



РЕЗЕРВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПОД МИКРОСКОПОМ

**ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА:
ИСТОЧНИКИ И ЦЕНЫ**

4-ое издание, март 2016



www.msfacecess.org



www.endTB.org

КАМПАНИЯ ЗА ДОСТУП К НЕОБХОДИМЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ

В 1999 году, вскоре после того как организация «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières (MSF) была удостоена Нобелевской премии мира, MSF начала свою Кампанию за доступ к необходимым лекарственным средствам. Единственная цель кампании — добиваться доступности существующих и разработки новых жизненно важных и продлевающих жизнь лекарственных препаратов, диагностических средств и вакцин для пациентов программ MSF и за их границами.

MSF занимается лечением туберкулеза 30 лет, часто в сотрудничестве с местными службами здравоохранения, оказывая помощь пациентам в разнообразных условиях, в том числе зонах затяжных конфликтов, городских трущобах, тюрьмах, лагерях беженцев и сельских районах. Первые программы MSF по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью открылись в 1999 году, и сейчас среди неправительственных организаций MSF предоставляет наибольший объем помощи в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза. В 2014 году на лечении в программах MSF находились более 23 000 пациентов, больных туберкулезом, в том числе 1800 пациентов с лекарственно-устойчивыми формами.

ПОСЛЕДНИЕ МАТЕРИАЛЫ MSF О ТУБЕРКУЛЕЗЕ

«Не в ногу» 2015. Лечение туберкулеза в 24 странах.

В докладе «Не в ногу» 2015 года представлены результаты исследования 24 стран, проведенного Партнерством «Остановить туберкулез» и MSF. В нем отслеживается утверждение последних стратегий, руководств и методов в пяти сферах. Доклад дает характеристику готовности мира к победе над эпидемией туберкулеза.

 https://www.msfaccess.org/sites/default/files/MSF_assets/TB/Docs/TB_report_Out_of_Step_RUS_2015.pdf

«На старт, внимание, стоп» (Ready, set, slow down)

Первые за несколько десятков лет новые противотуберкулезные препараты были в условном порядке одобрены регуляторными органами, однако практически недоступны для пациентов. MSF рассматривает доступность пяти ключевых препаратов: бедаквилина, деламанида, имипенема + циластатина, клофазимина и линезолида.

 www.msfaccess.org/content/ready-set-slow-down (англ.)

«Не в ногу» 2014. Губительное промедление в борьбе с туберкулезом

На основании исследования восьми стран с высоким бременем туберкулеза MSF установила, что отставание усилий по борьбе с эпидемией от международных рекомендаций и наилучших практик опасно и позволяет лекарственно-устойчивым формам туберкулеза спокойно распространяться.

 https://ru.msf.org/sites/russia/files/attachments/out_of_step_report.pdf



СОДЕРЖАНИЕ

РЕЗЕРВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПОД МИКРОСКОПОМ

Противотуберкулезные средства: источники и цены

4-ое издание – март 2016

КРАТКИЙ АНАЛИЗ

2	Введение
3	Препараты и режимы: стратегии ценообразования
6	Основные препараты 2-го ряда: препятствия к доступу
9	Путь к улучшенному лечению и новым режимам
12	Рекомендуемые меры
13	Методология

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРЕПАРАТОВ

ВТОРАЯ ГРУППА: ИНЪЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

16	Амикацин
18	Канамицин
20	Капреомицин

ТРЕТЬЯ ГРУППА: ФТОРХИНОЛОНЫ

22	Моксифлоксацин
24	Левифлоксацин

ЧЕТВЕРТАЯ ГРУППА: ПЕРОРАЛЬНЫЕ БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

26	Этионамид
27	Протионамид
28	Циклосерин
30	Теризидон
32	ПАСК и натриевая соль ПАСК

ПЯТАЯ ГРУППА: ПРЕПАРАТЫ С НЕЯСНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ

34	Клофазимин
36	Линезолид

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ:

38	Бедаквилин
40	Деламанид

ПРИЛОЖЕНИЯ

42	Приложение 1: Сводная таблица расценок
43	Приложение 2: Условия предложения
44	Приложение 3: Контактные данные производителей
45	Приложение 4: Новая сводная таблица расценок
46	Приложение 5: Контактные данные производителей
47	Библиография
50	Список сокращений
51	Глоссарий



ВВЕДЕНИЕ

В настоящем отчете (это уже четвертое его издание) анализируются препятствия и факторы, затрудняющие доступ к препаратам для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, в том числе новым и применяющимся по новым показаниям. Мы приводим подробные сведения о расценках на препараты для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, полученные от производителей, а также на сайте Глобального механизма обеспечения лекарственными средствами.

Доступность эффективного лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза остается низкой. По сообщениям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2014 год только половина зарегистрированных больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) успешно прошли стандартный курс лечения и излечились¹. Придают надежды предварительные результаты операционных исследований MSF и других организаций в лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью с использованием новых препаратов, бедаквилина и деламанида, в сочетании с многообещающими перепрофилированными препаратами (применяющимися по новым показаниям). Эти результаты указывают на то, что по сравнению с существующими режимами, с использованием которых конверсия по посеву достигается у 26 процентов пациентов¹, благодаря новым режимам можно достичь гораздо более высоких показателей — конверсия по посеву достигается у 75 — 97 процентов пациентов². Бедаквлин и деламанид, два новых почти за полвека противотуберкулезных препарата, были условно одобрены для применения в лечении туберкулеза несколько лет назад, однако их получают только два процента больных, которым они могли бы помочь². ВОЗ также сообщает о постоянном огромном отставании в диагностике: всего четверть человек из предполагаемого количества заболевших лекарственно-устойчивым туберкулезом в 2014 году были диагностированы¹.

Туберкулез в настоящее время — инфекционное заболевание с самой высокой смертностью в мире, поэтому существует острая необходимость в более эффективных и доступных режимах лечения. Несмотря на то, что цены на отдельные препараты снижаются, стоимость полных режимов по-прежнему не дает достаточным образом расширить охват лечением. На февраль 2016 года стоимость режимов лечения по самым низким ценам, препараты для которых можно было приобрести через Глобальный механизм обеспечения лекарственными средствами, составляла от 1023^a до 4646^b долларов. Полная стоимость предпочтительного режима лечения ЛУ ТБ составляла 1800^c — 4600^d долларов. Помимо высоких цен доступность препаратов затрудняют такие факторы как отсутствие регистрации во многих странах, отсутствие препаратов в перечнях основных лекарственных средств, а также отсутствие необходимых клинических рекомендаций на уровне страны³. Даже когда есть возможность закупить необходимые

Настоящий доклад был отправлен в печать незадолго до того, как Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами должен был обновить цены на препараты для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза. Новые расценки указаны в Приложении 4. Самую свежую информацию о ценах Глобального механизма на препараты для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза можно найти на сайте: www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp

препараты, они могут быть не зарегистрированы в качестве противотуберкулезных (например, линезолид и клофазимин), что вызывает нежелание государственных противотуберкулезных программ включать эти препараты в государственные протоколы, что повысило бы их доступность.

Губительное отставание в диагностике и охвате эффективным, недорогим и переносимым лечением должно быть преодолено, чтобы повысить шансы больных лекарственно-устойчивым туберкулезом на выздоровление.

В этом может помочь более разумная организация рынка противотуберкулезных препаратов. Для этого необходимо наличие достаточного количества поставщиков, предлагающих товар гарантированного качества, чтобы удовлетворялся спрос и поддерживалась конкуренция, способствующая снижению цен. ВОЗ и эксперты могут помочь в разумной организации рынка противотуберкулезных препаратов, сократив количество рекомендуемых препаратов в соответствии с клиническими результатами, чтобы ликвидировать ненужную раздробленность рынка. Данные текущих клинических исследований должны помочь в принятии обоснованных решений об отбраковке определенных препаратов, которые приносят мало пользы пациенту, в то же время вызывая тяжелые побочные эффекты, а также в скорейшем внедрении в использование

+некоторых перепрофилированных препаратов, способных улучшить результаты лечения. Если сузится выбор препаратов второго ряда, Глобальный фонд сможет консолидировать спрос. Кроме того, ВОЗ и экспертам необходимо лучше прогнозировать спрос на избранные препараты.

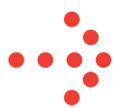
Сейчас все больше стран полагаются на собственное финансирование в закупке противотуберкулезных препаратов первого и второго ряда, и Глобальный фонд по борьбе со СПИД, туберкулезом и малярией должен ввести четкие стратегии перехода, чтобы страны смогли и дальше использовать противотуберкулезные препараты первого и второго ряда завершенного качества даже после того, как перестанут получать поддержку Глобального фонда. Глобальному фонду необходимо искать пути развития своей бизнес-модели, чтобы участвовать в открытых государственных тендерах в странах, закупающих препараты самостоятельно. Для таких стран очень важна возможность продолжать закупать и использовать препараты завершенного качества. Публикуя данные о расценках в этом отчете, мы надеемся поспособствовать тому, чтобы страны смогли договориться о закупке препаратов завершенного качества по самым низким ценам. У стран, имеющих возможность регулярно приобретать необходимые препараты второго ряда по доступным ценам гораздо больше шансов сократить растущее количество случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза.

а. 8 месяцев амикацин, этионамид, циклосерин, левофлоксацин, 16 месяцев этионамид, циклосерин, левофлоксацин.

б. 12 месяцев: капреомицин, протионамид, циклосерин, моксифлоксацин, ПАСК, 12 месяцев: протионамид, циклосерин, моксифлоксацин, ПАСК.

в. 8 месяцев капреомицин, 24 месяца циклосерин, этионамид, моксифлоксацин и пиразинамид.

г. 8 месяцев капреомицин, 24 месяца ПАСК, этионамид, моксифлоксацин и пиразинамид.



ПРЕПАРАТЫ И РЕЖИМЫ: СТРАТЕГИИ ЦЕНООБРАЗОВАНИЯ

ТЕКУЩИЕ ЦЕНЫ. ЕСТЬ УЛУЧШЕНИЯ, НО ПРОБЛЕМЫ НЕ ИСЧЕЗЛИ

Недавнее снижение цен на большинство противотуберкулезных препаратов ряда снизило стоимость режимов лечения до диапазона 1800 — 4600 долларов за курс (не включая препараты 5-ой группы и новые препараты) (см. Таблице 1). Это заметное улучшение по сравнению с 2011 годом, когда вышел первый отчет «Под микроскопом»: тогда препараты на одного пациента, закупавшиеся через Комитет зеленого света или Глобальный фонд стоили от 4400 до почти 9000 долларов за стандартный курс лечения 18 — 24 месяца⁴. Однако при том, что стоимость режима теперь не превышает 4600 долларов, эти цены все еще слишком высоки и ограничивают возможности стран в борьбе со все большим распространением лекарственной устойчивости. Ключевую роль в снижении цен на противотуберкулезные препараты имеет совместная экспертная комиссия Глобального фонда и Глобального механизма обеспечения лекарственными средствами, которая с 2009 года успешно привлекает на рынок новых производителей противотуберкулезных препаратов заверенного качества. Конкуренция со стороны производителей готовых продуктов-дженериков заверенного

качества способствовала снижению цен на линезолид, капреомицин и левофлоксацин (см. Таблицу 2). Кроме того, в течение последних трех лет на снижение цен влияли различные другие факторы. К примеру, увеличение объемов заказов помогло сократить минимальную мировую цену на линезолид. Что касается циклосерина, хотя количество производителей готового продукта осталось прежним, стало больше производителей активного вещества, что способствует снижению цены на препарат.

