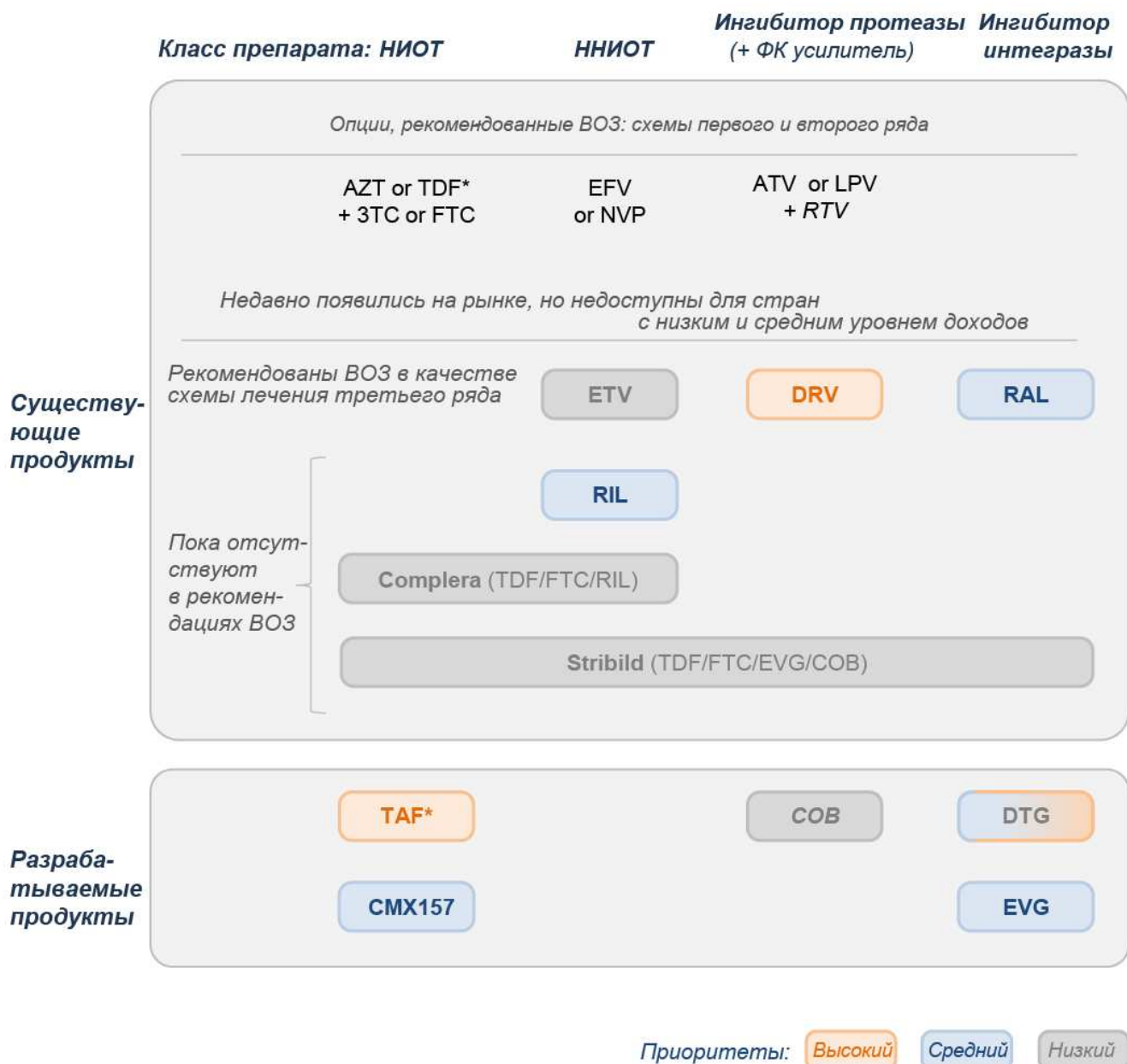
Элвитегравир (EVG) и ралтегравир (RAL) являются препаратами, имеющими средний приоритет. Эти препараты, по всей видимости, имеют сильные патентные формулы. В их отношении должна осуществляться адвокация по усилению программ доступа, пока собираются дополнительные клинические данные. С целью более полного понимания слабых и сильных сторон основных патентов на эти препараты будет полезно осуществить дополнительное исследование.

В отношении 11 основных препаратов, описанных в документе, проведенный анализ указывает на то, что **кобицистат (COB), «Комплера», этравирин (ETR) и «Стрибилд»** в настоящее время менее приоритетны в сравнении с 7 лекарственными препаратами, указанными выше. Необходимо дополнительно изучить силу патента и клиническую значимость данных препаратов, а также оценить возможности оспаривания патентов и получения добровольных лицензий. Специалисты могут обратить внимание на эти 4 препарата при оценке практик вторичного патентования.

В целом, анализ показывает, что большинство основных химических соединений разрабатываемых антиретровирусных препаратов, а именно **8 из 11, не являются новыми химическими соединениями, а, являются, скорее, модификациями существующих соединений.** Два препарата являются новыми формами тенофовира (TFV), препарата, широко применяемого в настоящее время, а 2 являются комбинациями других препаратов.



Обзор АРВ-препаратов



*Нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы



Обзор качества патентов

Химическое соединение	Правообладатель	Приоритет	Сила патента на основное химическое соединение	Комментарии
CMX157	Chimerix Pharmaceuticals /Merck	средний	слабый	Пролекарство TFV
COB	Gilead Sciences	низкий	слабый	Аналог RTV, как отдельный препарат не имеет эффективности
«Комплера»*	Gilead Sciences	низкий	слабый	Комбинация, не более эффективная по сравнению с отдельными препаратами
DRV	Janssen Products (J&J)**	высокий	сомнительный	ИП, похожий на раскрытый ранее ампренавир
DTG	ViiV Healthcare и Shionogi	средний-высокий	сильный	Существует ограничительная часть патентной формулы, требуется дополнительное исследование
EVG	Gilead Sciences	средний	сильный	Существует ограничительная часть патентной формулы, требуется дополнительное исследование
ETR	Janssen R&D (J&J)**	низкий	сомнительный	Создан на основе более ранних препаратов
RAL	Merck	средний	сильный	Первый ингибитор интегразы
RIL	Janssen Products (J&J)**	средний	слабый	Раскрыт в более раннем патенте на препарат для лечения раковых заболеваний
«Стрибилд»	Gilead Sciences	низкий	слабый	Комбинация, не более эффективная по сравнению с отдельными препаратами
TAF	Gilead Sciences	высокий	слабый	Другое пролекарство TFV с фумаратом наподобие TDF

* оценка качества патента относится к патентной заявке, раскрывающей комбинации RIL, TDF и FTC. В отношении «Комплеры» также применимы отдельные патенты на RIL, TDF и FTC.

** дочерняя компания Johnson & Johnson

ПЛАН ДЕЙСТВИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ ВИЧ/СПИДА

Профили препаратов: CMX157

CMX 157

Торговое
наименование в
США: отсутствует

ПРИОРИТЕТ: СРЕДНИЙ

*Отстает в разработке от TAF; может
получить высокий приоритет, если
подтвердится эффективность
клинических данных*

КАЧЕСТВО ПАТЕНТА: СЛАБОЕ

- Правообладатель: • Chimerix Pharmaceuticals
- Класс препарата: • Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ)
- Статус: • Перспективные результаты Фазы I в 2008 г.¹³, но испытания были приостановлены на время поисков спонсора.¹⁷
- В настоящее время компания Merck запустила Фазу II на правах эксклюзивной лицензии.⁸
- Также испытываются формы длительного действия.¹
- Применимость: • Пролекарство TFV и альтернатива TAF, который также находится в разработке (см. стр. 36). CMX157 отстает в разработке от TAF, и пока еще отсутствуют сравнительные клинические данные, которые будут необходимы для определения применимости CMX157.
- Имеет улучшенный фармакокинетический профиль в сравнении с TDF и улучшенный профиль токсичности, учитывая меньшую дозировку.¹
- Низкая дозировка и длительный период полураспада обеспечивает длительное действие (например, инъекционно один раз в неделю или один раз в месяц).¹
- Замечания по патенту: • Была выдана эксклюзивная лицензия компании Merck в июле 2012 года на разработку и продажу.¹⁷
- Ожидается, что срок действия основных патентов истечет в 2029 г.

СТРАТЕГИИ ДОСТУПА

- Основной стратегией в отношении препарата CMX157 должно стать оспаривание патента до его выдачи ввиду его слабости.
- Если патент уже был выдан в стране, необходимо начать действия по оспариванию выданного патента, наряду с адвокацией, направленной на производителя, с целью включения препарата в программу доступа.
- Скоординированная адвокация в странах, где выдан патент, может привести к выдаче добровольных лицензий. Однако эта стратегия должна использоваться в качестве дополнительной.
- В случае неудачи данных мероприятий, если не вмешается правительство, и не будет применено положение о чрезвычайной ситуации для принудительного лицензирования, можно запросить генеральную принудительную лицензию через три года с даты выдачи патента. Учитывая, что патентная заявка на основное химическое соединение еще находится на рассмотрении в ряде стран, к этому средству можно будет прибегнуть не ранее 2015/2016 гг.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПАТЕНТА

Обзор

CMX157 является сцепленным с липидами (1-0-гексадецилоксипропил) пролекарством ациклического нуклеотидного аналога тенофовира. До подачи заявок на ключевые патенты в ряде публикаций было приведено описание CMX157, раскрывающие его структуру и способ применения. Ограничительная часть патентной формулы наводит на мысль, что патентные заявки на основное химическое соединение CMX157 могут не отвечать критерию изобретательского уровня. Что касается испытания эффективности, согласно предварительным данным любые улучшения в сравнении с известными формами скорее имеют исключительно фармакологический эффект, а не терапевтический.

Было обнаружено три ключевых вторичных патента, описывающих способы применения, а также соль, энантиомеры, изомерические и рацемические формы CMX157. Всем этим патентам, по всей видимости, не хватает изобретательского уровня с учетом ограничительной части патентной формулы, и они не отвечают критериям эффективности в соответствии с патентным правом Индии.

Патенты на основное соединение: WO 09/094190 и WO 09/094191

Изобретательский уровень

Две одновременно поданные патентные заявки раскрывают основное соединение CMX157. Они обе раскрывают ряд сложных эфиров фосфорилированных соединений и способ их применения и описывают CMX157 в комбинации с другими APB-препаратами.

Однако на время подачи данных патентных заявок общая структура и применение ряда соединений, относящихся к CMX157, уже были широко известны. Например, гексадецилоксипропил тенофовир (аналог CMX157) описан в Антимикробных средствах и Химиотерапии 51 (10), 3505 (2007), а другие заявленные соединения были описаны в WO 06/076015, US 2004/019232 и WO 06/110655. Ограничительная часть патентной формулы наводит на мысль, что патентные заявки на основное химическое соединение CMX157 могут не отвечать критерию изобретательского уровня.

Что касается пунктов, раскрывающих CMX157 в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, в существующей ограничительной части патентной формулы такие комбинации представлены как очевидные, так как они подчеркивают заявленные преимущества общих соединений, относящихся к CMX157. Замена CMX157 в любом из комбинированных препаратов является очевидным шагом.