Заметные исключения из тенденции на снижение цен — это клофазимин, амикацин, протионамид и этионамид, цены на которые оставались на одном уровне, а также канамицин и натриевая соль ПАСК, цены на которые с 2013 года повысились. Кроме того, в некоторых странах, особенно со средним уровнем дохода, которые покупают препараты, не прибегая к помощи Глобального фонда и Глобального механизма обеспечения лекарственными средствами, может не быть конкурентного рынка с обилием производителей, необходимым, чтобы получить сравнимо низкий уровень цен. (см. раздел «Доступ к линезолиду в ЮАР»).

ТАБЛИЦА 1. ЦЕНЫ 2015 ГОДА НА КУРСЫ РЕЗЕРВНЫХ ПТП*

	Дозировка	Мин. цена за единицу препарата заверенного качества (долл. США)	Минимальная стоимость курса (долл. США)	Макс. цена за единицу препарата заверенного качества (долл. США)	Максимальная стоимость курса (долл. США)
Капреомицин порошок 1 г	1 табл./сут. 8 мес.	3,80	912,00	8,00	1920,00
Циклосерин капсулы 250 мг	3 табл./сут. 24 мес.	0,19	403,92	0,60	1296,00
Этионамид таблетки 250 мг	3 табл./сут. 24 мес.	0,06	133,92	0,10	211,68
Моксифлоксацин таблетки 400 мг	1 табл./сут. 24 мес.	0,44	314,64	0,66	475,20
Пиразинамид таблетки 400 мг**	4 табл./сут. 24 мес.	0,02	55,58	0,02	67,68
Общая стоимость			1820,06	3970,56	

При замене циклосерина на ПАСК стоимость меняется следующим образом:

ПАСК гранулы 4 г саше / ПАСК натриевая соль гранулы 60% от общей массы 9,2 г саше	2 саше / сут. 24 мес.	1,31	1919,52	1,69	1919,52
Общая стоимость			3335,66	4595,08	

* Информация о ценах взята из анкет, разосланных производителям в сентябре 2015, а также из каталога ПТП GDF от апреля 2015 г.

** Информация о цене взята из каталога GDF.ц

ТАБЛИЦА 2. ТЕНДЕНЦИИ ЦЕНООБРАЗОВАНИЯ

Препарат	Форма	Изменения в количестве производителей с 2013 г.	Изменение минимальной цены в 2013 по сравнению с 2015
Капреомицин	порошок д/пригот. р-ра д/в/м введения 1 г: флакон	▲ количество производителей готового продукта выросло на 3 (5 производителей на 2015 год)	▼ на 24%
Линезолид	таблетки 600 мг	▲ количество производителей готового продукта выросло на 1 (3 производителя на 2015 г.; в январе 2016 это число снова снизилось до двух ввиду того, что один производитель проходил завершающие этапы проверки ВОЗ на предмет предквалификации)	▼ на 22%
Левифлоксацин	таблетки 250 мг	Количество производителей готового продукта не изменилось (5 производителей в 2015г.)	▼ на 16%*
Левифлоксацин	таблетки 500 мг	Количество производителей готового продукта не изменилось (5 производителей в 2015г.)	▼ на 25%*

* Причины снижения цен на левифлоксацин неизвестны, однако возможно, что оно было вызвано повышением спроса на препарат, как в качестве противотуберкулезного, так и по другим показаниям.

ДОСТУП К ЛИНЕЗОЛИДУ В ЮАР

Результаты нескольких исследований указывают на то, что включение линезолида в лечение ШЛУ ТБ, в том числе сочетанного с ВИЧ-инфекцией, помогает ускорить показатели конверсии по посеву и результаты лечения^{5,6}. Однако в ЮАР из-за высоких цен, назначаемых дуополией поставщиков, линезолид недоступен многим пациентам с ШЛУ ТБ.

В конце 2014 года по настоянию пациентов, врачей и гражданского общества Совет по контролю за качеством лекарственных средств ЮАР зарегистрировал дженерик линезолида производства компании «Hetero». Продукт «Hetero» продается в ЮАР по договоренности с компанией «Sanofi». Ранее монополию на рынке удерживал линезолид производства компании «Pfizer». Однако такая ограниченная конкуренция не привела к значительному снижению цен.



30-ЛЕТНИЙ СИЯБУЛЕЛА КВАКА, ИЗЛЕЧИВШИЙСЯ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА С ШЛУ, БЫЛ ОДНИМ ИЗ ПЕРВЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ УСИЛЕННЫЙ РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ С СОДЕРЖАНИЕМ ЛИНЕЗОЛИДА ЧЕРЕЗ ПИЛОТНЫЙ ПРОЕКТ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ MSF В ХАЙЕЛИТШЕ, ЮАР

На ноябрь 2015 года цены на таблетку линезолида 600 мг, суточную дозу препарата, в частном секторе рынка составляли примерно 62 доллара (855 рэндов) за продукт производства «Pfizer» и 47 долларов (655 рэндов) за продукт производства «Hetero»⁷. В государственном секторе на продукты двух производителей действуют скидки, однако и с их учетом цены слишком высоки для государственных тендеров. В ЮАР MSF гораздо дешевле импортировать линезолид производства «Hetero» по нашим собственным каналам поставки по цене 7,9 долларов (109 рэндов) за таблетку, чем покупать его по ценам Sanofi и Pfizer, что обходится на 46 и 96 процентов дороже соответственно⁷. ЮАР получает поддержку Глобального фонда по борьбе со СПИД, малярией и туберкулезом, это одна из стран с самым тяжелым бременем туберкулеза, и там высок спрос на линезолид⁸. Службе здравоохранения ЮАР линезолид должен быть доступен по ценам, сравнимым с ценами Глобального механизма обеспечения лекарственными препаратами, то есть 5,35 — 5,48 долларов за таблетку.

Внимание: цены в долларах и рэндах приведены с учетом курса обмена на ноябрь 2015 года.

ЦЕЛЕВЫЕ РАСЦЕНКИ: ВОЗМОЖНОСТИ РЕЗКОГО СНИЖЕНИЯ ЦЕН В БУДУЩЕМ

MSF считает, что полная стоимость курса лечения не должна превышать 500 долларов. Однако стоимость курса лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза остается высокой и варьирует несмотря на тот факт, что цены могли бы быть повсеместно значительно ниже, если бы формировались из затрат на производство и наценки. В рамках недавно проведенного исследования были рассчитаны целевые диапазоны цен на противотуберкулезные препараты второго ряда с учетом примерной стоимости действующих веществ, наполнителей, приготовления лекарственной формы, упаковки и разумной наценки (модель «издержки плюс фиксированная прибыль»). Бал также сделан вывод, что курс лечения по девятимесячному режиму, применявшемуся в исследовании «STREAM», также известному как бангладешский режим (см. Глоссарий), в настоящее время стоит от всего 800 долларов до более чем 1800 долларов, в то время как по модели «издержки плюс фиксированная выгода» его стоимость могла быть гораздо ниже: от 100 до 400 долларов (см. Таблицу 3). Ниже приведены расчетные «целевые» цены на отдельные препараты (клофазимин, линезолид, бедаквилин, деламанид, моксифлоксацин) для одного пациента на месяц, которых можно было бы достичь при сильной конкуренции со стороны дженериков, а также текущие цены, предлагаемые GDF).

Чтобы приблизиться к этим целям, нам необходимы более совершенные прогнозы потребностей в противотуберкулезных препаратах на уровне стран. ВОЗ и GDF могли бы принять на себя ведущую роль в распространении гармонизированного подхода к оказанию экспертной поддержки в разработке прогнозов потребностей на уровне стран среди медицинских организаций, занимающихся лечением туберкулеза, в том числе Глобального фонда и других неправительственных организаций. Снизить цены можно также путем увеличения конкуренции для поставщиков линезолида, производства новых дженериков клофазимина, а также способствуя началу производства дженериков деламанида и бедаквилина. Это возможно, если Патентный фонд ЮНИТЭЙД (Medicines Patent Pool) согласует добровольные лицензии или если страны, стремящиеся стимулировать производство или доступность недорогостоящих дженериков, задействуют положения законодательства о гарантиях для государственного здравоохранения.

В феврале 2016 года компания «Otsuka» и GDF объявили цену курса деламанида: 1700 долларов через GDF для стран, имеющих право на получение финансирования со стороны Глобального фонда³¹. Принимая во внимание, что деламанид — это только один препарат, который необходимо комбинировать с несколькими другими, чтобы составить режим лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, такая цена чрезмерно высока для большинства стран с высоким бременем МЛУ ТБ, при этом не все из них могут рассчитывать даже на эту цену. Помимо цены, регистрация деламанида по-прежнему представляет собой проблему. Пока препарат зарегистрирован всего в нескольких странах, и цена на него слишком высока, странам будет трудно расширить охват лечением лекарственно-устойчивого туберкулезом и обеспечить этим препаратом всех нуждающихся в нем.



ДЖЕЙНЕ 28 ЛЕТ, У НЕЕ ТРОЕ ДЕТЕЙ, ОНА ЛЕЧИТСЯ ОТ ШЛУ ТУБЕРКУЛЕЗА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. ТУБЕРКУЛЕЗ У НЕЕ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВИЛИ В 2008 ГОДУ, С ТЕХ ПОР БЫЛО НЕСКОЛЬКО РЕЦИДИВОВ БОЛЕЗНИ. В ЭТОТ РАЗ В ЕЕ РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ ВХОДИТ БЕДАКВИЛИН, И ВСЕГО ЧЕРЕЗ НЕДЕЛЮ ОНА ПОЧУВСТВОВАЛА УЛУЧШЕНИЕ. ОНА ХОРОШО ПЕРЕНОСИТ ЛЕЧЕНИЕ И НЕ ИСПЫТЫВАЕТ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ.

ТАБЛИЦА 3. ТЕКУЩИЕ И ЦЕЛЕВЫЕ ЦЕНЫ НА ОСНОВНЫЕ РЕЗЕРВНЫЕ ПТП

	Клофазимин	Линезолид	Бедаквилин	Деламанид	Моксифлоксацин
Целевой диапазон цен (на пациента в мес., долл.США)	6,20 — 16,40	4,90 — 12,80	8,80 — 16,40	3,50 — 8,60	3,50 — 9,40
Текущая минимальная цена GDF (на пациента в мес., долл.США)	66	161	150	283,33	13

* Источник: Gotham D et al. Target generic prices for novel treatments for drug-resistant tuberculosis. 15th European AIDS Conference, Barcelona, abstract PS2/4, October 2015.



ОСНОВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ 2-ГО РЯДА: ПРЕПЯТСТВИЯ К ДОСТУПУ

Помимо препятствий, обусловленных высокими ценами, доступ к новым противотуберкулезным средствам и препаратам, применяющимся по новым показаниям, затрудняют некоторые другие факторы. К таким препятствиям относится отсутствие данных клинических исследований, отсутствие регистрации и отсутствие туберкулеза среди показаний к применению.

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛУ ТБ ДОЛГОЖДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Бедаквилин (производитель — Janssen) и деламанид (производитель — Otsuka) были условно одобрены в 2012 и 2014 гг. соответственно на основании данных клинических исследований фазы IIb, тем не менее крайне важно завершить исследования фазы III и опубликовать результаты. Набор в клиническое исследование деламанида завершен, и результаты ожидаются в 2017 году. Ожидается начало набора в клиническое исследование бедаквилаина фазы III, включенное в расширенное исследование STREAM 2, в рамках которого изучается эффективность укороченных режимов лечения.

Кроме того, очень важны результаты долгожданного исследования межлекарственных взаимодействий

(Группа клинических исследований СПИД, исследование №A5343), которое выяснило бы возможные эффекты двух новых препаратов на работу сердца (см. «Удлинение интервала QT» в глоссарии), который планируется с 2014 года, но до сих пор не начался¹¹. Чтобы восполнить недостаток клинических исследований новых препаратов в составе комбинированных режимов, проводимых производителями, ряд НПО, в том числе MSF, и других неправительственных партнерств, занимающихся разработкой продуктов, проводят или планируют испытания новых режимов лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза с использованием бедаквилаина или деламанида¹² (см. «Обзор клинических исследований препаратов и режимов лечения МЛУ ТБ».

ОПЫТ ПРОЕКТОВ MSF

MSF сообщает о положительных результатах лечения пациентов с использованием режимов, содержащих бедаквилин и перепрофилированные препараты, в Армении и Российской Федерации (Чеченской Республике), где мы оказываем поддержку в лечении одних из самых крупных в мире когорт пациентов с ШЛУ ТБ, получающих бедаквилин. В период между апрелем 2013 года и мартом 2015 года шестьдесят пациентов получали бедаквилин от MSF в Армении. В когорте из 38 человек, которые начали лечение до июля 2014 года, у 24 (80%) наблюдалась конверсия мокроты после шести месяцев; в Российской Федерации у 27 из 36 пациентов (75%) после шести месяцев лечения результат посева отрицателен. Сообщалось о серьезных случаях удлинения интервала QT на фоне лечения бедаквилуином у четырех пациентов армянской когорты, серьезных клинических последствий для пациентов не было, все они завершили курс бедаквилаина. Сходные показатели конверсии по посеву наблюдаются в когортах сострадательного использования других организаций во Франции и ЮАР (97 и 77% соответственно)¹³. Согласно дополнительным данным по когорте из ЮАР, наблюдалась аналогичная безопасность и эффективность, даже когда бедаквилин назначался вместе с антиретровирусной терапией (59,3% когорты составляли пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулеза), что служит еще одним знаком, что бедаквилин в ближайшие годы может преобразовать лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза¹⁴.



“ Я не знаю, почему я заболела туберкулезом, люди здесь в горах не болеют им. Я плохо переносила лечение: меня тошнило, рвало, я не могла есть. Я чудом выжила, я думала, что умираю и просила мужа отвезти меня домой умирать. Но через 8 месяцев появились новые лекарства, и доктор Анимеш <врач-фтизиатр MSF> сказал: «Принимай эти лекарства, ты не умрешь». Он хороший доктор. Благодаря им я выздоровела. ”

САПИХАТ, 53 ГОДА, ГОВОРИТ О ТОМ, КАК ПОЛУЧАЕТ ЛЕЧЕНИЕ ШЛУ ТУБЕРКУЛЕЗА, В ТОМ ЧИСЛЕ БЕДАКВИЛИН. ОНА ЖИВЕТ С МУЖЕМ-УЧИТЕЛЕМ И ТРЕМЯ ДЕТЬМИ В ОТДАЛЕННОМ СЕЛЕ ЧЕЧЕНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ. САПИХАТ ПЕРЕНЕСЛА НЕСКОЛЬКО ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ И ОПЕРАЦИЮ НА ЛЕГКИХ. СЕЙЧАС ОНА ПРОХОДИТ ЛЕЧЕНИЕ АМБУЛАТОРНО.

МЕДЛЕННОЕ РАСШИРЕНИЕ МАСШТАБОВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

На январь 2016 года вне рамок клинических исследований приблизительно 700 пациентов получили бедаквилин для сострадательного использования и около 2300 — в составе стандартного лечения. Деламамид вне рамок клинических исследований получили только приблизительно 180 пациентов¹⁵.

Важно, чтобы новые препараты были включены в стандартные методики лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, которые применяются противотуберкулезными программами. ВОЗ выпустила ясные рекомендации по внедрению бедаквилина и деламанида в стандартное лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. Чтобы воплотить это в реальность, необходимо решить несколько важных задач. Во-первых, препараты должны быть зарегистрированы в стране, а до момента регистрации должно быть обеспечено облегчение импортных пошлин. Во-вторых, методики лечения должны быть обновлены и приведены в соответствие с рекомендациями ВОЗ. В-третьих, должен быть введен фармаконадзор. И наконец, препараты, необходимые для составления режимов с новыми препаратами, должны быть в наличии по доступным ценам. Эти барьеры преодолемы, и ряд стран уже делают успехи в обеспечении для пациентов возможности получать новые препараты, особенно бедаквилин.

ЮАР обязалась принимать на лечение с использованием бедаквилина 3000 пациентов в год¹⁶, однако в 2015 году этот целевой показатель не был достигнут: на ноябрь на лечение

было принято только 1009 пациентов. Отчасти это объясняется медленным переходом от программы сострадательного использования, которая закончилась в декабре 2014 года, к плановому применению препарата и началу закупки провинциями. Бесплатный бедаквилин кончился раньше, чем провинции смогли как следует спланировать расходы на него и учесть их в годовом бюджете¹⁷, в итоге препарат стали назначать новым пациентам на несколько месяцев позже. По мере того, как все больше лечебных учреждений в ЮАР накапливают опыт использования бедаквилина, этот целевой показатель должен стать достижим в 2016 году, а в будущем можно ставить и более амбициозные цели.

Условное или полное разрешение бедаквилина к продаже было выдано государственными регуляторными органами в сфере здравоохранения в 7 из 27 стран с высоким бременем МЛУ туберкулеза, еще в девяти странах заявки на регистрацию рассматриваются. Что касается деламанида, Otsuka получила условное или полное разрешение на продажу препарата в Японии, Республике Корея и в Европе через Европейское медицинское агентство, однако деламамид не зарегистрирован ни в одной стране с высоким бременем, в том числе ни одной из четырех стран с высоким бременем МЛУ туберкулеза, где Otsuka испытывала препарат. На сегодняшний день ни в одной стране не удалось наладить плановое использование деламанида противотуберкулезной службой ввиду отсутствия регистрации и системы поставок препарата.

ПРОГРАММЫ БЕЗВОЗМЕЗДНОГО ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ БЕДАКВИЛИНА И ДЕЛАМАНИДА

Janssen и Otsuka объявили о программах безвозмездного предоставления своих препаратов бедаквилина и деламанида. В декабре 2014 года USAID и Janssen Therapeutics объявили о программе безвозмездного предоставления бедаквилина, официальное соглашение было подписано в марте 2015 года. В условиях соглашения указано, что на протяжении четырех лет будет безвозмездно передано 30 000 курсов бедаквилина в более ста стран-грантополучателей Глобального фонда с низким и средним уровнем дохода через Глобальный механизм обеспечения лекарственными средствами (Партнерство «Остановить туберкулез»)¹⁸. В октябре 2015 года USAID объявила, что Грузия станет первым получателем бедаквилина по этой программе¹⁹.

Однако не все страны могут рассчитывать на эти пожертвования. Например, ЮАР не попадает под действие программы, а в отношении стран СНГ существует квота на количество курсов, которые можно безвозмездно направить стране.

В апреле 2015 года Otsuka объявила об инициативе «Ответный бой», в рамках которой деламамид будет бесплатно предоставляться 20 процентам пациентов, у которых диагностирована МЛУ. Несмотря на просьбы сообщить подробности, одиннадцать месяцев спустя в открытом доступе мало информации. Согласно совместному с GDF заявлению в конце февраля 2016 года, пока не известно, каким образом Otsuka будет предоставлять препарат.

MSF отстаивает справедливые условия продажи лекарственных средств и по возможности избегает принимать пожертвования лекарственных препаратов. Однако столкнувшись с отсутствием альтернативных источников деламанида для пациентов наших противотуберкулезных программ, MSF в виде исключения приняла 400 курсов деламанида от Otsuka. MSF придерживается мнения, что программы безвозмездного предоставления не являются решением проблем с доступом и затрудняют стабильный доступ к важнейшим препаратам²¹.

НЕДОСТАТКИ ПРОГРАММ БЕЗВОЗМЕЗДНОГО ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Существует ряд причин, в силу которых пожертвования не могут обеспечить стабильного доступа к продуктам медицинского назначения, что широко признается такими закупщиками лекарственных препаратов как MSF, международными организациями как ВОЗ и в научной литературе. Ниже приводятся основные недостатки жертвования лекарственных препаратов.
- ❖ Нестабильность. Продолжительность пожертвований целиком зависит от выбора жертвователя.
 - ❖ Недостаточный масштаб. Как правило, пожертвования могут покрыть только небольшую долю потребностей страны в лечении.
 - ❖ Ограничения, связанные с показаниями к применению. Показания к применению могут быть слишком узкими, что не дает странам использовать препарат способами, соответствующими целям здравоохранения.
 - ❖ Недостаточное обсуждение пожертвования с получателями. Пожертвования часто не удовлетворяют медицинские потребности страны-получателя.
 - ❖ Недостатки, связанные с отбором стран. Потенциальные получатели могут быть исключены из программ по причинам, не связанным с медицинскими потребностями.
 - ❖ Обременительные требования к получателям. Программы могут налагать дополнительную логистическую и операционную нагрузку на перегруженные службы здравоохранения в виде строгих требований, связанных с фармаконадзором, мониторингом, оценкой.
 - ❖ Задержки во времени. Продолжительные переговоры могут затянуть период ожидания для пациентов.
 - ❖ Издержки, которые несут страны-получатели. Получателям часто приходится нести расходы на сортировку, хранение, распространение и потенциально утилизацию препаратов с истекшим сроком годности, что по иронии делает якобы бесплатные препараты довольно дорогими.
 - ❖ Отрицательное влияние на конкуренцию на фармацевтическом рынке. Пожертвования могут мешать образованию рынка конкурентных дженериков, поскольку производители дженериков могут воздержаться от выхода на рынок страны-получателя.
 - ❖ Временное «решение». Пожертвования могут временно сократить общественное давление в связи с лежащими в основе проблемами с доступностью препаратов, что осложняет расширение доступа к препаратам в будущем. Кроме того, пожертвования, как правило, ограничены во времени, поэтому не могут по существу надолго решить проблему.
 - ❖ Возможность нерационального использования. Безвозмездно предоставленные менее эффективные препараты могут использоваться вместо более эффективных препаратов.
 - ❖ Манипулирование рынком. Получатели пожертвований могут быть вынуждены под давлением закупать препараты у доноров после прекращения пожертвований.
 - ❖ Подавление инициативы для биомедицинских исследований. У других производителей может пропасть инициатива на начало разработок усовершенствованных препаратов в связи с отсутствием полноценного конкурентного рынка.

ПЕРЕПРОФИЛИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

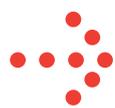
Препараты 5-ой группы (клофазимин, линезолид, имипенем + циластатин перспективны как препараты для лечения устойчивых форм, однако до сих пор не показаны для лечения туберкулеза, а также недостает убедительных подтверждений их эффективности, что вызывает проблемы с их регистрацией, закупкой, импортом и распространением этих препаратов для использования, не предусмотренного инструкцией¹³.