Эффективность

CMX157 следует считать **новой формой известного соединения** TFV и его пролекарства тенофовира дизопроксила (TD). До публикации окончательных данных клинических испытаний вопрос о том, можно ли считать CMX157 препаратом с повышенной эффективностью в сравнении с предыдущими известными формами, не имеет однозначного ответа. Однако можно использовать предварительные результаты для оценки соответствия CMX157 действующим критериям испытания эффективности.

Первое замечание: в данных, представленных в патентных заявках, CMX157 некорректно сравнивается с исходным соединением (TFV). Заявитель указал, что CMX157 имеет больший потенциал в сравнении с TFV (пример 1 в патентных заявках). Однако более существенным и точным сопоставлением для оценки эффективности было бы, если бы заявитель ссылался на известное пролекарство TD.

Второе замечание: после попадания в клетки CMX157 способствует распаду пролекарства до исходного TFV. Следовательно, активный ингредиент в таком случае – это известная форма TFV. В текущих патентных заявках отсутствуют научные данные об отличиях профилей резистентности при наличии идентичных активных ингредиентов.

Третье замечание: имеющиеся на настоящее время данные демонстрируют, что CMX157 может иметь фармакологические преимущества в сравнении с TFV, хотя это пока еще не доказано. Например, CMX157 считается более стабильным в плазме крови в сравнении с TFV, в результате чего может обладать улучшенной биодоступностью. В дополнение, предварительные результаты демонстрируют, что CMX157 лучше переносится пациентами и менее токсичен для почек в сравнении с TD ввиду уменьшенной дозировки. Однако так как оптимальная клиническая доза еще не выбрана, снижение токсичности также остается недоказанным. Также заявляется, что CMX157 снижает вирусную нагрузку быстрее, потому что способен достигать более высоких внутриклеточных показателей свободного TFV. Однако для оценки эффективности все эти сравнения должны производиться на базе TD, а не TFV.

На основании имеющихся данных можно сделать вывод, что все преимущества CMX157 в сравнении с известными формами TFV и TD – фармакологические, а не терапевтические. Улучшенная стабильность не отвечает критериям терапевтической эффективности. Биодоступность и переносимость не считаются улучшениями с точки зрения терапевтической эффективности на основании последнего решения Верховного суда Индии. Если все останется без изменений, то маловероятно, что CMX157 можно считать соединением, имеющим улучшенную эффективность в сравнении с известными формами. Потребуется дополнительный анализ после того, как будет доступно больше информации.

Вторичные патенты: WO 11/053812, WO 11/100698 и WO 11/139709

WO 11/053812 заявляет использование CMX157 в лечении вирусных инфекций и в связанных фармацевтических композициях. Неясно, чем это применение отличается от пунктов способа применения, заявленных в первичных заявках, описанных выше. Таким образом, данную заявку нельзя считать отвечающей критерию изобретательности.

WO 11/100698 раскрывает солевые формы, энантиомеры, изомеры и рацематы CMX157, а также способы их применения. Учитывая существующую ограничительную часть и известный уровень техники, данная заявка, вероятно, также не отвечает критерию изобретательского уровня. Что касается эффективности, данные в патенте указывают на то, что представленные формы демонстрируют улучшения исключительно в стабильности (в сравнении с основным соединением, описанным в предыдущих заявках). Улучшенная стабильность не отвечает стандарту улучшенной терапевтической эффективности.

WO 11/139709 раскрывает способ применения CMX157 и его солевой формы по схеме ежедневного или еженедельного приема в дозировке 25-2000 мг. Пункты формулы также раскрывают применение препарата в сочетании с другими АРВ-препаратами и препаратами для лечения гепатита В (для лечения которого также применяется и TFV). Что касается WO 11/053812, сложно увидеть, в чем заключается изобретательский уровень данной заявки в сравнении со способами применения, описанными в более ранних первичных заявках, приведенных выше.

Кобицистат

КОБИЦИСТАТ (СОВ)

Торговое
наименование в
США: отсутствует

ПРИОРИТЕТ: НИЗКИЙ

*Отсутствуют преимущества в
сравнении с RTV*

КАЧЕСТВО ПАТЕНТА: СЛАБЫЙ

- Правообладатель: • Gilead Sciences
- Класс препарата: • Фармакокинетический усилитель (ФУ), усиливает ингибиторы протеазы (ИП) и EVG
- Статус: • Проходит клинические испытания Фазы III, заявка в FDA на СОВ как на отдельный препарат подана в июне 2012 г.³
- Выдано регистрационное свидетельство Европейским агентством по контролю лекарственных средств в мае 2012 г.
- Применимость: • Продемонстрировал не меньшую эффективность, но отсутствие клинических преимуществ в сравнении с RTV в комбинации с атазанавиром (ATV/r в сравнении с ATV/СОВ). Побочные эффекты у СОВ схожи с RTV³.
- Ожидается, что в производстве будет более дорогим в сравнении с RTV, учитывая большую дозировку (150 мг СОВ в сравнении с 100 мг RTV суточной дозы в комбинации с ATV)
- Не имеет собственной эффективности, так как заявлен для применения исключительно в качестве комбинации² (см. раздел «Стрибилд»)
- Замечания по патенту: • Ожидается, что срок действия основного патента истечет в 2028 г.
- Шесть производителей генерических препаратов, а именно: Aurobindo, Emcure, Hetero, Laurus, Medchem и Shasun получили сублицензии у Патентного пула лекарственных средств с отменой выплаты роялти для производства педиатрических форм.¹⁶ Три производителя генериков – Matrix, Ranbaxy и Strides – получили добровольные лицензии напрямую от Gilead.¹⁵

СТРАТЕГИИ ДОСТУПА

- В настоящее время нет данных, подтверждающих улучшенную клиническую эффективность или меньшую стоимость СОВ в сравнении с RTV. К тому же, патент на основное химическое соединение RTV истекает в 2014-2016 гг. В этом случае активистам и закупщикам лекарственных средств рекомендуется направить свои усилия на расширение доступа к RTV.
- Так как СОВ имеет слабый патент, следует начать действия по оспариванию патентов, особенно в странах-производителях и в странах, которые были исключены из действующих добровольных лицензий, выданных Gilead.
- Так как Gilead предоставил лицензию на СОВ в ППЛС и выдал лицензии производителям генериков в Индии, более 100 стран имеют доступ к данному препарату, и, следовательно, прямая адвокация, направленная на расширение доступа, в них не требуется.*
- Дополнительные действия для стран, которые не покрываются добровольными лицензиями, включают:
 - 1) Адвокацию, направленную на Gilead и производителей генериков (и/или ППЛС), с целью включения в лицензии исключенных стран.
 - 2) Адвокацию, направленную на Gilead, с целью включения данных стран в программы доступа и снижения стоимости препарата.

- 3) В случае выдачи патентов инициировать принудительное лицензирование в исключенных странах, предпочтительнее посредством организации скоординированной глобальной кампании.
- 4) Вовлечение правительства или применение положения о чрезвычайной ситуации для принудительного лицензирования с целью ускорения доступа.

** Компании-производители генериков имеют прямые лицензии от Gilead с полужексклюзивными правами на продажу еще в ряде странах, включая Шри-Ланку, Таиланд, Ботсвану, Намибию, Эль Сальвадор, Эквадор, Индонезию, Казахстан и Туркменистан. Однако компании обязаны выплачивать Gilead 15% роялти от продажи лекарств в этих странах.*

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПАТЕНТА**Обзор**

COB является близким аналогом RTV и имеет схожую структуру, но в отличие от RTV не имеет собственной активности в лечении ВИЧ, а выступает исключительно в качестве усилителя для других лекарственных препаратов. Существует ряд более ранних патентов на RTV на имя Abbott Laboratories, которые ставят под сомнение изобретательский уровень COB, учитывая небольшое структурное различие этих двух соединений. Помимо этого, несмотря на то, что COB был заявлен как «обладающий не меньшей эффективностью» в сравнении с RTV в ряде клинических испытаний, отсутствует его явное преимущество с точки зрения эффективности. Следовательно, отсутствуют доказательства, что COB обладает повышенной эффективностью в сравнении с RTV для усиления действия других комбинаций антивирусных препаратов.

Патенты на основное химическое соединение: WO 08/010921, WO 08/103949 и WO 09/008989

Изобретательский уровень

COB является близким аналогом RTV и имеет схожую структуру, различающуюся только в двух позициях. RTV обладает собственной активностью в лечении ВИЧ-инфекции в качестве ингибитора энзима протеазы, а также дополнительную активность в подавлении энзимов цитохрома P450, предотвращая взаимодействие других препаратов, и тем самым, усиливая их эффект. COB, напротив, не обладает собственной активностью и выступает исключительно в качестве ингибитора цитохрома P450.

Учитывая близкое сходство структур COB и RTV и факт, что RTV уже известен в качестве ингибитора цитохрома P450 (Abbott, патент США 6703403), неудивительно, что COB демонстрирует такую же активность. Помимо этого, существует ряд более ранних патентных заявок на RTV, поданных компанией Abbott с широкой патентной формулой, пункты которой пересекаются или соответствуют описанию основной структуры COB. В отношении двух различающихся позиций структуры COB, на основании более ранних патентов Abbott можно сделать вывод о том, что изменения, внесенные Gilead, являются очевидными.

Gilead может возразить, что в сравнении с RTV кобицистат улучшает ингибирование цитохрома P450. Однако этот аргумент нужно рассматривать, учитывая, что COB имеет повышенную дозировку в сравнении с RTV (суточная доза 150 мг COB в сравнении с 100 мг RTV) в комбинации с ATV или иными ИП. Gilead может также возразить, что COB предотвращает развитие лекарственной резистентности, учитывая, что не имеет собственной активности в отношении ВИЧ. Однако отсутствуют общеизвестные данные для подтверждения этого заявления, которое базируется на маловероятном гипотетическом предположении о случаях, когда пациенту назначается RTV без других антиретровирусных препаратов.

Эффективность

В целом отсутствуют данные, подтверждающие улучшенную эффективность COB в сравнении с RTV в качестве усилителя других антивирусных препаратов. В

отношении ингибирующего действия цитохрома P450 CYP2D6 заявлен как «обладающий не меньшей эффективностью» в сравнении с RTV в ряде клинических испытаний. При этом при любом сопоставительном анализе нужно помнить о разнице в дозировке этих препаратов.

В отношении заявления, что COB имеет меньше побочных эффектов в сравнении с RTV, на сегодняшний день отсутствуют доказательства, подтверждающие это заявление. К тому же, в исследованиях было указано, что кобицистат может быть токсичен для почек.

Gilead может также заявлять об улучшенной растворимости COB, что облегчает процесс приготовления фармацевтических дозированных форм в сравнении с нерастворимым RTV. Однако в патентной заявке WO 09/135179 (см. раздел «Стрибилд») Gilead признает, что ряд физико-химических свойств COB затрудняет процесс его изготовления в крупных масштабах (см. стр. 1 патента WO 09/135179).

Дарунавир

ДАРУНАВИР(DRV)

Торговое
наименование в
США: «Презиста»

ПРИОРИТЕТ: ВЫСОКИЙ

*Предпочтительный ИП,
потенциал для конкурентной цены
при условии увеличения объемов*

КАЧЕСТВО ПАТЕНТА:
СОМНИТЕЛЬНЫЙ

- Правообладатель: • Janssen Products (J&J)
- Класс препарата: • Ингибитор протеазы (ИП), требует усиления фармакокинетическим усилителем
- Статус: • FDA одобрило данный препарат для взрослых и детей в возрасте старше 3 лет
- Генерическая версия препарата компании Hetero одобрена Экспертным бюро Глобального фонда (ЭБГФ) в мае 2012 г. – первый генерик, используемый в схеме лечения третьего ряда для закупки в рамках донорской программы.²⁵
- Применимость: • Усиленный DRV рекомендован ВОЗ в качестве терапии третьего ряда в комбинации с RAL и ETR. Однако DRV имеет потенциальную применимость в качестве схемы лечения второго ряда, если будет конкурентоспособным по стоимости с другими ИП (например, лопинавиром (LPV)) при увеличении объемов производства.
- Продажи в развивающихся странах остаются на низком уровне с учетом нынешней цены (730-1095 долл. США на пациента в год²⁵) и небольшого числа пациентов, которым требуется терапия третьего ряда. К тому же, в настоящее время отсутствует комбинация с фиксированной дозировкой DRV с RTV, в то время как комбинации с фиксированной дозировкой RTV с двумя другими имеющимися на рынке ИП уже существуют (LPV и ATV).
- В руководящих принципах ВОЗ (2010 г.) рекомендуется дозировка 600 мг два раза в сутки, но эти данные требуют обновления, учитывая последние улучшения в США и Европе в результате приема одной 800 мг таблетки в сутки.
- В США DRV и ATV являются предпочтительными ИП для пациентов, ранее не получавших АРТ.²⁸
- Замечания по патенту: • Патент на основное химическое соединение истекает в 2013 г.², однако различные вторичные патенты были поданы на ключевые посредники, полиморфные формы и комбинации с другими препаратами (см. далее).
- Один вторичный патент на имя Американского национального института здоровья был предоставлен в ППЛС в 2010 году. Однако так как Janssen удерживает другие дополнительные патенты, которые потенциально могут блокировать производство генериков, данная лицензия по большей части не применима.²⁵
- Хотя Janssen/J&J не планирует вести переговоры с Патентным пулом лекарственных средств²⁵, в ноябре 2012 г. компания объявила том, что не собирается обеспечивать соблюдение патентов в Центральной Африке и в наименее развитых странах¹⁰, тем самым открывая двери для продажи

генериков в этих странах. Тем не менее примерно одна четвертая часть пациентов, нуждающихся в АРТ, живут за пределами этих стран и по-прежнему страдают из-за отсутствия доступа к генерическим препаратам.

- Janssen/J&J уже выдали добровольные лицензии двум производителям генериков – Aspen (Южная Африка) и Emsure (Индия) – исключительно на упаковку и распространение препарата на ограниченных территориях. Условия этих лицензий не являются публичными.²⁵

СТРАТЕГИИ ДОСТУПА

- DRV имеет высокий приоритет для активистов, учитывая рост пациентов, которым требуется терапия третьего ряда.
- Учитывая, что патент на основное химическое соединение истекает в 2013 году, и изобретение не было запатентовано в Индии, необходимо незамедлительно начать действия по оспариванию вторичных патентов.
- Если Janssen/J&J продемонстрирует нежелание выдавать добровольные лицензии или расширять программу доступа, активисты должны развернуть крупномасштабную кампанию по принудительному лицензированию. Особый фокус должен быть сделан на Индию в качестве ключевого поставщика.

* на основании анализа данных ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения)

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПАТЕНТА

Обзор

DRV относится к классу ИП, но должен использоваться в комбинации с фармакокинетическим усилителем, например, с RTV или COB (если последний будет одобрен). Существует более ранняя ограничительная часть патентной формулы, которая потенциально ставит под сомнение изобретательский уровень патентной заявки, особенно в части основного соединения DRV. Это относится к более ранней международной патентной заявке, в которой приводится общее описание DRV. DRV по своей структуре похож на открытое ранее соединение – ампренавир, что также может быть ограничительной частью. Так как заявка на патентование основного соединения в Индии не подавалась, в данном отчете не рассматривается, отвечает ли данное соединение стандартам эффективности.

Были обнаружены различные вторичные патентные заявки на DRV, включая комбинации с другими APB-препаратами и псевдополиморфную форму. Существует значительная ограничительная часть патентной формулы, на основании которой можно сделать вывод, что эти вторичные патенты не отвечают критерию изобретательского уровня. С точки зрения эффективности ни один из вторичных патентов не отвечает действующим требованиям.

Патент на основное химическое соединение: WO 95/060303

Изобретательский уровень

Патент WO 95/060303, зарегистрированный на имя Searle & Co/The Mosantro, и лицензия, выданная компании Janssen, раскрывает основное химическое соединение DRV. Ограничительная часть, которая может касаться изобретательского уровня, изложена в патенте WO 94/04492, выданном на имя этих же компаний. В нем изложен более широкий ряд соединений и приводится общее описание DRV. На основании более ранней заявки можно сделать заключение о том, что описание формулы DRV в патенте WO 95/060303 является очевидным. Также стоит заметить, что DRV по структуре похож на открытое ранее соединение ампренавир. Различия имеются только в конечном гетероцикле. Требуется дополнительный анализ для оценки изобретательского уровня DRV, принимая во внимание ограничительную часть.

Следует отметить, что данный патент не выдавался в Индии, поскольку он относится к категории патентов «до 1995 г.»

Эффективность

Учитывая, что патент не выдавался в Индии, в отчете не рассматривалось его соответствие критериям эффективности.

Вторичные патенты: WO 03/049746, WO 06/005720, WO 03/106461, WO 99/67417 и WO 05/095410

Изобретательский уровень

Компания Janssen оформила заявки на ряд вторичных патентов, которые могут потенциально ограничивать производство генериков.

В патенте WO 03/049746 описывается DRV в комбинации с RTV. Учитывая существующую ограничительную часть, сочетание ИП, такого как DRV, с фармакокинетическим усилителем, является очевидным шагом для специалиста в

данной области. Например, в патенте WO 97/01349 Abbott Laboratories уже заявляется применение RTV в качестве фармакокинетического усилителя в комбинации с другими ИП. В патенте WO 99/67417 также заявляется применение DRV с другими ИП, например, RTV, индинавиром и саквинавиром.

В патенте WO 06/005720 описана комбинация TDF, RTV и DRV. Существует значительная ограничительная часть патентной формулы, поддерживающая этот комплексный метод терапии, включая использование ИП с ингибиторами обратной транскриптазы (см., например, патент США № 5635523 на имя Abbott Laboratories).

В патенте WO 03/106461 описана псевдополиморфная форма DRV. Заявленные псевдополиморфы, скорее всего, не отвечают критерию изобретательского уровня, потому что они являются растворителями/гидратами, которые, по сути, присутствуют в исходном соединении. К тому же, технологии получения псевдоморфозов хорошо известны в данной области и широко используются в промышленности. В таком случае получение псевдоморфозов не решает проблемы, и отсутствует какое-то улучшение за счет создания предлагаемой формулы*.

Эффективность

Соединения, описанные в патентах WO 03/049746 и WO 06/005720, должны считаться новыми формами известных соединений, учитывая, что они объединяют существующие активные ингредиенты для лечения ВИЧ. Ни в одной из этих патентных заявок не заявлена терапевтическая эффективность. Единственное заявленное преимущество – улучшенная переносимость пациентом, и в таком случае в соответствии с действующими требованиями данный показатель не отвечает критериям испытания эффективности.

Соединение, описанное в патентной заявке WO 03/106461, также должно считаться новой формой известного вещества с учетом того, что DRV описан в более раннем патенте WO 95/060303. На основании общеизвестных данных заявленные псевдоморфные формы, описанные в данной заявке, не демонстрируют улучшенную терапевтическую эффективность в сравнении с основным химическим соединением – дарунавиром. Несмотря на заявления об улучшенной стабильности и биоактивности псевдоморф, они не подтвердились последними данными при оспаривании патентных заявок*.

Другие соответствующие вторичные патенты, которые могут быть интересны:

- Патент WO 99/67417, выданный на имя правительства США/Национального института здоровья, описывает применение DRV для лечения ВИЧ в комбинации с другими ИП, например, RTV, индинавиром и саквинавиром. Этот патент послужил основой лицензионного соглашения между Национальным институтом здоровья и ППЛС. Однако следует заметить, что в настоящее время компания Teva Pharmaceutical Industries оспаривает аналогичную европейскую патентную заявку EP 1088098 на различных основаниях, включая отсутствие изобретательского уровня.
- В патенте WO 05/095410, выданном на имя компании Janssen, описано приготовление основных промежуточных продуктов DRV. Требуется дополнительный анализ для определения соблюдения критерия изобретательского уровня, и/или актуальности данного патента в отношении производства генерических препаратов.
- **Псевдоморфная форма DRV (патентная заявка Индии № 3598/DELNP/2004) уже была успешно оспорена до выдачи патента в Индии.*

Долутегравир

ДОЛУТЕГРАВИР (DTG)

Торговое
наименование в США:
отсутствует

**ПРИОРИТЕТ: СРЕДНИЙ-
ВЫСОКИЙ**

*Наиболее многообещающий
разрабатываемый ингибитор интегразы*
КАЧЕСТВО ПАТЕНТА: СИЛЬНЫЙ

- Правообладатель: • ViiV Healthcare и Shinongi
- Класс препарата: • Ингибитор интегразы
- Статус: • Испытания Фазы III с программой расширенного доступа*
• 13 августа 2013 года одобрен FDA по ускоренной процедуре (для продуктов, имеющих потенциал значительного улучшения в сравнении с доступными альтернативами), заявка подана в декабре 2012 г. и включает результаты четырех базовых клинических исследований.⁵
- Применимость: • Считается наиболее многообещающим ингибитором интегразы, учитывая низкую дозировку ежедневного приема; не требует приема усилителей (в отличие от EVG), имеет потенциал низкой стоимости при отсутствии патентных барьеров.^{1,3} Продемонстрировал не меньшую эффективность в сравнении с RAL при лечении пациентов, не получавших ранее АРТ, и повышенную эффективность у пациентов с неудачей лечения по схеме первого ряда, которые еще не получали лечение ингибитором интегразы⁶. Также продемонстрировал повышенную эффективность в сравнении с «Атриплой» (TDF/FTC/EFV) в комбинации с абакавиром (ABC) и ламивудином (ЗТС), главным образом, благодаря меньшим побочным эффектам.²⁵
- Решает проблему резистентности к RAL при приеме два раза в день, что позволяет применять его у пациентов с множественной лекарственной устойчивостью.⁴
- Имеет потенциал для лечения ВИЧ-2, резистентного к RAL и EVG.¹
- Однако имеет известные взаимодействия с другими АРВ-препаратами и рифампином (препарат для лечения ТБ), приводящими к увеличению или уменьшению концентрации препаратов²⁵. Неясно, как эти вопросы повлияют на применимость препарата в местах с ограниченными ресурсами.²⁵
- Замечания по патенту: • Основной патент истекает в 2026 г.; патентная заявка находится на рассмотрении в Индии.²
- Патенты на процессы синтеза и производства промежуточных продуктов истекают в 2029 г.²
- В настоящее время отсутствуют добровольные лицензии, и не ожидается их выдача, хотя в соответствии с действующей программой доступа ожидается, что ViiV предложит доступные цены в странах с низким доходом. Цены для стран со средним доходом могут обсуждаться на индивидуальной основе.^{3,25}

СТРАТЕГИИ ДОСТУПА

- Так как у DTG более сильный патент, и он имеет средне-высокий приоритет, адвокация в первую очередь должна быть направлена на ViiV и Shinogi с целью расширения программы доступа.
- Данные мероприятия следует дополнить адвокацией, направленной на Патентный пул лекарственных средств, для содействия тому, чтобы ViiV и Shinogi выдали добровольные лицензии с целью максимального расширения доступа к DTG в странах с низким и средним уровнем дохода.
- Если данные компании продемонстрируют незаинтересованность в расширении программ доступа или выдаче добровольных лицензий, следует начать скоординированную кампанию по принудительному лицензированию для стран со средним уровнем дохода, которые, вероятно, будут исключены из программы доступа.
- Следует продолжить исследование ограничительной части патентной формулы, и, если есть потенциал для оспаривания патента, требуется начать соответствующие мероприятия. Однако в настоящее время рекомендуется сначала воспользоваться иными средствами адвокации.