ПРЕПАРАТЫ, ПОКАЗАННЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЛУ ТБ, В СПИСКЕ ОСНОВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ВОЗ

В апреле 2015 года ВОЗ выпустила 19-ое издание примерного перечня основных лекарственных средств. Впервые в этот список вошли бедаквилин, деламанид и линезолид как противотуберкулезные препараты, что должно подтолкнуть службы здравоохранения к обновлению государственных перечней основных лекарственных препаратов¹³. Подробный обзор литературы позволил экспертам найти основания для включения линезолида в перечень препаратов, показанных для лечения туберкулеза несмотря на то, что официально линезолид не показан к применению в качестве противотуберкулезного препарата. Хотя клофазимин до сих пор не входит в перечень основных лекарственных средств в качестве противотуберкулезного препарата, однако он включен в запрос выражения заинтересованности со стороны производителей АФИ и препаратов, в предквалификации которых выражает заинтересованность ВОЗ, в качестве противотуберкулезного препарата 2-го ряда²². Это должно восприниматься производителями дженериков как стимул к выпуску клофазимина и получению предквалификации ВОЗ или получения регистрации в строгих регуляторных органах, как того требует Глобальный фонд.

ТРУДНОСТИ, СВЯЗАННЫЕ С ПОКАЗАНИЯМИ И РЕГИСТРАЦИЕЙ

Еще одна крупная проблема для доступности лекарственных средств — перепрофилированные препараты зарегистрированы в очень ограниченном круге стран. Например, линезолид может быть зарегистрирован в некоторых странах как препарат для лечения резистентных штаммов грамположительных микроорганизмов, но не может быть зарегистрирован в качестве противотуберкулезного препарата ввиду отсутствия официального показания. Клофазимин не зарегистрирован нигде в качестве противотуберкулезного препарата²³, хотя, возможно, к 2020 году будет зарегистрирован в США после того, как Управление по надзору за качеством продовольственных продуктов и лекарственных средств (FDA) провело обзор заявок на регистрацию орфанных препаратов и некоторых клинических исследований компании «Novartis». Если препарат 5-ой группы не зарегистрирован в качестве противотуберкулезного, службы здравоохранения могут быть против включения его в клинические рекомендации по лечению туберкулеза, и могут даже столкнуться с затруднениями в их закупке для использования в лечении туберкулеза. Линезолид и клофазимин должны быть как можно скорее зарегистрированы в качестве противотуберкулезных, особенно в странах с высоким бременем МЛУ туберкулеза. Тем временем страны должны рассмотреть возможность облегчения импортных пошлин на ввоз этих препаратов, которые все еще не зарегистрированы как только производители получат предквалификацию ВОЗ или регистрацию у строгого регуляторного органа.



ПУТЬ К УЛУЧШЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ И НОВЫМ РЕЖИМАМ

Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза на пороге перемен, несколько исследований новых лекарственных препаратов запланированы или уже проходят (см. «Исследования препаратов для лечения МЛУ ТБ»). ВОЗ должна воспользоваться возможностью и продолжать совершенствовать режимы, сузив выбор рекомендуемых вариантов лечения, отказавшись от использования препаратов с тяжелыми побочными эффектами (например, ПАСК, этионамид и циклосерин) и инъекционных препаратов, а также активно работать с производителями, чтобы обеспечить достаточные поставки клофазимина, линезолида и других перспективных препаратов.

Из препаратов групп 2—5 можно составить множество режимов лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза. Необходим несколько индивидуальный подход к выбору препаратов,

чтобы пациент получал наиболее подходящий для его профиля чувствительности режим, однако слишком большое разнообразие приводит к фрагментации уже и так узкого рынка⁴.

Например, у 4-ой группе относятся два препарата одного класса (тиоамиды) — протинамид и этионамид, при этом очень мало данных, на основании которых можно было бы сделать выбор в пользу одного или другого. То же самое относится к препаратам 4-ой группы циклосерину и теризидону, которые также принадлежат к одному классу антибиотиков. Оба препарата ВОЗ рекомендует в своем руководстве, оговаривая, однако, что данных об эффективности теризидона и его использовании в противотуберкулезных программах мало по сравнению с циклосерином.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЛУ ТБ

В настоящее время запланированы или уже проводятся несколько клинических исследований по оценке комбинаций перепрофилированных и новых противотуберкулезных препаратов¹².

- Исследование «STREAM I». Это рандомизированное клиническое исследование девятимесячного режима лечения МЛУ туберкулеза, состоящего из имеющихся противотуберкулезных препаратов, финансируется USAID, спонсируется Союзом по борьбе с туберкулезом и заболеваниями легких и проводится Советом Великобритании по медицинским исследованиям. Исследуемый режим состоит из этамбутола, пиразинамида, моксифлоксацина и клофазимина на протяжении всего курса, а также канамицина, протинамида и изониазида в высоких дозах в течение первых четырех месяцев. Участники рандомизируются в две группы, пациенты первой группы получают режим STREAM 1, а второй группы — оптимизированный основной режим лечения МЛУ ТБ. В исследовании участвуют также пациенты с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Исследование проводится в Эфиопии, Монголии, Вьетнаме и ЮАР²⁵, и результаты могут появиться к 2018 году.
- Исследование «STREAM II». В этом исследовании фазы III шестимесячный и девятимесячный режимы, содержащие бедаквилин, сравниваются с режимом, рекомендованным ВОЗ, и режимом STREAM I. В шестимесячном режиме бедаквилин добавлен к режиму STREAM I, а в девятимесячном канамицин заменен бедаквилином, таким образом режим лечения МЛУ ТБ целиком состоит из пероральных препаратов. Набор пациентов планируется начать в марте 2016 года.
- Исследование «Next». В это открытое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы III в настоящее время набираются участники в ЮАР. Цель исследования — оценить новый режим лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Исследуется шести — девятимесячные режимы, состоящие из бедаквилина, линезолида, левофлоксацина, пиразинамида и этионамида или изониазида в высоких дозах.
- Исследование «NiX TB». Открытое исследование фазы III, в рамках которого изучается безопасность и эффективность бедаквилина в сочетании только с новыми препаратами (претоманид и линезолид) в лечении туберкулеза с ШЛУ или туберкулеза с МЛУ при непереносимости препаратов или отсутствием положительной динамики, в том числе у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В исследование набираются участники в ЮАР.
- Исследование «GATB NC-005». Открытое частично рандомизированное исследование эффективности, безопасности и переносимости восьминедельного курса бедаквилина, претоманида и пиразинамида в лечении впервые диагностированного лекарственно-чувствительного туберкулеза у взрослых или бедаквилина, моксифлоксацина, претоманида и пиразинамида в лечении туберкулеза с МЛУ. Исследование проводится в ЮАР, Танзании и Уганде, набор участников завершен²⁶.
- Исследование «STAND». Исследование фазы III, изучается эффективность, безопасность и переносимость шестимесячного курса лечения, состоящего из моксифлоксацина, претоманида и пиразинамида. В исследовании участвуют пациенты с МЛУ туберкулезом, а также есть группа лекарственно-чувствительного туберкулеза, в которой назначается тот же режим на более короткий срок. В настоящее время набор участников приостановлен²⁷.
- Исследование «TB-PRACTECAL». MSF спонсирует это исследование фазы II — III, в рамках которого будет оцениваться безопасность и эффективность укороченных режимов лечения, содержащих бедаквилин и претоманид в сочетании с существующими и перепрофилированными противотуберкулезными препаратами. Исследование проводится в сотрудничестве с Лондонской школой гигиены и тропической медицины, а также другими ведущими исследовательскими организациями. В исследовании будут участвовать взрослые пациенты с МЛУ туберкулезом, первые пациенты будут набираться весной 2016 года, начиная с Узбекистана²⁸.
- Исследование «endTB». Проводится MSF, «Партнерами во имя здоровья» и организацией «Интерактивные исследования и разработки» в рамках проекта «endTB». Изучаются пять экспериментальных режимов, содержащих бедаквилин и (или) деламанид. В исследование будут набраны 750 участников в пяти странах²⁹.

д. Такая фрагментация может усугубляться дублированными препаратами. В таких случаях, если из сравнимых по эффективности препаратов рекомендовать только один, это может положительно сказаться на рынке и консолидировать, что способствует снижению цены за счет эффекта масштаба.

ПРОЕКТ «ТРИ П»

Сегодня, наконец, относительно активно ведутся разработки новых противотуберкулезных препаратов, и по нескольким из них наблюдаются многообещающие результаты. Тем не менее, перспективы выпуска новых противотуберкулезных препаратов нестабильны. Проблемы в разработке препаратов и режимов для лечения туберкулеза не решаются во многом из-за того, каким способом финансируются и стимулируются лекарственные разработки.

Когда двигателем инноваций становятся выгоды, которые обещает монополия, это мешает обмену информацией, способствует неэффективному дублированию, а в итоге мы получаем дорогие единичные препараты. В сфере туберкулеза это означает, что разработки на ранних стадиях идут вяло, фармацевтические компании воздерживаются от разработок противотуберкулезных препаратов, потому что ошибочно считают, что спрос отсутствует. Именно поэтому MSF и партнеры предлагают проект «Три П» (побуждающее финансирование, поощряющее финансирование, патентный пул), цель которого — ускоренные разработки и доступность новых режимов лечения туберкулеза³⁰. В проекте «Три П» используется метод лекарственных

разработок, основанный на открытости и сотрудничестве, а также новые подходы к финансированию и координации НИОКР, основные характеристики которых — это, во-первых, побуждающее финансирование исследований и разработок для их начала (гранты). Во-вторых, проектом предусмотрено поощряющее финансирование по достижении определенных целей как стимул для исследований и разработок (призы). И в-третьих, собирается патентный пул из данных и прав интеллектуальной собственности для обеспечения открытости и сотрудничества в разработках и справедливого лицензирования для создания конкурентного производства конечного продукта. Новая модель побуждения и получения прибыли от лекарственных разработок принесет большую пользу общественному здравоохранению за счет эффективности и доступности новых препаратов, которые могут использоваться в комбинированных режимах без губительных промедлений.

Узнать больше о проекте «Три П» можно на сайте: www.msfacecess.org/3P

“Мне сказали, что если я буду придерживаться режима лечения, я выздоровею. Поэтому я старался все соблюдать, я принимал лекарства, мне ставили капельницы. Я строго придерживался режима лечения. Но лекарства давали побочные эффекты, у меня все кости ныли из-за этих таблеток, началась аллергия.”

МОВСАР, 49 ЛЕТ, ИЗ НОВЫХ АТАГОВ (ЧЕЧЕНСКАЯ РЕСПУБЛИКА, РФ), РАССКАЗЫВАЕТ О ТЯЖЕЛОМ ЛЕЧЕНИИ МЛУ ТУБЕРКУЛЕЗА. В 2010 ГОДУ У НЕГО ДИАГНОСТИРОВАЛИ ТУБЕРКУЛЕЗ, В 2011 ГОДУ — ТУБЕРКУЛЕЗ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ, А В ИЮЛЕ 2014 ГОДА — ШИРОКУЮ ЛЕКАРСТВЕННУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ. ОН БЫЛ ОДНИМ ИЗ ПЕРВЫХ ПАЦИЕНТОВ, НАЧАВШИХ ПРИНИМАТЬ БЕДАКВИЛИН. НЕСМОТЯ НА ДИАБЕТ, МОВСАР ХОРОШО ПЕРЕНОСИТ ЛЕЧЕНИЕ, ЕГО СОСТОЯНИЕ ЗНАЧИТЕЛЬНО УЛУЧШИЛОСЬ.