** Расширенный доступ является механизмом, с помощью которого производители могут использовать новые препараты в определенных обстоятельствах для лечения пациентов с тяжелыми заболеваниями или состояниями, которые не могут принимать участие в контролируемых клинических испытаниях.*

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПАТЕНТА**Обзор**

DTG относится к классу ингибиторов интегразы и, в отличие от EVG, не требует усилителя. По своей структуре DTG отличается от раскрытых ранее ингибиторов интегразы, и это позволяет заключить, что он отвечает критериям эффективности. Однако предварительный анализ выделяет потенциальную ограничительную часть, которая требует дальнейшей оценки для определения реальной силы патента.

Ключевая вторичная патентная заявка на DTG относится к его пролекарствам. Имеется значительная ограничительная часть в отношении технологий производства пролекарств, и ввиду этого, вероятнее всего, патентная заявка не отвечает критерию изобретательского уровня. Что касается эффективности, в патентной заявке отсутствуют данные, позволяющие сделать вывод о том, что пролекарство обладает терапевтической эффективностью DVG или улучшает пероральное введение лекарственного средства.

Патенты на основное химическое соединение: WO 06/116764 (Shionogi/SmithKline Beecham)

Изобретательский уровень

Данная патентная заявка раскрывает общую структуру соединения. По структуре DTG отличается от более ранних ингибиторов интегразы RAL и EVG. Однако по итогам предварительного анализа патента США № 2005/0054645 можно выделить потенциальную ограничительную часть, что может поставить под вопрос изобретательский уровень соединений в патентной заявке, включая DTG. Потребуется более подробный анализ ограничительной части для оценки силы патента на данное основное химическое соединение.

Эффективность

Требуется дополнительный анализ ограничительной части, чтобы определить, может ли DTG считаться новой формой существующего вещества, обладающей улучшенной эффективностью.

Вторичные патенты: WO 10/001182 (Shionogi/GSK)

Изобретательский уровень

В данной патентной заявке описаны пролекарства сложных эфиров, таутомерные формы (например, энантиомеры и изомеры) и соли DTG. Сложные эфиры образуются посредством замещения гидроксильной группы в трициклическом кольце. Раскрывается ряд потенциальных сложных эфиров, но на данной стадии пока еще неясно, имеют ли они клиническую применимость.

Пролекарства широко используются в антиретровирусной терапии в ряде других соединений, включая TFV, где используются дизопроксильные сложные эфиры (TD) фосфорамидаты (TAF) и липиды (CMX157). Преимущества пролекарств хорошо известны и являются очевидным средством введения любого нового антиретровирусного препарата. Имеется обширная ограничительная часть, которая может поставить под сомнение изобретательский уровень.

Получение таутометрических форм и солей соединения является известным уровнем техники.

Эффективность

Пролекарство, описанное в данном патенте, считается новой формой известного соединения DTG (см. патент WO 06/116764 выше).

При выборе пролекарства сложного эфира в качестве предпочтительной формы DTG потребуется дополнительный анализ, чтобы определить, обладает ли данная форма пролекарства эффективностью/клиническим преимуществом в сравнении с основным химическим соединением DTG. Поданная патентная заявка не содержит какие-либо данные, которые бы доказывали, что данное пролекарство улучшает пероральное введение DTG. Следовательно, данная патентная заявка сомнительна с точки зрения соответствия критериям эффективности.

Другие патентные заявки: WO 10/068262 и WO 10/068253

Другие имеющие интерес патентные заявки в отношении DTG включают патентную заявку WO 10/068262 (приготовление промежуточных продуктов) и WO 10/068253 (синтез). Требуется дополнительный анализ для оценки силы этих патентов.

Возможно, что DTG, как и EVG, можно использовать в комбинации с другими препаратами в лечении ВИЧ-инфекции. В результате могут быть поданы дополнительные патентные заявки. Когда появится больше информации о продукте, потребуется дальнейшее исследование.

Элвитегравир

ЭЛВИТЕГРАВИР
(EVG)

Торговое
наименование в США:
отсутствует

ПРИОРИТЕТ: СРЕДНИЙ

*Требуется определить клиническую
значимость в сравнении с DTG для того,
чтобы присвоить высокий приоритет*

КАЧЕСТВО ПАТЕНТА: СИЛЬНЫЙ

- Правообладатель: • Gilead Sciences
- Класс препарата: • Ингибитор интегразы, требует усиления фармакокинетическим усилителем
- Статус: • Проходит клинические испытания Фазы III; подан на регистрацию в FDA в июне 2012 г.
• Выдано европейское регистрационное свидетельство в июне 2012 г.
• Проходит исследование Фазы II для применения у детей в возрасте старше 12 лет².
- Применимость: • Продемонстрировал не меньшую эффективность в сравнении с RAL³, хотя DTG в данное время считается наиболее многообещающим разрабатываемым ингибитором интегразы¹.
• Может применяться в качестве ингредиента «Стрибилда» или аналогичной комбинации с фиксированной дозировкой с TAF вместо TDF.
• Также имеет потенциал для поставщиков генериков в плане разработки более низких по стоимости комбинаций с фиксированной дозировкой, содержащих EVG
- Замечания по патенту: • Патент до 2023 г.
• Шесть производителей генерических препаратов, а именно Aurobindo, Emcure, Hetero, Laurus, Medchem и Shasun получили сублицензии у Патентного пула лекарственных средств с отменой выплаты роялти для педиатрических форм.¹⁶ Три производителя генериков – Matrix, Ranbaxy и Strides – получили добровольные лицензии напрямую от Gilead.¹⁵

СТРАТЕГИИ ДОСТУПА

- Так как клиническая значимость этого препарата еще находится под вопросом, то активистам стоит подождать объявления результатов последующих клинических испытаний.
- Так как компания Gilead Sciences предоставила в ППЛС лицензию на EVG, которая покрывает около 100 стран, адвокация в целях обеспечения в этих странах не требуется.
- Если EVG будет иметь клиническую значимость, то следующим шагом должно стать вовлечение в программу доступа стран, исключенных из добровольных лицензий. Предлагается 4 потенциальные стратегии:
 - 1) в странах со средним уровнем дохода, исключенных из лицензий Gilead, где был выдан патент, начать скоординированную кампанию по принудительному лицензированию заранее, либо через 3 года с даты выдачи патента;

- 2) Адвокация, направленная на Gilead и производителей генериков (и/или Патентный пул лекарственных средств), с целью включения в лицензии исключенных стран.
- 3) Адвокация, направленная на Gilead, с целью включения данных стран в программы доступа и снижения стоимости препарата.
- 4) Продолжить анализ ограничительной части, и, если будет потенциал оспаривания патента, следует начать соответствующие действия в исключенных странах и в Индии как основной стране-поставщике.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПАТЕНТА

Обзор

EVG – ингибитор интегразы, открытый компанией Japan Tobacco Inc., эксклюзивная лицензия на производство была предоставлена компании Gilead Sciences.

В основе структуры EVG лежит структура хинолон-карбоновой кислоты, обнаруженной в антибактериальных препаратах группы флоксаинов. Однако первичный анализ показывает, что в части описания известного уровня техники предлагается ряд изменений EVG для обеспечения изобретательского уровня. С точки зрения эффективности отсутствует похожая структура соединения, которая бы раскрывалась в ограничительной части. Следовательно, вряд ли EVG возможно считать новой формой открытого ранее соединения.

Ключевые вторичные патенты, связанные с EVG, описывают кристаллические формы и способы применения. Существует значительная ограничительная часть и известный уровень техники, которые свидетельствуют о том, что получение новых кристаллических форм не является изобретением. С точки зрения эффективности, несмотря на то, что заявлена улучшенная стабильность кристаллических форм, это утверждение не вытекает из данных, изложенных в патентной заявке. Помимо этого, согласно действующим стандартам, улучшенная стабильность не отвечает критериям терапевтической эффективности.

В отношении патентной заявки, описывающей способ применения, в некоторых странах способы применения не считаются изобретениями и не подлежат патентованию.

Патент на основное химическое соединение: WO 04/046115 (Japan Tobacco Inc.)

Изобретательский уровень

В основе структуры EVG лежит структура хинолон-карбоновой кислоты, обнаруженной в антибактериальных препаратах группы флоксаинов (как, например, ципрофлоксацин). Несмотря на то, что EVG образован с помощью структуры основного соединения, обнаруженного в группе флоксаинов, были произведены различные замены групп в различных положениях EVG для обеспечения изобретательского уровня соединения*. Требуется провести дополнительный анализ хинолон-антибактериальных соединений. Существуют открытые ранее хинолон-карбоновые кислоты, одобренные для лечения ВИЧ-инфекции и имеющие основную структуру, схожую с EVG.

Требуется отметить, что в аналогичном патенте, выданном в Европе, основные пункты формулы представлены в пунктах, относящихся к способу применения для лечения ВИЧ. В некоторых странах (например, в Индии) способы применения не подлежат патентованию, если только в эти пункты не были внесены поправки.

Эффективность

Эффективность подлежит дальнейшему анализу, учитывая ряд структурных изменений, которые были произведены с EVG в сравнении с известными соединениями. Вероятно, будет считаться новой формой. С этой точки зрения EVG должен отвечать требованиям улучшенной эффективности.

*Поэтапное получение EVG из исходной хинолон-карбоновой кислоты описано в *J. Med. Chem.* 49(5) 1506 (2006)

(Следует отметить, однако, что в клинических испытаниях EVG использовался только как часть комплексной терапии в сочетании с другими антиретровирусными препаратами. В таком случае не существует клинических данных в отношении собственной эффективности и активности EVG. Потребуется дальнейший анализ данных свойств EVG для определения его самостоятельной эффективности, а также того, какое значение имеют различные замены в соединении EVG в сравнении с известными соединениями).

Вторичные патенты: WO 05/113508 и WO 07/079260

В патенте WO 05/113508 раскрываются кристаллические формы II и III соединения EVG, которые заявлены как более стабильные. Учитывая, что кристаллические формы, по сути, присутствуют в основном соединении, и что технологии их получения являются известным уровнем техники, существует значительная ограничительная часть, на основании которой можно оспаривать патент с точки зрения изобретательского уровня. В Индии, например, ряд патентных ведомств придерживаются именно такой позиции.

В отношении заявления о том, что кристаллические формы более стабильны, не существует достаточных данных в описательной части патента, подтверждающих это. К тому же, улучшенная стабильность не считается улучшенной терапевтической эффективностью на основании действующих критериев эффективности в Индии.

В патенте WO 07/079260 описывается способ использования RTV для улучшения фармакокинетики EVG. В некоторых странах, например, в Индии, способы применения не считаются изобретениями и не подлежат патентованию.

Этравирин (ETR)

Торговое
наименование в США:
«Интеленс»

ПРИОРИТЕТ: НИЗКИЙ

*Маловероятная применимость,
принимая во внимание
токсичность*

**КАЧЕСТВО ПАТЕНТА:
СОМНИТЕЛЬНЫЙ**

- Правообладатель: • Janssen R&D (J&J)
- Класс препарата: • Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ)
- Статус: • в январе 2008 г. FDA одобрило для приема взрослыми, у которых выявлена резистентность к другим ННИОТ.²⁵
- Педиатрическая форма одобрена FDA в марте 2012 г.
- Рекомендован ВОЗ в качестве потенциального препарата третьего ряда и для детей в возрасте старше 6 лет, получавших АРТ
- Применимость: • Первый ННИОТ, демонстрирующий антивирусную активность у пациентов с резистентностью к ННИОТ.¹²
- Однако обладает значительной токсичностью в виде сильной кожной и аллергической реакции, включая потенциально фатальное течение синдрома Стивенса-Джонсона.¹³
- Вероятно, RIL представляет собой лучшую опцию, принимая во внимание токсичность ETR.
- Стоимость в настоящее время составляет 438 дол. США на пациента в год.²⁵
- Замечания по патенту: • Основной патент истекает в 2019 г., но дополнительные патенты, если они будут выданы, могут продлить защиту до 2026 г.^{2,25}
- В настоящее время отсутствует производство генерических препаратов. Janssen/J&J подали многочисленные патентные заявки в развивающихся странах и объявили о своем намерении не вести переговоры с Патентным пулом лекарственных средств.²⁵
- Aspen имеет неэксклюзивную лицензию без уплаты роялти на регистрацию, упаковку и распространение (но **не производство**) препарата в странах Африки к югу от Сахары.^{2,25}

СТРАТЕГИИ ДОСТУПА

- Маловероятно, что ETR будет широко применяться в странах с низким и средним уровнем дохода ввиду своей токсичности, и активистам не рекомендуется ставить этот препарат в приоритет в плане адвокации.
- На случай изменения ситуации активисты могут рассмотреть возможность оказать давление на Janssen для увеличения количества стран со средним доходом в программах доступа и/или для выдачи добровольных лицензий. В рамках этой расширенной адвокации, направленной на Janssen, можно применять любые действия, в случае если на более поздней стадии будет доказана большая клиническая значимость ETR.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПАТЕНТА

Обзор

ETR принадлежит классу НИИОТ. Существует обширная ограничительная часть, раскрывающая соединения, схожие по структуре с данным соединением, которая может поставить под сомнение изобретательский уровень патентной заявки на основное химическое соединение. Следовательно, можно выдвинуть аргумент, что ETR является производным соединением. Может потребоваться дальнейший анализ сравнительных данных.

Во вторичной патентной заявке, в которой описывается твердотельная фармацевтическая форма для перорального приема, описаны общеизвестные технологии, которые считаются очевидными. С точки зрения эффективности, в данной заявке указывается улучшенная растворимость и биоактивность в сравнении с основным химическим соединением. Однако эти заявленные улучшения сами по себе не отвечают требованиям терапевтической эффективности.

Патент на основное химическое соединение: WO 00/27825

Изобретательский уровень

В данной патентной заявке основное химическое соединение ETR раскрывается в примере В14 и в таблице 2 в виде соединения № 26. Имеются обширные пункты ограничительной части формулы, описывающие похожие структуры соединения, которые могут послужить основанием для оспаривания изобретательского уровня патента. В частности, пункт 1 патента EP 0945442 описывает соединения, которые отличаются только тем, что не имеют галогеновой замены в пирамидиновом кольце. Требуется дальнейший анализ ограничительной части, в частности патента EP 0945442, и любых данных, в которых приводится сравнение с раскрытыми ранее соединениями, для подтверждения силы патента с точки зрения изобретательского уровня.

Эффективность

Учитывая схожесть структур соединений, описанных в ограничительной части, и их механизма действия, можно утверждать, что ETR является производным соединением, а, следовательно, новой формой известного вещества/веществ. В таком случае основное соединение должно удовлетворять критериям эффективности в сравнении с известными формами, описанными в ограничительной части. Для выяснения этого потребуется дополнительный анализ сравнительных данных.

Вторичные патенты: WO 01/23938

Изобретательский уровень

Патентная заявка WO 01/23938 описывает твердотельную фармацевтическую форму для перорального приема. ETR практически нерастворим в воде при любом значении pH, и для его растворения требуется дополнительный «растворитель». В фармакопейной статье, посвященной ETR, говорится о гипромеллозе (гидроксипропилметилцеллюлозе (HPMC)), выступающей эксципиентом для данного продукта. Использование HPMC в качестве дисперсионного агента для нерастворимых соединений хорошо известно в данной области для аналогичных нерастворимых соединений (включая антиретровирусную терапию) и является очевидным для специалиста в данной области.

Эффективность

Порошковая форма ETR является лекарственной формой для плохо растворимых лекарственных средств и является способом обеспечения достаточной биоактивности ETR при пероральном приеме. На основании действующего законодательства улучшенная растворимость и биоактивность сами по себе не отвечают действующим стандартам эффективности.

Ралтегравир (RAL)

Торговое
наименование в
США: Исентресс

ПРИОРИТЕТ: СРЕДНИЙ

Вероятно, менее эффективен в сравнении с DTG, но может быть актуальным в лечении ко-инфекции ВИЧ/ТБ

КАЧЕСТВО ПАТЕНТА: СИЛЬНЫЙ

- Правообладатель: • Merck
- Класс препарата: • Ингибитор интегразы
- Статус: • В октябре 2007 г. одобрен FDA для приема взрослыми и детьми в возрасте 2-18 лет и весом от 10 кг. (ноябрь 2011 г.).
- Указан в рекомендациях ВОЗ как потенциальный препарат третьего ряда для лечения детей и подростков наряду с усиленными DRV и ETR.
- Применимость: • Один из двух ингибиторов интегразы, утвержденных строгим регуляторным органом, наряду с долутегравиром (*EVG был утвержден только в качестве компонента «Стрибилда»*)
- DTG продемонстрировал улучшенную эффективность в сравнении с RAL²¹ и, ожидается, что DTG будет иметь уменьшенную дозировку и улучшенный профиль резистентности. Однако ввиду ожидаемого взаимодействия DTG с рифампином, ралтегравир может быть предпочтительной опцией в лечении пациентов с ко-инфекцией туберкулеза.
- За пределами развитых стран число пациентов, принимающих ралтегравир, остается низким, за исключением Бразилии, где этот препарат принимают около 6000 пациентов²⁵.
- В настоящее время стоимость запатентованного продукта составляет 675 дол. США на пациента в год в странах с низким уровнем дохода и всех странах Центральной Африки.
- Замечания по патенту: • Основной патент, выданный в Индии, истекает в 2023 г. Патентная заявка на калиевую соль основного химического соединения может истечь в 2027 году, если патент будет выдан.²⁵
- Добровольные лицензии были выданы двум производителям генериков в Индии – Matrix (Mylan) и Emcure, но генерические версии этого препарата на рынке пока еще отсутствуют.^{25,26}
- В ближайшее время ожидается подписание Соглашения на передачу технологии с правительством Бразилии, благодаря которому стоимость препарата, сейчас составляющая более 5 800 дол. США в год на пациента (в ценах 2010 года), может сократиться до 4 000 дол. США в год на пациента в 2015 году.²⁵

СТРАТЕГИИ ДОСТУПА

- RAL имеет относительно сильный патент и средний приоритет, и первая линия адвокации должна быть направлена на Merck для обеспечения программы доступа, включающей как можно больше стран.
- Две добровольные лицензии выданы индийским поставщикам. Активисты могут связаться с производителями генериков, чтобы выяснить, когда продукт появится на рынке.
- Если эти компании проявят нежелание расширять программы доступа или



выдавать добровольные лицензии, то рекомендуется начать скоординированную кампанию по принудительному лицензированию для стран со средним уровнем дохода, которые, вероятнее всего, будут исключены из программы доступа.

- Следует продолжать анализ ограничительной части, и в случае, если будет выявлен потенциал оспаривания патента, стоит начать соответствующие действия. Однако в настоящее время в первую очередь рекомендуется использовать иные адвокационные мероприятия. Вторичные патенты можно оспаривать в любое время.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПАТЕНТА**Обзор**

RAL является ингибитором интегразы, первое соединение данного класса, разработанное для продажи на рынке. Предварительная оценка свидетельствует об отсутствии ограничительной части, которая ставила бы под сомнение изобретательский уровень патентной заявки на основное химическое соединение. Следовательно, RAL можно считать новым соединением, которое не подлежит испытанию эффективности.

Вторичные патентные заявки раскрывают калиевую соль RAL. Имеется значительное более раннее описание известного уровня техники и ограничительная часть, которая может поставить под сомнение изобретательский уровень этих патентов. Принимая во внимание, что солевые формы могут улучшить только фармакокинетику основного химического соединения, эти улучшения не отвечают действующему стандарту терапевтической эффективности.

Патент на основное химическое соединение: WO 03/035077

Изобретательский уровень

Международная патентная заявка описывает основное химическое соединение RAL (см. таблицу 2 соединение №24). На время написания данного отчета и на основании предварительного анализа не было обнаружено какой-либо ограничительной части, которая бы ставила под сомнение изобретательский уровень. Однако потребуются дополнительный углубленный анализ, который бы помог обнаружить ограничительную часть, не принятую во внимание в данной версии отчета.

Эффективность

На основании предварительного анализа, проведенного с целью написания данного отчета, по-видимому, отсутствуют раскрытые ранее известные соединения, согласно которым можно было бы считать RAL новой формой известного вещества. Поэтому на время написания отчета соответствие критериям улучшенной эффективности, вероятно, не применимо к данному соединению.

Вторичные патенты: WO 06/060712 и WO 06/060730

Международные патентные заявки WO 06/060712 и WO 06/060730 описывают фармацевтическую композицию торгового продукта «Исентресс», полученного на основании калиевой соли. Пункты патентной заявки включают калиевую соль RAL, включая обезвоженную кристаллическую форму. Однако в описательной части патента отсутствуют сравнительные данные о преимуществах обезвоженной формы в сравнении с основной формой калиевой соли.

Имеется известный уровень техники и ограничительная часть, которые могут поставить под сомнение изобретательский уровень данных патентов. Например, патентная заявка на основное химическое соединение, упомянутая выше, описывает стандартную процедуру выбора солевых форм, включая соли щелочных металлов, например, калия (см. стр. 62 строка 13). К тому же, так как калиевые соли широко используются в фармацевтической отрасли, логично, что они стали первыми полученными и исследованными солями ралтегавира.

Эффективность

Формы калиевых солей RAL должны считаться новыми формами основного химического соединения, описанного в более раннем патенте WO 03/035077. Учитывая, что солевые формы могут улучшить только фармакокинетику основного соединения, например, стабильность, растворимость и биоактивность, эти улучшения сами по себе не могут отвечать стандартам эффективности. Также следует отметить, что в патентных заявках отсутствуют данные, указывающие на то, как солевая форма (в частности, обезвоженная кристаллическая форма) улучшает фармакокинетику свободного основного соединения.