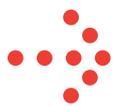


© Lana Abramova

ТАБЛИЦА 4. ДОСТУПНОСТЬ ОСНОВНЫХ ПРЕПАРАТОВ 2-ГО РЯДА

	Бедаквилин	Деламанид
Перечень основных ЛС ВОЗ	Включен как препарат для лечения ЛУ ТБ	Включен как препарат для лечения ЛУ ТБ
Регистрация	<ul style="list-style-type: none"> • Условное одобрение • Не показан для лечения туберкулеза с предШЛУ/ШЛУ • Зарегистрирован в 9, в процессе регистрации еще в 9 из 27 стран с высоким бременем туберкулеза 	<ul style="list-style-type: none"> • Условное одобрение • Показания шире, чем у бедаквилина (включают МЛУ ТБ с повышенным риском неэффективного курса) • Зарегистрирован в Японии, Европе, Республике Корея
Показания	ЛУ ТБ	ЛУ ТБ
Минимальная цена в мире	150 долл. на пациента в месяц	283,33 долл. на пациента в месяц
Доступность	<ul style="list-style-type: none"> • С апреля 2015 года действует 4-летняя программа безвозмездного предоставления 30 000 курсов бедаквилина странам-получателям грантов Глобального фонда. Квота для стран СНГ • Доступен в России и отдельных странах СНГ через «Фармстандарт» (в Узбекистан на февраль 2016 препарат поставляется по цене 1351 за курс) • Права интеллектуальной собственности препятствуют конкуренции со стороны дженериков и разработке комбинированных препаратов до 2029 года • Непонятно, будет ли Janssen вступать в двусторонние или организованные Патентным фондом ЮНИТЭЙД переговоры о добровольном лицензировании 	<ul style="list-style-type: none"> • В апреле 2015 было объявлено о международной донорской программе (FightBack), в рамках которой к 2020 году деламанидом будут обеспечены 20% всех больных туберкулезом с МЛУ. Детали пока неизвестны. • Доступен всем грантополучателям Глобального фонда по одной общей стране. • Патенты на соединение и вторичные патенты будут препятствовать конкуренции со стороны дженериков и разработке комбинированных ПТП до 2031 года • Переговоры с производителями дженериков по поводу возможности добровольного лицензирования идут медленно
Рекомендации	<ul style="list-style-type: none"> • Спланировать быстрый переход от пожертвований к продаже по стабильным доступным ценам, особенно для стран со средним уровнем дохода • Введение льготной единой цены для всех стран с низким и средним уровнем дохода • Ограничение интеллектуальной собственности с помощью соглашения ТРИПС или добровольного лицензирования через ПФ ЮНИТЭЙД. • В странах с высоким бременем туберкулеза регистрация должна иметь первостепенное значение для Janssen. • Быстрое начало исследований сочетания бедаквилина с другими препаратами и в укороченных режимах • Быстрое начало исследований фазы III и применения в лечении детей 	<ul style="list-style-type: none"> • Otsuka должна прояснить планы безвозмездного предоставления в рамках инициативы «FightBack» • Otsuka должна обнародовать планы по предоставлению деламанида в странах, не получающих гранты ГФ (например, Россия), а также находящихся в переходном периоде после прекращения грантов (например, Грузия) • Ограничение интеллектуальной собственности с помощью соглашения ТРИПС или добровольного лицензирования через Патентный фонд ЮНИТЭЙД • Otsuka должна срочно зарегистрировать препарат в странах с высоким бременем туберкулеза и странах, где проходят исследования, а пока деламанид должен быть доступен для сострадательного использования. • Быстрое начало исследований сочетания деламанида с другими препаратами и в укороченных режимах.

	Клофазимин	Линезолид
Перечень основных ЛС ВОЗ	Включен, но как противолепрозный препарат (ВОЗ обсуждает расширение показаний с Novartis с 2008 года)	Включен как препарат для лечения ЛУ ТБ
Регистрация	Не зарегистрирован ни в одной стране как ПТП	Не зарегистрирован ни в одной стране как ПТП
Показания	Показан только для лечения лепры	Не показан для лечения туберкулеза
Минимальная цена в мире	66 долл. (предоставляется в индивидуальном порядке) 100 мг на пациента в месяц	161 долл. на пациента в месяц
Доступность	<ul style="list-style-type: none"> • Единственный производитель клофазимина заверенного качества • В апреле 2014 года FDA США согласилось на пересмотр заявки Novartis на проведение исследования фазы II для регистрации клофазимина как орфанного препарата, регистрация может быть получена к 2020 г. 	<ul style="list-style-type: none"> • Вторичные патенты в некоторых странах будут препятствовать импорту недорогостоящих дженериков до 2021 г., хотя вероятно, что производители дженериков опротестуют или проигнорируют вторичные патенты
Рекомендации	<ul style="list-style-type: none"> • Novartis должен в скором порядке зарегистрировать клофазимин в качестве ПТП (результаты ожидаются в 2020) • Снизить цену, по которой препарат предлагается странам • Передача технологий производства активного вещества для обеспечения стабильного наличия препарата; в первую очередь — создание формы, более подходящей для жаркой влажной среды и адаптации дозировок. • Настоящие и будущие производители дженериков активного вещества и готового препарата должны получить предварительную квалификацию ВОЗ • Включение в список основных ПТП ВОЗ 	<ul style="list-style-type: none"> • Pfizer или Hetero должны в скором порядке зарегистрировать линезолид во всех странах с высоким бременем туберкулеза • Производители Lzd заверенного качества должны предлагать цены, сравнимые с ценами GDF всем странам с • Macleods должен подать заявку на оценку Lzd своего производства программой предквалификации ВОЗ • Странам следует внести Lzd в перечень основных ЛС в качестве ПТП в соответствии с перечнем основных ЛС ВОЗ 2015 г. • Производители должны утвердить новые показания для Lzd на основании обзора литературы, проведенного экспертной группой ВОЗ по основным лекарственным средствам • Новые производители дженериков (с предварительным одобрением FDA США) должны зарегистрировать Lzd в странах с высоким бременем туберкулеза • Гражданское общество и GDF должны бороться за повышение конкуренции и повышения доступности и прозрачности цен • Снизить цену, по которой препарат предлагается странам • Ограничение интеллектуальной собственности с помощью соглашения ТРИПС или добровольного лицензирования через Патентный фонд ЮНИТЭЙД



РЕКОМЕНДУЕМЫЕ МЕРЫ

Появлению более доступного и совершенного лечения этой древней болезни, излечимой, но ежегодно уносящей полтора миллиона жизней, по-прежнему мешают цены на препараты, показания к применению, регистрация, включение в перечни основных ЛС и государственные методики лечения, нехватка данных клинических исследований и недостаток научных исследований и разработок. Страны, доноры, фармпроизводители и медицинские организации должны прилагать усилия к решению этих трудностей и обеспечению достаточного охвата лечением лекарственно-чувствительного и -устойчивого туберкулеза.

ЭНДЕМИЧНЫЕ СТРАНЫ

- ❖ Расширить охват оптимальным лечением лекарственно-чувствительного и -устойчивого туберкулеза, в том числе применение препаратов 5-ой группы согласно рекомендациям ВОЗ.
- ❖ Зарегистрировать ПТП 5-ой группы (линезолид, клофазимин, имипенем + циластатин) и новые препараты бедаквилин и деламанид, а между тем обеспечить облегчение импортных пошлин на эти препараты.
- ❖ Привести государственные методики лечения и перечни основных ЛС в соответствие с последними рекомендациями ВОЗ.
- ❖ Обеспечить надлежащее планирование и финансирование, чтобы все пациенты с лекарственно-устойчивым (МЛУ и ШЛУ) туберкулезом получали лечение резервными препаратами, удовлетворяющими стандартам качества ВОЗ.
- ❖ Ввести необходимые нормы для регулирования программ сострадательного использования новых препаратов или расширенного доступа к ним, пока они не зарегистрированы в стране.
- ❖ Полностью задействовать правила международной охраны интеллектуальной собственности, предусматривающие послабление норм, угрожающих общественному здравоохранению, касающихся фармацевтических препаратов, а также другие имеющиеся меры, чтобы содействовать конкуренции и наличию основных резервных ПТП по доступным ценам.

ГЛОБАЛЬНЫЙ ФОНД ПО БОРЬБЕ СО СПИД, ТУБЕРКУЛЕЗОМ И МАЛЯРИЕЙ

- ❖ Побуждать страны к приведению государственных методик в соответствие с рекомендациями ВОЗ.
- ❖ Позволить странам продолжить закупать противотуберкулезные препараты заверенного качества по минимальным ценам и после того, как они прекращают получать поддержку Глобального фонда.

ГЛОБАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

- ❖ Добиваться появления альтернативных поставщиков клофазимина заверенного качества (2015 — 2016).
- ❖ Способствовать развитию конкуренции среди поставщиков линезолида.
- ❖ Способствовать внедрению наилучших методов прогнозирования потребления лекарственных препаратов для предоставления производителям точных объемов заказов с целью снижения цен на противотуберкулезные препараты.
- ❖ Рассмотреть варианты того, как можно допустить Глобальный фонд к участию в государственных тендерах.

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- ❖ Продолжать сбор данных, необходимых для включения клофазимина в перечень основных лекарственных средств ВОЗ (Q1 2017).
- ❖ Способствовать ускоренной регистрации противотуберкулезных препаратов 5-ой группы (например, с помощью процедуры совместной регистрации препаратов, прошедших предквалификацию ВОЗ, а также препаратов, зарегистрированных строгими регуляторными органами).
- ❖ Предоставить рекомендации по возможности сужения выбора между препаратами 4-ой группы, то есть оставить в рекомендациях только по одному препарату от класса, который представлен двумя препаратами (например, протионамид и этионамид, теризидон и циклосерин).

ДОНОРЫ

- ❖ Оказывать поддержку странам в приведении государственных методик лечения и перечней основных ЛС в соответствие с рекомендациями ВОЗ.
- ❖ Обеспечить соответствие препаратов, поставляемых на донорские средства, стандартам качества ВОЗ.

ФАРМПРОИЗВОДИТЕЛИ

- ❖ Подать заявки на регистрацию ПТП 5-ой группы (линезолид, клофазимин, имипенем + циластатин) и новых препаратов бедаквилина и деламанида в странах с высоким бременем.
- ❖ Pfizer и Sanofi должны незамедлительно предложить более доступные цены на линезолид в ЮАР.
- ❖ Международный альянс по борьбе с туберкулезом (TB Alliance) должен разработать программу сострадательного использования претоманида.
- ❖ Предлагать доступные, стабильные цены на препараты, не привязанные к уровню дохода стран, а также, при необходимости, вступать в переговоры с Патентным фондом ЮНИТАЙД по вопросам выдачи неэксклюзивных широких добровольных лицензий. Несовершенные программы безвозмездного предоставления лекарственных препаратов не решат проблему с их доступностью.
- ❖ Больше рекомендаций по конкретным препаратам приводится в таблице 4.

ГРАЖДАНСКОЕ ОБЩЕСТВО

- ❖ Обеспечить закупку противотуберкулезных препаратов заверенного качества для противотуберкулезных служб.
- ❖ Добиваться от правительств обновления государственных методик, в частности, приведения методик лечения и перечней основных ЛС в соответствие с рекомендациями ВОЗ.

ВСЕ ВЫШЕПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ

- ❖ Поддерживать проект «Три П» — альтернативную модель лекарственных разработок, которая способствует созданию более эффективных, действенных и доступных режимов лечения.

В настоящем докладе рассматриваются источники противотуберкулезных препаратов и цены на них. Включены следующие препараты, согласно классификации ВОЗ: инъекционные препараты (группа 2), фторхинолоны (группа 3), пероральные бактериостатические препараты (группа 4) и препараты неясной эффективности (группа 5), а также новые препараты, предварительные рекомендации по использованию которых недавно выпустила ВОЗ (бедаквилин и деламамид).

СБОР ДАННЫХ

Были отправлены анкеты производителям препаратов, входящих в список противотуберкулезных препаратов Глобального фонда¹, которые выпускают по крайней мере один продукт, входящий в список препаратов, прошедших предквалификацию ВОЗ или одобренных строгим регуляторным органом, либо получившим временное одобрение экспертной комиссии Глобального фонда. Данные собирались до сентября 2015 года.

ИНФОРМАЦИЯ О ЦЕНАХ

В учете указываются цены, которые согласились предоставить производители. Bayer, Glenmark, Ipsa отказались предоставлять информацию о ценах для доклада. У Hisun, Lupin, Meiji, Microlabs, Mylan, Novartis, Panpharma, Reimser-Fatol, Otsuka и Teva не было информации о ценах, или они не были согласны на обнародование цен. От Medochemie не было получено ответа. С Biosom не удалось установить контакт.

Все цены указаны в долларах США и округлены до тысячных. Приводятся цены минимальных единиц (таблетка, капсула, ампула). В случаях, когда различались цены на одну лекарственную форму препарата в разных видах упаковки (например, во флаконе и блистере), указывалась меньшая цена. Указаны цены на условиях EXW (см. глоссарий) за исключением цен, предоставленных Arotex (Торонто, Канада), на препараты этого производителя указана цена на условиях CIF.

В настоящем докладе указаны цены, предоставленные производителями. Цены, которые предлагаются закупщиками, могут быть выше за счет надбавок (например, импортных пошлин или наценки) или ниже как результат переговоров или эффективной процедуры закупки.

Цены, предлагаемые Глобальным механизмом по закупке лекарственных средств (GDF) Партнерства «Остановить туберкулез», также указаны на условиях EXW, и соответствуют минимальным и максимальным ценам на препараты, указанным на сайте Глобального фонда². Обратите внимание, что цены в каталоге GDF могут изменяться в течение года, если, например, истекает срок действия долгосрочного договора с поставщиком. Кроме того, в этом году указываются диапазоны цен на препараты, а не конкретные цифры по поставщикам.

ИНФОРМАЦИЯ О КАЧЕСТВЕ

Продукты, прошедшие предквалификацию ВОЗ или одобренные строгим регуляторным органом, указаны

в таблице с пометкой «Одобрено». Продукты, проходящие проверку на предмет предквалификации ВОЗ или получения одобрения строгим регуляторным органом, а также препараты, проверенные и включенные в список Глобального фонда экспертной комиссией, указаны в таблице с пометкой «Проходит оценку». Продукты, заявки на предквалификацию которых или на одобрение строгим регуляторным органом еще не поданы, не указывались. Заявки на предквалификацию конфиденциальны, и информация о досье, поданных на рассмотрение, указана с разрешения компаний. Поскольку список препаратов, прошедших предквалификацию ВОЗ, регулярно обновляется, актуальную информацию всегда следует проверять в списке³.

Глобальный механизм по обеспечению лекарственных средств закупает продукты, соответствующие его правилам обеспечения качества⁴. Кроме того, для закупки GDF подходят все продукты, включенные в список предквалифицированных препаратов ВОЗ, одобренные строгими регуляторными органами или совместной экспертной комиссией GDF и Глобального фонда.

Экспертная комиссия — независимая экспертная организация, цель которой — оценка потенциальных рисков для качества, связанных с использованием препаратов, не прошедших предквалификацию ВОЗ и не одобренных строгим регуляторным органом, а также консультирование Глобального фонда и Глобального механизма на предмет допустимости закупки таких продуктов в течение ограниченного времени. Список противотуберкулезных препаратов, прошедших оценку экспертной комиссии, можно найти на сайте Глобального фонда⁵.

Настоящий доклад был отправлен в печать незадолго до того, как Глобальный механизм обеспечения лекарственными средствами должен был обновить цены на препараты для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза. Новые расценки указаны в Приложении 4. Самую свежую информацию о ценах Глобального механизма на препараты для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза можно найти на сайте www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp

- <http://www.theglobalfund.org/en/procurement/quality/pharmaceutical/>
- http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp
- <http://apps.who.int/prequal/>
- http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/quality_sourcing_process.asp
- http://www.theglobalfund.org/en/procurement/quality/pharmaceutical/#A_B



АМИКАЦИН (Am)

ГРУППА 2

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- Фармакологическая группа: аминогликозиды.
- Код АТХ: J01GB0636.
- Согласно Руководству ВОЗ относится ко 2-ой группе (инъекционные)³⁷.
- Включен в 19-ое издание примерного перечня основных лекарственных средств ВОЗ²³ и 5-ое издание перечня ВОЗ основных лекарственных средств для детей³⁸.
- Формы выпуска: раствор для инъекций – 500 мг/2 мл, 100 мг/2 мл; порошок для приготовления раствора для инъекций – 100 мг, 500 мг, 1 г.
- Впервые одобрен FDA: дата подачи первой заявки на регистрацию нового ЛС отсутствует в публичном доступе на сайте FDA. Первая заявка на сокращенную процедуру регистрации была одобрена 22 января 1981 г.³⁹
- Показания, для использования по которым препарат одобрен в США. Амикацин показан для использования коротким курсом в лечении серьезных инфекций, вызванных чувствительными штаммами грамотрицательных бактерий: бактериального сепсиса, в том числе сепсиса новорожденных, серьезных инфекций дыхательных путей, костей и суставов, центральной нервной системы (в том числе менингита), кожи и мягких тканей; внутриабдоминальных инфекций (в том числе перитонита); инфицированных ожогов и послеоперационных инфекций (в том числе после сосудистой хирургии)⁴⁰.

РАСЦЕНКИ (В ДОЛЛ. США) И ДАННЫЕ О КАЧЕСТВЕ

Цена наименьшей единицы (то есть таблетки, капсулы или ампулы)

	Cadila	Cipla	Pharmatex	Vianex	Цена закупок через GDF
Качество	Проходит предквалификацию ВОЗ	Прошел	Одобен CPO	Одобен CPO	Правила обеспечения качества GDF
Раствор для инъекций 500 мг/2 мл	0,980	1,600	0,678	2,500	0,678 — 0,805

ДОСТУПНОСТЬ

С клинической точки зрения нет большой разницы между канамицином и амикацином. Поскольку они вызывают сходные побочные эффекты и кросс-резистентность к ним высока, при выборе между этими препаратами противотуберкулезным службам следует руководствоваться такими факторами как цена, доступность, адаптируемость лекарственных форм.

При наличии противопоказаний для использования аминогликозидов или плохой переносимости следует использовать капреомицин, который также может быть эффективен при устойчивости к канамицину.

КОЛИЧЕСТВО КАЧЕСТВЕННЫХ ИСТОЧНИКОВ

Существует несколько источников амикацина, одобренных строгими регулирующими органами.

В 2011 году впервые прошел предквалификацию ВОЗ дженерик амикацина производства компании «Cipla».

В настоящее время проходят предквалификацию еще три продукта, в том числе порошок в ампулах по 1 г и 500 мг.

ПРИГОДНОСТЬ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ РАЗВИВАЮЩИХСЯ СТРАН

Амикацин, как другие аминогликозиды и капреомицин, не может назначаться перорально, и обычно назначается внутримышечно, но может вводиться и внутривенно.

Это создает нагрузку не только для пациента, но и для самой противотуберкулезной программы, поскольку для назначения препарата требуется квалифицированный персонал.

Амикацин выпускается как в форме порошка, так и готового раствора. Последний легче приспособить в условиях ограниченности ресурсов, поскольку не требуется разведение.

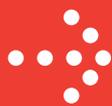
ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ

Амикацин разрешен для использования в лечении новорожденных и детей.

Существует более низкая дозировка (100 мг/2 мл), благодаря которой можно более точно готовить детские дозировки. Эту лекарственную форму не выпускает ни один из производителей, опрошенных при подготовке настоящей публикации. Она выпускается по крайней мере одним производителем, получившим одобрение строгого регулирующего органа (Bristol-Myers Squibb), однако она не доступна через GDF.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Исследования взаимодействия с антиретровирусными препаратами не проводились, однако судя по фармакокинетике потенциал взаимодействия низок. Тем не менее, существует риск потенциальной аддитивности побочных эффектов, особенно при совместном применении с антиретровирусными препаратами, вызывающими побочные эффекты со стороны почек, например, тенофовиром. Необходимо больше исследований, чтобы подтвердить существование такого риска.



КАНАМИЦИН (Km)

ГРУППА 2

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- Фармакологическая группа: аминогликозиды.
- Код АТХ: J01GB04.³⁶
- Согласно Руководству ВОЗ относится ко 2-ой группе (инъекционные)³⁷.
- Включен в 19-ое издание примерного перечня основных лекарственных средств ВОЗ²³ и 5-ое издание перечня ВОЗ основных лекарственных средств для детей³⁸.
- Лекарственные формы: раствор для приготовления инъекций 1 г/4 мл, порошок для приготовления раствора для инъекций 1 г (ампулы).
- Впервые одобрен FDA: дата подачи первой заявки на регистрацию нового ЛС отсутствует в публичном доступе на сайте FDA. Первая заявка на сокращенную процедуру регистрации была одобрена 13 февраля 1973 г. Единственный зарегистрированный на настоящее время в США продукт был одобрен 17 ноября 2002 г.
- Показания, для использования по которым препарат одобрен в США. Канамицин показан для использования коротким курсом в лечении серьезных инфекций, вызванных чувствительными штаммами микроорганизмов⁴¹.

РАСЦЕНКИ (В ДОЛЛ. США) И ДАННЫЕ О КАЧЕСТВЕ

Цена наименьшей единицы (то есть таблетки, капсулы или ампулы)

	Macleods	Meiji	Panpharma	Цена закупок через GDF
Качество	Проходит предквалификацию ВОЗ	Одобен СРО	Одобен СРО	Правила обеспечения качества GDF
Порошок 1 г	1,000	xx	Производитель не согласился на публикацию цен	1,000 — 1,721
Раствор 1 г/4 мл	xx	Производитель не согласился на публикацию цен	xx	2,560

ДОСТУПНОСТЬ

С клинической точки зрения нет большой разницы между канамицином и амикацином. Поскольку они вызывают сходные побочные эффекты и кросс-резистентность к ним высока, при выборе между этими препаратами противотуберкулезным службам следует руководствоваться такими факторами как цена, доступность, адаптируемость лекарственных форм.

При наличии противопоказаний для использования аминогликозидов или плохой переносимости следует использовать капреомицин, который также может быть эффективен при устойчивости к канамицину.

КАЧЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ

Раньше в США были зарегистрированы лекарственные формы канамицина нескольких производителей. Однако после того, как компания «Fresenius Kabi» прекратила производство, осталось только два источника канамицина, одобренные строгими регулирующими органами: компания «Meiji» (Япония) и «Panpharma» (Латвии и Литве). Panpharma не согласилась на публикацию цен. Meiji уточнила, что все поставки ведутся через GDF.