Рилпивирин и «Комплера»

РИЛПИВИРИН (RIL) И «КОМПЛЕРА»

Торговое
наименование в США:
«Эдурант» (RIL),
«Комплера»
(TDF/FTC/RIL)

ПРИОРИТЕТ: СРЕДНИЙ (RIL),
НИЗКИЙ («КОМПЛЕРА»)

*Сложность использования одобренной
дозировки*

КАЧЕСТВО ПАТЕНТА: СЛАБЫЙ

- Правообладатель: • Janssen R&D (J&J) (Gilead Sciences, TDF и FTC)
- Класс препарата: • Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ)
- Статус: • В мае 2011 г. (RIL) и в августе 2011 г. («Комплера») одобрены FDA для пациентов, ранее не получавших АРТ.
• В настоящее время ни один из этих продуктов не включен в рекомендации ВОЗ.
- Применимость: • Имеет значительные преимущества в сравнении с EFV, включая меньшее число побочных эффектов^{2,4,23} и потенциально более низкую стоимость (*согласно докладу международной организации «Врачи без границ», стоимость производства генериков может быть на уровне 10 дол. США на пациента в год*²⁴).
- Однако RIL менее эффективен в сравнении с EFV у пациентов с высокой вирусной нагрузкой и связан с повышенным риском вирусологической неудачи лечения^{2,4,23} Это представляет значительную проблему, принимая во внимание ограниченный доступ к тестам на вирусную нагрузку в регионах с ограниченными ресурсами.
- Противопоказания для приема с препаратами против туберкулеза, такими как рифампицин и рифабутин, создают дополнительную проблему для стран с низким и средним уровнем доходов, учитывая высокий уровень ко-инфекции ВИЧ/ТБ в этих странах.²¹
- Инъекционная лекарственная форма рилпивирин длительного действия в данное время проходит испытание Фазы I^{3,8}
- «Комплера» – комбинация RIL с TDF и FTC – это второй препарат «все в одной таблетке», одобренный в качестве АРВ-препарата первого ряда. Является прямым конкурентом «Атриплы» (TDF/FTC/EFV) и «Стрибилда» (TDF/FTC/EVG/COB) в развитых странах. Однако даже если связанные с рилпивиринем препятствия будут устранены в развивающихся странах, идеальная комбинация с фиксированной дозировкой должна содержать TDF и 3ТС (а не FTC) с точки зрения стоимости.
- Замечания по патенту: • Основной патент на RIL истекает в 2023 году. Патенты на комбинации с другими препаратами находятся на рассмотрении.^{2,24}
- Добровольные лицензии выданы четырем производителям генериков в Индии – Hetero, Emcure, Matrix и Strides, а также Aspen в Южной Африке, – и покрывают 112 стран.⁹

СТРАТЕГИИ ДОСТУПА

Рилпивирин

- Адвокация в отношении рилпивирин не является высокоприоритетной задачей. Сначала нужно дождаться данных, свидетельствующих о клинических преимуществах.
- Так как существующие добровольные лицензии исключают многие страны со средним уровнем дохода, упор должен быть сделан на скоординированную адвокацию, направленную на J&J, с целью расширения добровольных лицензий и/или программ доступа.
- Стратегия добровольного лицензирования должна сочетаться с оспариванием патентов в ключевых исключенных странах со средним уровнем дохода с учетом того, что существуют веские основания для оспаривания патента(ов) на основное химическое соединение. Данная стратегия также должна дополняться мероприятиям по оспариванию патентов на «Комплеру».
- Одновременно следует добиваться выдачи принудительных лицензий в исключенных странах.



«Комплера»

- В целом не является высокоприоритетным препаратом для активистов в настоящее время (см. пояснения выше).
- Оспаривание патентов является первоочередной стратегией в отношении «Комплеры», учитывая слабость патента (см. также стратегию в отношении RIL). Активисты провели большую работу, продемонстрировав общественности, почему не следует выдавать патенты на комбинированные препараты, если не доказана их клиническая эффективность по сравнению с монокомпонентами.
- Если патент выдан в какой-то стране, еще одним шагом может стать адвокация, направленная на компанию-правообладателя, с целью включения препарата в программу доступа.
- Скоординированная адвокация в странах, где был выдан патент на препарат, может привести к выдаче добровольных лицензий компаниями-производителями. Так как лицензии на TDF и FTC уже переданы в ППЛС, активисты могут оказывать давление на J&J, чтобы компания передала в ППЛС патент на RIL. В рамках данной скоординированной стратегии активисты также могут использовать адвокацию, направленную на Gilead, с целью расширения территорий, на которые распространяются лицензии.
- В случае неэффективности действий, направленных на выдачу добровольных лицензий, через три года с даты выдачи патента могут быть выданы принудительные лицензии.
- Вовлечение правительства или применение положений о чрезвычайной ситуации для оформления принудительных лицензий, в зависимости от законодательства, с целью ускорения доступа.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПАТЕНТА

Обзор

В 2 патентных заявках, описывающих основное химическое соединение RIL, существует ограничительная часть, которая может поставить под вопрос изобретательский уровень. Что касается последней из этих двух заявок (которая, в частности, описывает соединение RIL), можно выдвинуть аргумент, что RIL является производным ETR и, следовательно, должен демонстрировать эффективность в сравнении с его известной формой. Однако потребуются дополнительный анализ сравнительных данных для решения этих вопросов. Что касается более ранней заявки, раскрывающей соединения, относящиеся к RIL, но в применении к лечению раковых заболеваний, можно выдвинуть аргумент, что в качестве производных ETR эти соединения представляют собой новое применение известной формы.

Были обнаружены три вторичных патента, описывающие комбинации и солевые формы RIL, на которые стоит обратить внимание. Имеется значительная ограничительная часть и известный уровень техники в данной области, на основании чего можно считать данные вторичные патенты очевидными. С точки зрения эффективности, ни одно из улучшений, заявленных в этих вторичных патентах, не отвечает действующим требованиям стандарта терапевтической эффективности.

Патент на основное соединение: WO 01/64656 WO 03/106306

Изобретательский уровень

Опубликованная патентная заявка WO 01/64656 на имя AstraZeneca охватывает широкий спектр соединений и содержит общее описание рилпивирин. Соединения описаны как ингибиторы циклин-зависимых киназ для применения в лечении различных раковых заболеваний. Однако неясно, можно ли считать, что эта патентная заявка обеспечивает защиту основного соединения RIL для применения в лечении других заболеваний. В патенте США 6838464, в основе которого лежит международная патентная заявка WO 01/64656, в Перечне зарегистрированных лекарственных средств FDA США указаны оба препарата – «Эдурант» (RIL) и «Комплера». Предполагается, что основное соединение RIL может применяться не только в лечении раковых заболеваний. Однако область изобретения, заявленного в WO 01/64656, может быть истолкована по-разному в разных странах. При этом можно выдвинуть аргумент, что, так как в описании патента заявляется только применение соединений для лечения раковых заболеваний, существующие пункты не распространяются на лечение ВИЧ-инфекции.

Предполагая для примера, что WO 01/64656 обеспечивает защиту основного химического соединения RIL, следует заметить, что описанная структура соединения относится к ETR, так как оба соединения образуются вокруг замененной пиримидиновой молекулы. В патенте, описывающем ETR (WO 00/27825 см. соответствующий раздел), и в патентах EP 0834507, EP 0945442 и EP 0945443, выданных на имя Janssen, раскрываются похожие соединения. В частности, в EP 0945443 описываются соединения, очень тесно связанные с общим описанием рилпивирин в WO 01/64656. Если это так, то есть основание утверждать, что описываемые соединения и общее описание RIL в заявке WO 01/64656 не отвечают критериям изобретательского уровня. Однако ввиду возможного различного применения соединений, описанных в ограничительной части, толкование изобретательского уровня может зависеть от строгости местного патентного законодательства в части нового применения известных соединений.

WO 03/016306, выданный на имя Janssen, охватывает широкий спектр соединений, включая RIL, применительно к лечению ВИЧ-инфекции. Принимая во внимание общее описание RIL в более ранней патентной заявке WO 01/64656, имеется основание утверждать, что пункт формулы, описывающий RIL, является очевидным (зависит от строгости местного патентного законодательства в отношении нового применения известных соединений). Данный более

ранний патент, вместе с патентами, относящимися к ETR, дает разумные основания для того, чтобы поставить под сомнение изобретательность пунктов в отношении RIL в патентной заявке WO 03/016306.

Эффективность

Что касается патентной заявки WO 03/016306, принимая во внимание схожие по структуре соединения, описанные в ограничительной части (в частности, в патенте EP 0945443), а также их механизм действия, имеется основание утверждать, что RIL является производным соединением, а, следовательно, новой формой известного вещества. Если это так, то патент на основное химическое соединение, раскрытый в патентной заявке WO 03/016306, должен соответствовать критериям эффективности в сравнении с известными формами, описанными в ограничительной части. Потребуется дополнительный анализ сравнительных данных для решения этих вопросов.

Также следует заметить, что в странах, где имеются специальные практики или положения по отклонению патентов с новым/ вторичным применением (раздел 3d Индия), можно выдвинуть аргумент, что соединения в WO 03/016306 являются новым применением общей структуры соединения RIL, указанного в более раннем патенте WO 01/64656.

Что касается патентной заявки WO 01/64656, учитывая, что пункты формулы содержат описание применения в лечении раковых заболеваний, невозможно применить критерии эффективности для сравнения с ограничительной частью, обсуждаемой выше, и раскрывающей схожие по структуре соединения. Однако в зависимости от законодательства может быть применим аргумент о том, что соединения, заявленные в WO 01/64656, являются новым применением известных веществ, то есть производными схожих по структуре соединений, раскрытых в ограничительной части.

Вторичные патенты: WO 05/021001, WO 06/024668 и WO 06/024667

Существует три вторичных патентных заявки, поданные Janssen, которые также важны для защиты продуктов на рынке.

Первая из них – комбинированный препарат RIL/TDF/FTC, известный как «Комплера», патентная заявка WO 05/021001. Имеется значительная ограничительная часть, описывающая комбинированный терапевтический подход к лечению ВИЧ-инфекции, в частности, лечение «Атриплой», где FTC и TDF объединены с другим ННИОТ – EFV. Замена одного ННИОТ (EFV) на другой (RIL) является очевидным шагом. Что касается патентов, описывающих FTC и TDF, эти препараты здесь не обсуждаются, так как данный отчет фокусируется на продуктах нового поколения*.

Вторая патентная заявка – WO 06/024668, в формуле которой описывается хлористоводородная соль RIL и полиморфные формы. Учитывая значительный известный уровень техники и ограничительную часть в отношении выбора солей и кристаллических форм солей (включая ННИОТ и использование хлористоводородных солей), заявленное в WO 06/024668 изобретение, скорее всего, является очевидным для специалиста в фармацевтической отрасли.

Еще одна патентная заявка, представляющая интерес, хотя в данное время не относящаяся к препарату на рынке - это патентная заявка WO 06/024667. Данная патентная заявка описывает фумарат RIL и может служить защитой от конкурентов, использующих иную соль для получения фармацевтических композиций. Что касается патента, описывающего хлористоводородную соль, учитывая значительную ограничительную часть и известный уровень техники в отношении выбора соли, как описано выше, заявленное в WO 06/024667 изобретение является очевидным для специалиста в фармацевтической отрасли.

Эффективность

Заявленное в патентной заявке WO 05/021001 изобретение является комбинацией известных ранее препаратов и, таким образом, может считаться новой формой известного вещества. В отношении изобретения в патентной заявке WO 05/021001 описываются преимущества сокращения таблеточной нагрузки и улучшенного соблюдения пациентом схемы лечения. Однако ни одно из этих преимуществ не является подтверждением терапевтической эффективности.

Солевые формы, описанные в патентных заявках WO 06/024667 и WO 06/024668, могут считаться новыми формами известных веществ, описанных в WO 01/64656 и WO 03/016306 (и, вероятно, в ограничительной части более ранних патентов, описанных выше, например, EP 0945443). Если это так, то эти заявки должны демонстрировать улучшение эффективности в сравнении с известными формами. В обеих заявках указывается улучшенная стабильность и биоактивность препаратов, но согласно действующему юридическому прецеденту, эти показатели сами по себе не отвечают условиям терапевтической эффективности.

* см. <http://www.i-mak.org/tenofovir/> в отношении оспаривания патента и анализа, проведенного в целях оспаривания патентов на TD и TDF в Индии.

Стрибилд

«СТРИБИЛД»
(TDF/FTC/EVG/COB)
Торговое
наименование в
США: «Стрибилд»
(ранее известный
как Quad)

ПРИОРИТЕТ: НИЗКИЙ

*Не демонстрирует преимуществ в
сравнении с препаратами по более низкой
стоимости*

КАЧЕСТВО ПАТЕНТА: СЛАБЫЙ

- Правообладатель: • Gilead Sciences
- Класс препарата: • Комбинированный препарат с фиксированной дозировкой, состоящих из четырех ингредиентов: TDF, FTC, EVG и COB.
- Статус: • Одобрен FDA в августе 2012 г. для пациентов, ранее не получавших АРТ.
• В настоящее время не включен в рекомендации ВОЗ
- Применимость: • Первый комбинированный препарат с фиксированной дозировкой на основе ингибитора интегразы для лечения ВИЧ-инфекции.
• Демонстрирует не меньшую эффективность в сравнении с «Атриплой» (TDF/FTC/EFV)³; ожидается, что займет большую часть американского рынка¹¹
• Маловероятно, что будет иметь применение в странах с низким и средним доходом, так как нет очевидного клинического преимущества при цене в два раза выше генерических препаратов TDF/3TC/EFV. К тому же, если ингибиторы интегразы будут одобрены для схемы лечения первого ряда в странах с низким и средним доходами, DTG, вероятнее, окажется более предпочтительной опцией с клинической точки зрения.¹
• Поставщики генериков могут разрабатывать альтернативные «Стрибилду» препараты по более низкой цене, например, с заменой FTC на 3TC или COB на RTV.
- Замечания по патенту: • Патенты на активные ингредиенты действуют до 2028 г.²
• Через ППЛС шесть производителей генериков получили лицензии на производство комбинированного препарата и его отдельные компоненты, включая Aurobindo, Hetero, Laurus, MedChem и Shasun.¹⁶ Три производителя генериков – Matrix, Ranbaxy и Strides – получили добровольные лицензии напрямую от Gilead.¹⁵

СТРАТЕГИИ ДОСТУПА

- Данный препарат имеет низкий приоритет для активистов в странах с низким и средним уровнем дохода, учитывая его высокую стоимость в сравнении с альтернативными препаратами.
- Если применение препарата будет актуальным, можно начать действия по оспариванию патента, учитывая его слабое качество. Активисты провели большую работу, демонстрируя общественности, почему не следует выдавать патенты на комбинированные препараты, если не доказана их клиническая эффективность в сравнении с монопрепаратами, и должны продолжать работу в этом направлении. В частности, активисты уже дали обратную связь в отношении высокой стоимости

«Стрибилда». (Важно также учитывать стратегии для EVG и COB, так как активисты должны будут оспаривать патенты и на отдельные ингредиенты, помимо патента на комбинированный препарат).

- Если патент выдан в какой-то стране, следующим шагом может стать адвокация, направленная на Gilead, с целью включения препарата в программу доступа.
- Так как Gilead предоставил в ППЛС лицензию на Quad/Stribild, которая покрывает примерно 100 стран, адвокация для расширения доступа в этих странах не требуется.
- Дополнительные шаги для стран, которые не покрываются добровольными лицензиями, включают:
 - 1) Адвокацию, направленную на Gilead и производителей генериков (и/или Патентный пул лекарственных средств), о включении в лицензии исключенных стран.
 - 2) Адвокацию, направленную на Gilead, с целью включения данных стран в программы доступа.
 - 3) Подачу заявок на принудительное лицензирование в исключенных странах, предпочтительнее посредством организации скоординированной глобальной кампании в поддержку принудительного лицензирования.
 - 4) Вовлечение государства или применение положения о чрезвычайной ситуации для принудительного лицензирования с целью ускорения доступа.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПАТЕНТА**Обзор**

Были обнаружены два ключевых вторичных патента, описывающих двухслойную таблетку и твердый носитель, объединяющий 4 активных ингредиента – TDF, FTC, EVG и COB. Обе заявки не отвечают критерию изобретательского уровня, учитывая значительную ограничительную часть в отношении изготовления фармацевтических композиций. С точки зрения эффективности, комбинированный препарат не имеет какой-либо дополнительной терапевтической эффективности по сравнению с отдельными ингредиентами, и поэтому эти патентные заявки на комбинированный препарат нельзя считать изобретениями.

Следует отметить, что Gilead может заменить активный ингредиент TDF в данной комбинации на новое пролекарство TFV – TAF, в случае его одобрения. Информация по анализу патентов, касающихся TAF, приведена в соответствующем разделе.

Вторичные патенты: WO 10/091197 и WO 09/135179

Изобретательский уровень

Существует ряд патентов, охватывающих отдельные ингредиенты TDF, FTC, EVG и COB. Анализ патентов, описывающих отдельно COB и EVG, приводится в соответствующих разделах. Так как данный отчет фокусируется на препаратах нового поколения, патенты на FTC и TDF в нем не рассматриваются*.

Патентная заявка WO 10/091197 описывает лекарственную форму в виде двухслойной таблетки, в которой EVG и COB находятся в одном слое, а FTC и TDF – в другом. Однако фармацевтическая форма в виде двухслойных таблеток имеет широкое применение в фармацевтической отрасли и является простым и очевидным решением, когда в одной композиции сочетают несовместимые ингредиенты в одной удобной дозировке. Например, таблетки диклофенак и мизопростол («Артротек») изготовлены таким образом, чтобы обеспечить отделение кислотного ингредиента – диклофенака – от чувствительного к кислоте мизопростола. Существует много других примеров таких лекарственных форм. Соответственно, существует значительная ограничительная часть, которая ставит под сомнение изобретательский уровень.

В патентной заявке WO 09/135179 описана лекарственная форма COB с использованием твердого носителя. Лекарственное средство либо наносится на поверхность, либо же помещается внутри носителя. В последующих пунктах формулы (пункт 32) заявки эта информация дополняется включением других активных ингредиентов «Стрибилда». Однако применение носителя является нормой в производстве фармацевтических форм, так что здесь трудно отметить какой-то изобретательский уровень.

Эффективность

Комбинация данных антиретровирусных препаратов представляет собой новую форму известных соединений. Отсутствует какая-либо терапевтическая эффективность комбинированного препарата по сравнению с отдельными ингредиентами. В заявке указывается улучшенная стабильность и фармакокинетические свойства, но сами по себе они не обладают терапевтической эффективностью. В заявке также указывается, что «активные ингредиенты не оказывают отрицательное воздействие друг на друга», но опять же этот показатель не отвечает критериям терапевтической эффективности. Gilead также заявляет о сниженной таблеточной нагрузке и улучшенной схеме приема препарата пациентом, но эти показатели также не удовлетворяют критериям терапевтической эффективности.

* см. <http://www.i-mak.org/tenofovir/> в отношении оспаривания патента и анализа, проведенного в целях оспаривания патентов на TD и TDF в Индии.

Тенофовир алафенамид фумарат

**ТЕНОФОВИР
АЛАФЕНАМИД
ФУМАРАТ (ТАФ)**

ПРИОРИТЕТ: ВЫСОКИЙ

Имеет потенциал более низкой стоимости и меньшей токсичности в сравнении с TDF

КАЧЕСТВО ПАТЕНТА: СЛАБЫЙ

- Правообладатель: • Gilead Sciences
- Класс препарата: • Нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы (НТИОТ)
- Статус: • Проходит клинические испытания Фазы III
- Изучался только как ингредиент 4-х компонентного комбинированного препарата с фиксированной дозировкой (в комбинации с FTC, COB, и либо EVG, или DRV)²⁷
- Применимость: • ТАФ является пролекарством TFV с большей эффективностью при дозировке менее одной десятой. Указана дозировка 25 мг, при этом в сочетании с COB, который усиливает ТАФ, возможна дозировка 10 мг для комбинированных препаратов⁴.
- В комбинации с FTC, EVG и COB ТАФ продемонстрировал сопоставимую эффективность в сравнении с TDF, при этом было отмечено меньшее негативное воздействие на почки и костную ткань.²⁹ Учитывая меньшую дозировку в мг, ТАФ может оказаться более предпочтительной опцией в сравнении с TDF с точки зрения сниженной токсичности и меньшей стоимости.^{4,22}
- Маловероятно, однако, что ТАФ в ближайшем будущем будет широко применяться в странах с низким и средним уровнем доходов, если только не будет одобрен в качестве самостоятельного лекарственного средства, а не активного ингредиента в комбинированном препарате с фиксированной дозировкой.
- Замечания по патенту: • Патентная заявка подана на рассмотрение (см. далее по тексту), и, в случае выдачи патента, он будет действителен до 2021 г.²⁰
- Gilead провел переговоры с Патентным пулом лекарственных средств о выдаче добровольных лицензий на другие антиретровирусные препараты (COB, EVG и «Стрибилд»)¹⁶, но не на ТАФ.

СТРАТЕГИИ ДОСТУПА

Учитывая потенциал ТАФ с точки зрения снижения стоимости и уменьшения токсичности в сравнении с TDF, активисты могут рассмотреть следующие стратегии:

- Первая линия адвокации должна быть направлена на оспаривание патента, учитывая его слабость.
- Активисты могут также развернуть адвокацию, нацеленную на правительства, в отношении вторичных патентов ТАФ для расширения доступа к препарату.
- Если патент уже выдан в какой-то конкретной стране, следующий шаг – это адвокация, направленная на Gilead, с целью включения данных стран в программы доступа. Также в этой стране можно подать заявки на оспаривание выданных патентов.
- В странах, где выдан патент на данный препарат, активисты могут также работать с ППЛС и Gilead, чтобы добиться выдачи добровольных лицензий.
- В случае неудачи, через три года можно запустить процесс принудительного лицензирования.
- Вовлечение правительства или применения положения о чрезвычайной ситуации для принудительного лицензирования, в зависимости от местного законодательства, с целью ускорения доступа.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПАТЕНТА

Обзор

TAF, ранее известный как GS-7340, не является новым соединением. Это еще одно пролекарство TFV, образованное на основе другого эфира в сравнении с раскрытой ранее формой TD. Учитывая существующий известный уровень техники в изготовлении противовирусных фармацевтических композиций в качестве пролекарств для обеспечения внутриклеточной абсорбции, замена дизопроксилового эфира TFV на арил-фосфарамидатный эфир является очевидной. В заявке также описывается фумарат, аналогичный тому, что используется в TDF. Использование фумарата в изготовлении препарата является очевидным, принимая во внимание TDF и другую значительную ограничительную часть касательно выбора солей для приготовления APB-препаратов.

С точки зрения эффективности, так как TAF является пролекарством, и так как заявлена фумаратная соль TFV, препарат распадается в организме до активной монофосфатной формы. В результате активные агенты те же самые, что и в случае с TDF. Согласно действующим стандартам, TAF едва ли отвечает критериям эффективности.

Патент на основное химическое соединение: WO 02/008241

Изобретательский уровень

TAF является еще одним пролекарством нуклеотидного ингибитора обратной транскриптазы TFV. В патентной заявке также описывается фумарат пролекарства эфира – соль, которая также используется в TDF и адефовире.

Раскрытое ранее пролекарство TFV – TD – было образовано на основе изопропилоксикарбонилосиметил эфира для обеспечения адекватной биоактивности. Для получения TAF используется аналогичный подход, но вместо этого используется арил-фосфорамидат пролекарства TFV для увеличения активности. Использование фосфорамидатной группы для увеличения активности в APB-препаратах уже известно для ряда нуклеозидов, таких как зидовудин (AZT) и ставудин (D4T), и считается очевидным применительно к TAF. В патентной заявке описывается также фумаратная соль для приготовления фармацевтической композиции, одобренная для TDF.

Учитывая существующий известный уровень техники в изготовлении противовирусных фармацевтических композиций в качестве пролекарств для обеспечения внутриклеточной абсорбции, замена дизопроксилового эфира TFV на арил-фосфарамидатный эфир является очевидной. Аналогично использование фумаратной соли в изготовлении препарата является очевидным, принимая во внимание TDF и другую значительную ограничительную часть касательно выбора солей.

Следует заметить, что во время разбирательства в отношении Европейской патентной заявки компания Gilead выдвигала аргументы, что патентоспособность TAF основывается на выборе единичного энантиомера, обладающего повышенной эффективностью и меньшими побочными эффектами в сравнении с рацемичной формой соединения. Однако определение хиральности (то есть разницы между энантиомерами и их активностью) ожидаемо в рацемичных соединениях, таких как TAF, так как является общепринятой практикой в данной области и является частью стандартного испытания на соответствие требованиям регулирующих органов, таких как FDA США.

Эффективность

В 2004 году появилась информация о том, что компания Gilead приостановила разработку TAF, так как препарат не показывал никакого клинического преимущества в сравнении с существующими препаратами. Учитывая, что TAF и его фумаратная соль являются пролекарством TFV и распадается в организме до активной монофосфатной

формы, активные агенты будут аналогичны агентам, образованным из TDF. Если это так, то согласно действующим стандартам Индии, TAF, скорее всего, не будет отвечать стандарту эффективности.

Оспаривая требования эффективности, Gilead, скорее всего, будет ссылаться на то, что TAF обладает повышенной внутриклеточной всасываемостью по сравнению с TFV при меньшей дозировке препарата, тем самым делая его более актуальным с точки зрения цены. Однако так как пролекарство при обмене веществ вновь преобразуется в TFV, не существует разницы в терапевтической эффективности между TAF и более ранними формами TD и TDF. Более того, более низкая стоимость препарата не отвечает критериям терапевтической эффективности.

Gilead может также заявить о существующей между TDF и TAF разнице в токсичности. Однако при снижении дозировки TAF сокращение побочных эффектов является ожидаемым. К тому же сокращение количества принимаемого препарата (а тем самым и токсичность) не отвечают действующим юридическим требованиям эффективности.

Вторичные патенты: WO 04/064845 и WO 04/064846

В настоящее время неясно, каков будет окончательный пакет патентов, связанных с TAF, так как, скорее всего, компания Gilead подаст патентную заявку и на фармацевтическую композицию. Требуется **постоянный мониторинг патентного ландшафта**.

Два патента WO 04/064845 и WO 04/064846 покрывают методы и фармацевтические композиции для TAF и FTC. Принимая во внимание имеющуюся ограничительную часть, эти патенты на фармацевтические композиции, вероятнее всего, не будут отвечать критериям изобретательского уровня и эффективности.

Ссылки

1. "Antiretroviral Sequencing Meeting Report," *Medicins Sans Frontieres*, September 2012
2. *ARV Priority List for the Medicines Patent Pool. Working Paper*. Rep. Medicines Patent Pool. Sept. 2011. Web. Feb. 2012.
3. Clayden, Polly, Simon Collins, Colleen Daniels, Nathan Geffen, Mark Harrington, Richard Jefferys, Coco Jervis, Karyn Kaplan, Erica Lessem, and Tracy Swan. *2012 Pipeline Report: HIV, Hepatitis C Virus (HCV), and Tuberculosis Drugs, Diagnostics, Vaccines, & Preventive Technologies in Development*. Rep. HIV I-Base / Treatment Action Group, July 2012. Web. 26 Mar. 2013.
4. Clayden, Polly, Simon Collins, Mark Harrington, Richard Jefferys, Tracy Swan, Javid Syed and Claire Wingfield. *2011 Pipeline Report (Second Edition): HIV, Hepatitis C Virus (HCV), and Tuberculosis Drugs, Diagnostics, Vaccines, and Preventive Technologies in Development*. Rep. HIV I-Base / Treatment Action Group, September 2011. Web. 26 Mar. 2013.
5. GlaxoSmithKline. *ViiV. ViiV Healthcare Announces FDA Priority Review Designation for Dolutegravir as a Potential Treatment for HIV Infection*. *GlaxoSmithKline*. N.p., 15 Feb. 2013. Web. 29 Mar. 2013.
6. GlaxoSmithKline. *ViiV. ViiV Healthcare Presents Data from Phase III Study of Dolutegravir vs Raltegravir in Treatment-experienced Adults with HIV-1*. *GlaxoSmithKline*. N.p., 6 Mar. 2013. Web. 29 Mar. 2013.
7. *Global HIV/AIDS Response: Epidemic Update and Health Sector Progress toward Universal Access - Progress Report 2011*. Rep. World Health Organization, UNAIDS, UNICEF, 30 Nov. 2011. Web. 26 Mar. 2013.
8. *HIV, Tuberculosis and Malaria Medicines Landscape*. Rep. Geneva: UNITAID, 2012. Jan. 2012. Web.
9. "Janssen Generic ARV Licensing." IFPMA. IFPMA, 2012. Web. 26 Mar. 2013.
10. Johnson & Johnson. Janssen Pharmaceutical Companies. *Janssen Announces Intent Not to Enforce Patents for Darunavir in Resource-Limited Settings*. *Johnson & Johnson*. N.p., 29 Nov. 2012. Web. 29 Mar. 2013.
11. Karnauskas, Robyn, and Navdeep Singh. "Gilead Sciences. Part II: Quad and HIV Remains Key to GILD Story." *Deutsche Bank*, 23 Feb. 2012. Web. Feb. 2012.
12. Klein, Richard. "Approval of Etravirine for Treatment-experienced Adult Patients." *FDA.gov*. U.S. Department of Health & Human Services, 18 June 2009. Web. 26 Mar. 2013.
13. Klein, Richard, Kimberly Struble, and Steve Morin. "Intelence (etravirine) labeling updates." *FDA.gov*. U.S. Department of Health & Human Services, 1 March 2013. Web. 26 Mar. 2013.
14. Lanier, E. R., B. Lampert, L. C. Trost, G. Painter, and M. Almond. "Hexadecyloxypropyl Tenofovir (CMX157) Has Enhanced Potency In Vitro Against NRTI Resistant HIV Relative to Tenofovir and a Favorable Preclinical Profile." XVII International HIV Drug Resistance Workshop, June 2008. Web. Mar. 2012.
15. Leuty, Ron. "Gilead Boosts Low-Cost HIV Drug Deal in Developing Countries." *San Francisco Business Times*, 12 July 2012. Web. Mar. 2012.
16. "Licences in the Pool | Medicines Patent Pool." *Medicines Patent Pool*. Medicines Patent Pool, n.d. Web. 26 Mar. 2013.
17. "Merck Acquires CMX157 and EFdA and Starts Phase 2 Study for New NNRTI." *TheBodyPRO.com*. Remedy Health Media, Sept.-Oct. 2012. Web. 26 Mar. 2013.
18. *Novartis AG v Union of India*. Paragraph 189, 94-5. The Supreme Court of India. 1 Apr. 2013. *The Judgment Information System*. N.p., 1 Apr. 2013. Web.

19. *November 2012 Core Epidemiology Slides*. Publication. World Health Organization and UNAIDS, Nov. 2012. Web. 26 Mar. 2013.
20. "Patent Status of ARVs: The Patent Status Database for Selected HIV Medicines." *Medicines Patent Pool*. Medicines Patent Pool, n.d. Web. 26 Mar. 2013.
21. Posniak, Adam, H Mingrone, A Shuldyakov, C Brites, J Andrade, D Hagins, C Beltran Buendia, D Dorey, S Griffith, and S Min. "Dolutegravir vs Raltegravir in ART-experienced, Integrase-naive Subjects: 24-Week Interim Results from SAILING (ING111762)." 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Paper #179LB, 2013. Web. Mar. 2013.
22. Ruane, Peter, E. De Jesus, D. Berger, M. Markowitz, F. Bredeek, C. Callebaut, L. Zhong, S. Ramanathan, M. Rhee, and K. Yale. "GS-7340 25 Mg and 40 Mg Demonstrate Superior Efficacy to Tenofovir 300 Mg in a 10-day Monotherapy Study of HIV-1+ Patients." 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Paper # 103, Mar. 2012. Web. Apr. 2012.
23. Sharma, Mamta, and Louis D. Saravolatz. "Rilpivirine: A New Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 68.2 (2013): n. pag. 19 Feb. 2013. Web. 27 Mar. 2013.
24. *Untangling the Web of Antiretroviral Price Reductions 14th Edition*. Rep. Medecins Sans Frontieres, July 2011. Web. 26 Mar. 2013.
25. *Untangling the Web of Antiretroviral Price Reductions 15th Edition*. Rep. Medecins Sans Frontieres, July 2012. Web. 26 Mar. 2013.
26. Werra, Jacques De. *Research Handbook on Intellectual Property Licensing*. Cheltenham, UK: Edward Elgar, 2013. 252. Web.
27. "What is GS-7340?" *AIDSinfo*. U.S. Department of Health and Human Services, 25 Jan. 2013. Web. 26 Mar. 2013.
28. "What to Start: Initial Combination Regimens for the Antiretroviral-Naive Patient." *AIDSinfo*. U.S. Department of Health and Human Services, 12 Feb. 2013. Web. 26 Mar. 2013.
29. Zolopa, Andrew, R Ortiz, P Sax, I Brar, R Elion, H Wang, C Callebaut, S Ramanathan, M Fordyce, and S McCallister. "Comparative Study of Tenofovir Alafenamide vs Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each with Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, for HIV Treatment." 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Paper #99LB, 2013. Web. Mar. 2013.