Ни один из источников канамицина не прошел предквалификацию, хотя один производитель (Macleods) сообщил, что компания подала досье для получения предквалификации ВОЗ на канамицин в ампулах по 1 г и 500 мг, и в настоящее время эти лекарственные формы проходят прорверку. На сентябрь 2015 г. была известна цена только на канамицин 1 г в ампулах производства Macleods. Еще два производителя канамицина 1 г в ампулах и три производителя канамицина 500 мг в ампулах проходят предквалификацию ВОЗ³³.

По-прежнему нет гарантии отсутствия перебоев в поставках канамицина, поскольку препарат доступен для закупки на цели противотуберкулезных программ у двух производителей (Panpharma и Meiji), и у обоих случались ограничения производства. Panpharma разрешила проблемы с производством действующего вещества, которые привели к перебоям в поставках для нескольких государственных противотуберкулезных программ в 2010 году, хотя производство возобновилось только к концу 2011 года. В качестве альтернативного источника в 2010 году GDF выбрал компанию Meiji, однако производственные мощности компании ограничены, и она не может обеспечить достаточное количество канамицина, чтобы покрыть мировые потребности. В 2015 году снова возникли проблемы с производством действующего вещества, которые привели к перебоям в поставках и повышению цены готового продукта на 21 процент.

Канамицин производится в Китае, Индии, странах бывшего Советского Союза и других странах, однако соответствие продуктов стандартам качества ВОЗ неизвестно.

ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО

Трудности в производстве действующего вещества препятствуют увеличению количества поставщиков готового продукта заверенного качества.

Действующее вещество канамицин производится путем специального процедуры ферментации. В мире мало фармпроизводителей, располагающих возможностями производства действующего вещества заверенного качества путем ферментации, к тому же производство осложняется тем, что действующее вещество должно быть стерильным. Проверка качества действующего вещества – ключевой фактор, и производители часто отказываются от подачи заявки по готовому продукту на предквалификацию ВОЗ или одобрение строгого регулирующего органа, чтобы избежать ее.

ПРИГОДНОСТЬ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ РАЗВИВАЮЩИХСЯ СТРАН

Канамицин, как другие аминогликозиды и капреомицин, не может назначаться перорально, и обычно назначается внутримышечно, но может вводиться и внутривенно. Это создает нагрузку не только для пациента, но и для самой противотуберкулезной программы, поскольку для назначения препарата требуется квалифицированный персонал.

Канамицин выпускается как в форме порошка, так и готового раствора. Последний легче приспособить в условиях ограниченности ресурсов, поскольку не требуется разведение.

ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ

Безопасность и эффективность канамицина в лечении детей не установлена.

Дозировки опубликованы в нескольких руководствах^{42, 43}, однако необходимы дополнительные исследования фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности препарата в детской популяции, особенно в лечении детей моложе пяти лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Исследования взаимодействия с антиретровирусными препаратами не проводились, однако судя по фармакокинетике потенциал взаимодействия низок. Тем не менее, существует риск потенциальной аддитивности побочных эффектов, особенно при совместном применении с антиретровирусными препаратами, вызывающими побочные эффекты со стороны почек, например, тенофовиром. Необходимо больше исследований, чтобы подтвердить существование такого риска.



КАПРЕОМИЦИН (Cm)

ГРУППА 2

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- Фармакологическая группа: полипептиды.
- Код АТХ: J04AB30³⁶.
- Согласно Руководству ВОЗ относится ко 2-ой группе (инъекционные)³⁷.
- Включен в 19-ое издание примерного перечня основных лекарственных средств ВОЗ²⁹ и 5-ое издание перечня ВОЗ основных лекарственных средств для детей³⁸.
- Формы выпуска: порошок для приготовления инъекций.
- Впервые одобрен FDA: 2 июня 1971 г.⁴³
- Показания, для использования по которым препарат одобрен в США. Капреомицин используется совместно с другими подходящими противотуберкулезными препаратами; также показан для лечения легочных инфекций, вызванных чувствительными к капреомицину штаммами *M. tuberculosis* в случаях, когда основные препараты (изониазид, рифампицин, этамбутол, аминосалициловая кислота и стрептомицин) неэффективны или не могут использоваться ввиду токсического воздействия или устойчивости возбудителя⁴³.

РАСЦЕНКИ (В ДОЛЛ. США) И ДАННЫЕ О КАЧЕСТВЕ

Цена наименьшей единицы (то есть таблетки, капсулы или ампулы)

	Akorn	Aspen	Hisun	Macleods	Vianex	Цена закупок через GDF
Качество	Одобен CPO	Прошел предквалификацию ВОЗ	Одобен CPO	Проходит предквалификацию ВОЗ (одобрен комиссией экспертов до 31.10.2016)	Одобен CPO	Правила обеспечения качества GDF
Порошок 1 г	8,000	8,100	Производитель не согласился на публикацию цен	4,150	6,000	3,800 — 4,700

ДОСТУПНОСТЬ

Уровень кросс-резистентности к капреомицину при резистентности к канамицину и амикацину умеренный, поэтому капреомицин может применяться при резистентности к канамицину и амикацину.

Капреомицин наряду с ПАСК и линезолидом остается одним из трех препаратов, на которые приходится большая доля стоимости режима лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза.

КАЧЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ

После того, как количество источников капреомицина заверенного качества возросло до пяти, поставки улучшились, и с 2013 г. цена снизилась почти на четверть (24%). Еще две компании подали досье ВОЗ на предквалификацию своих продуктов .

ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕН

В течение нескольких лет Eli Lilly субсидировала поставки капреомицина в программы, одобренные Комитетом зеленого света, предоставляя препарат по цене 1,02 долл. за ампулу до определенного объема, после превышения которого цена составляла 4 доллара за ампулу. После того как Eli Lilly прекратила производство и передала технологию другим компаниям (Aspen, Hisun, SIA International), цена на капреомицин значительно выросла.

В настоящее время GDF закупает капреомицин по 3,8 — 4,7 долларов за ампулу. Даже после появления на рынке новых источников препарата заверенного качества цена на капреомицин остается выше, чем льготная цена, предоставлявшаяся Eli Lilly, несмотря на ее сокращение на 24 процента с 2013 года.

ПРИГОДНОСТЬ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ РАЗВИВАЮЩИХСЯ СТРАН

Капреомицин, подобно аминогликозидам канамицину и амикацину, не может назначаться перорально,

и обычно назначается внутримышечно, но может вводиться и внутривенно. Это создает нагрузку не только для пациента, но и для самой противотуберкулезной программы, поскольку для назначения препарата требуется квалифицированный персонал.

ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ

Безопасность и эффективность капреомицина в лечении детей не установлена.

Дозировки опубликованы в нескольких руководствах, однако необходимы дополнительные исследования фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности препарата в детской популяции, особенно в лечении детей моложе пяти лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Исследования взаимодействия с антиретровирусными препаратами не проводились, однако судя по фармакокинетике потенциал взаимодействия низок.

Тем не менее, существует риск потенциальной аддитивности побочных эффектов, особенно при совместном применении с антиретровирусными препаратами, вызывающими побочные эффекты со стороны почек, например, тенофовиром. Необходимо больше данных, чтобы подтвердить существование такого риска.



МОКСИФЛОКСАЦИН (Mfx)

ГРУППА 3

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- Фармакологическая группа: фторхинолоны.
- Код АТХ: J01MA14³⁶.
- Согласно Руководству ВОЗ относится к группе 3 (фторхинолоны)³⁷.
- Указан как альтернатива левофлоксацину в лечении туберкулеза в 19-ом издании примерного перечня основных лекарственных средств ВОЗ²³. Не включен в 5-ое издание перечня ВОЗ основных лекарственных средств для детей³⁸.
- Формы выпуска: таблетки 400 мг.
- Впервые одобрен FDA 12 октября 1999 года⁴⁵.
- Показания, для использования по которым препарат одобрен в США. Изначально моксифлоксацин был одобрен для применения в лечении бактериального синусита и внебольничной пневмонии. В дальнейшем показания были расширены: было включено обострение хронического бронхита, связанное с бактериальной инфекцией, осложненные и неосложненные инфекции кожи и ее придатков, а также осложненные интраабдоминальные инфекции⁴⁶.

РАСЦЕНКИ (В ДОЛЛ. США) И ДАННЫЕ О КАЧЕСТВЕ

Цена наименьшей единицы (то есть таблетки, капсулы или ампулы)

	Cipla	Hetero	Macleods	Microlabs	Sunpharma	Цена закупок через GDF
Качество	Прошел предквалификацию ВОЗ	Одобен CPO	Прошел предквалификацию ВОЗ	Проходит предквалификацию ВОЗ	Прошел предквалификацию ВОЗ	Правила обеспечения качества GDF
Таблетки 400 мг	0,600	0,660	0,580	Производитель не согласился на публикацию цен	0,510	0,437 — 0,540

ДОСТУПНОСТЬ

Моксифлоксацин стал чаще использоваться в связи с ключевой ролью, которую имеют фторхинолоны в лечении лекарственно-устойчивых форм туберкулеза.

Согласно Руководству ВОЗ по программному ведению туберкулеза 2011 года, предпочтительно использовать фторхинолоны более позднего поколения, такие как моксифлоксацин и левофлоксацин, нежели офлоксацин (ниже эффективность и выше риск развития устойчивости). Однако возможность существования кросс-резистентности между фторхинолонами более позднего поколения высока.

КАЧЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ

Многие годы компания «Bayer» была единственным поставщиком моксифлоксацина заверенного качества. В ноябре 2010 года компания «Cipla» выпустила первый дженерик моксифлоксацина, прошедший предквалификацию ВОЗ, а в 2013 году ее прошли еще два производителя (Macleods и Sun Pharmaceuticals). Есть еще один производитель (Hetero), одобренный строгим регулирующим органом. В настоящее время семь производителей проходят проверку на предмет получения предквалификации ВОЗ.

Учитывая появление на рынке новых источников моксифлоксацина, на настоящий момент, по-видимому, доступ к препарату должен быть относительно стабилен. Цены, которые раньше препятствовали широкой доступности, постоянно снижаются. С 2013 года минимальная цена снизилась на 27 процентов.

ПОКАЗАНИЯ

Продемонстрирована эффективность моксифлоксацина в отношении *M. tuberculosis*, и препарат включен во многие руководства по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза, однако он все еще не одобрен для применения в лечении туберкулеза строгим регулирующим органом.

ПАТЕНТЫ

В Индии заявки на получение патента на структуру Маркуша и молекулы не были одобрены в соответствии с законом о патентовании 1970 года, а патентная заявка на кристаллический моногидрат была опротестована компанией «Ranbaxy Laboratories» и отклонена. В результате этого в Индии несколько лет производятся дженерики препарата, дженерики моксифлоксацина нескольких производителей зарегистрированы Главной организацией по контролю за стандартизацией лекарственных средств, причем некоторые из этих производителей прошли предквалификацию ВОЗ и (или) получили одобрение Управления США по контролю за качеством продовольственных продуктов и лекарственных средств (FDA).

Патенты на структуру Маркуша и соединение, защищавшие права на производство молекулы моксифлоксацина, начали истекать по всему миру, и производители дженериков обошли вторичные патенты на кристаллический моногидрат⁴⁷ и процесс производства таблеток для перорального приема⁴⁸. В следствие этого дженерики моксифлоксацина начали производиться в США (выпуск начал в феврале 2014 года)⁴⁹, ЮАР и Канаде. В ЮАР дженерики зарегистрированы и закупаются государственной противотуберкулезной службой для применения в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза по государственному тендеру, проведенному в 2011 году. Дженерики моксифлоксацина также доступны к продаже в Российской Федерации.

ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ

Безопасность и эффективность применения моксифлоксацина в лечении детей не установлена.

Дозировки опубликованы в нескольких руководствах^{42, 43}, однако необходимы дополнительные исследования фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности препарата в детской популяции, особенно в лечении детей моложе пяти лет. Согласно имеющимся данным, при назначении моксифлоксацина в рекомендованных дозировках у детей наблюдается значительно более низкая концентрация препарата в крови, чем у взрослых, что может объясняться более скорым выведением⁵⁰.

Поскольку детской лекарственной формы не существует, необходимы манипуляции с лекарственными формами для взрослых, чтобы получить требуемые детские дозы. Для этого необходимо определенное обучение, надзор и ресурсы, которые могут отсутствовать во многих странах с ограниченными ресурсами, где распространен лекарственно-устойчивый туберкулез.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Исследований взаимодействия с антиретровирусными препаратами не проводилось, однако учитывая скорость метаболизма моксифлоксацина, использование ритонавира может снизить, а атазанавира — повысить концентрацию препарата в сыворотке. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить характер лекарственного взаимодействия.

Ингибиторы протеазы и эфавиренц могут вызывать удлинение интервала QT, поэтому необходимо с осторожностью использовать эти препараты вместе с моксифлоксацином, рекомендуется частый мониторинг при помощи ЭКГ.

Абсорбция моксифлоксацина при пероральном приеме снижается при совместном назначении с препаратами, содержащими буферные компоненты, поэтому моксифлоксацин следует назначать отдельно от препаратов, содержащих диданозин в качестве буфера.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Моксифлоксацин может влиять на сердечную проводимость (удлинение интервала QT). В редких случаях удлинение интервала QT может приводить к серьезному (еще реже — смертельному) нарушению (ущажению) сердечных сокращений — желудочковой тахикардии. Важно иметь это в виду, поскольку новые противотуберкулезные препараты (бедаквилин и деламамид), а также препараты, применяющиеся по новым показаниям (клофазимин), представляют аналогичные риски, и пока не известно, будет ли совместное назначение вызывать аддитивный эффект. Это побочное действие характерно для всех представителей данного класса, однако наиболее ярко выражено у моксифлоксацина.



ЛЕВОФЛОКСАЦИН (Lfx)

ГРУППА 3

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- Фармакологическая группа: фторхинолоны
- Код АТХ: J01MA12³⁶.
- Согласно Руководству ВОЗ относится к группе 3 (фторхинолоны)³⁷.
- Включен в 19-ое издание примерного перечня основных лекарственных средств ВОЗ²³ и 5-ое издание перечня ВОЗ основных лекарственных средств для детей³⁸. Исходя из доступности и программных соображений левофлоксацин считается лучшей альтернативой офлоксацину.
- Формы выпуска: таблетки 250, 500 и 750 мг, раствор для приема внутрь 25 мг/мл.
- Впервые одобрен FDA США 20 декабря 1996 года. Детская лекарственная форма (раствор для приема внутрь 25 мг/мл) был одобрен 21 октября 2004 года⁵¹.
- Показания, для использования по которым препарат одобрен в США. Изначально левофлоксацин был одобрен для применения по следующим показаниям: острый гайморит, обострение хронического бронхита, вызванное бактериальной инфекцией, внебольничная пневмония, неосложненные инфекции кожи и ее придатков, осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая острый пиелонефрит. В дальнейшем были включены неосложненные инфекции мочевыводящих путей, хронический бактериальный простатит, а также постконтактная профилактика ингаляционной формы сибирской язвы⁵¹.

РАСЦЕНКИ (В ДОЛЛ. США) И ДАННЫЕ О КАЧЕСТВЕ

Цена наименьшей единицы (то есть таблетки, капсулы или ампулы)

	Apotex	Cipla	Hetero	Labatec	Macleods	Microlabs	Цена закупок через GDF
Качество	Прошел пред-квалификацию ВОЗ	Прошел пред-квалификацию ВОЗ	Одобен CPO	Одобен CPO	Прошел пред-квалификацию ВОЗ	Прошел пред-квалификацию ВОЗ	Правила обеспечения качества GDF
Таблетки 250 мг	0,090*	0,061	0,059	1,538	0,043	0,057	0,033 — 0,055
Таблетки 500 мг	0,130*	0,110	0,105	2,315	0,078	0,092	0,059 — 0,097

* На условиях CIF (Incoterms)

ДОСТУПНОСТЬ

Существует возможность существования кросс-резистентности между фторхинолонами позднего поколения. Согласно Руководству ВОЗ по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза 2011 года предпочтительно использовать фторхинолоны более позднего поколения, такие как моксифлоксацин и левофлоксацин, нежели офлоксацин.

КАЧЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ

В декабре 2011 года компания «Cipla» получила предквалификацию ВОЗ на таблетки левофлоксацина 250 и 500 мг, после чего предквалификацию получили компании «Microlabs» в октябре 2012 г., «Arotex» в июне 2013 г. и «Macleods» в октябре 2013 г. В настоящее время проверку ВОЗ для получения предквалификации проходят еще четыре производителя таблеток 250 мг и три производителя таблеток 500 мг. С момента истечения патента в США и Европе в 2011 году значительное количество дженериков было одобрено строгими регулирующими органами.

В июне 2013 г. первая лекарственная форма с концентрацией 750 мг производства Arotex прошла предквалификацию ВОЗ, а в октябре 2014 года – вторая форма с такой концентрацией производства Macleods.

ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕН

Цены на левофлоксацин не представляют проблемы и стабильно снижаются в последние годы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В Руководстве ВОЗ по программному ведению лекарственно-чувствительного туберкулеза 2011 года рекомендуется использовать фторхинолоны позднего поколения, в том числе левофлоксацин. Однако левофлоксацин не одобрен ни одним строгим регулирующим органом для применения в лечении туберкулеза.

ПАТЕНТЫ

Патенты компании «Daiichi Sankyo» на левофлоксацин в США и нескольких европейских странах истекли в 2010 году. Другие патенты в США и нескольких европейских странах, защищающие права на производство левофлоксацина, истекли в июне 2011 года.

ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ

Левофлоксацин одобрен FDA США для использования в лечении детей старше 6 месяцев, однако только при острых инфекциях. Безопасность применения левофлоксацина в лечении детей курсами дольше 14 дней не изучалась. Поскольку препарат может приниматься курсом до двух лет, срочно необходимо больше данных о безопасности продолжительного использования в лечении детей.

В США два производителя выпускают детские лекарственные формы (раствор для приема внутрь 25 мг/мл), к ним нет широкого доступа за пределами США. В настоящее время в большинстве программ детские дозировки готовятся экстенпорально из взрослых лекарственных форм. Для этого необходимо определенное обучение, надзор и ресурсы, которые могут отсутствовать во многих странах с ограниченными ресурсами, где распространен лекарственно-устойчивый туберкулез.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Исследований взаимодействия с антиретровирусными препаратами не проводилось, однако учитывая скорость метаболизма левофлоксацина, межлекарственных взаимодействий не ожидается. Необходимы дальнейшие исследования чтобы установить возможность межлекарственных взаимодействий.

Ингибиторы протеазы и эфавиренц могут вызывать удлинение интервала QT, поэтому необходимо с осторожностью использовать эти препараты вместе с левофлоксацином, рекомендуется частый мониторинг при помощи ЭКГ.

Абсорбция фторхинолонов при пероральном приеме снижается при совместном назначении с препаратами, содержащими буферные компоненты, поэтому их следует назначать отдельно от препаратов, содержащих диданозин в качестве буфера.

ЭТИОНАМИД (Eto) ГРУППА 4

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- Фармакологическая группа: тиамины, производные изоникотиновой кислоты.
- Код АТХ: J04AD03³⁶.
- Согласно Руководству ВОЗ относится к группе 4 (пероральные бактериостатические препараты второго ряда)³⁷.
- Включен в 19-ое издание примерного перечня основных лекарственных средств ВОЗ²³ и 5-ое издание перечня ВОЗ основных лекарственных средств для детей³⁸.
- Формы выпуска: таблетки 250 и 125 мг.
- Впервые одобрен FDA США 30 апреля 1965 года⁵².
- Показания, для использования по которым препарат одобрен в США. Этионамид назначается в основном для лечения активного туберкулеза в случае устойчивости возбудителя к изониазиду и рифампицину или в случае непереносимости пациентом других препаратов⁵².

РАСЦЕНКИ (В ДОЛЛ. США) И ДАННЫЕ О КАЧЕСТВЕ

Цена наименьшей единицы (то есть таблетки, капсулы или ампулы)

	Cipla	Lupin	Macleods		Microlabs	Цена закупок через GDF
Качество	Прошел пред-квалификацию ВОЗ	Прошел пред-квалификацию ВОЗ	Прошел пред-квалификацию ВОЗ	Проходит пред-квалификацию ВОЗ (одобрен комиссией экспертов до 02.07.2016)	Прошел пред-квалификацию ВОЗ	Правила обеспечения качества GDF
Таблетки 125 мг	xx	xx	xx	0,112	xx	xx
Таблетки 250 мг	0,098	Производитель не согласился на публикацию цен	0,066	xx	0,082	0,062 — 0,080

РАСЦЕНКИ (В ДОЛЛ. США) И ДАННЫЕ

Различие между этионамидом и протионамидом заключается в том, что в структуру первого встроен радикал этилового, а в структуру второго — пропилового спирта. Микобактерии имеют полную перекрестную резистентность к этим препаратам, поэтому они равнозначны.

КАЧЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ

Количество источников этионамида 250 мг постепенно растет, поставки улучшаются: в настоящее время доступны четыре продукта, прошедших предквалификацию ВОЗ. Кроме того, компания «Macleods» разработала детскую форму с содержанием этионамида 125 мг, которая в июле 2015 года была одобрена экспертной комиссией Глобального фонда и Глобального механизма обеспечения лекарственными средствами.

РАЗВИТИЕ ЦЕН

Цены на этионамид, по всей видимости, не представляют проблемы.

ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ

Безопасность и эффективность этионамида в лечении детей не установлена.

Дозировки опубликованы в нескольких руководствах,

однако необходимы дополнительные исследования фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности препарата в детской популяции, особенно в лечении детей моложе пяти лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Исследования межлекарственных взаимодействий с антиретровирусными препаратами не проводились, однако данные о фармакокинетики позволяют предположить, что взаимодействие этионамида с антиретровирусными препаратами возможно.

Существует возможность аддитивности побочных эффектов при совместном применении с некоторыми АРВ препаратами, в том числе эфавиренцем и невирапином, что может привести к печеночной недостаточности.

Поскольку возможны межлекарственные взаимодействия с некоторыми классами препаратов, срочно необходимы дальнейшие исследования.





ПРОТИОНАМИД (Pto) ГРУППА 4

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- Фармакологическая группа: тиамиды, производные изоникотиновой кислоты.
- Код по АТХ: J04AD01³⁶.
- Согласно Руководству ВОЗ относится к группе 4 (пероральные бактериостатические препараты второго ряда)³⁷.
- Упоминается в 19-ом издании примерного перечня основных лекарственных средств ВОЗ²³ в качестве альтернативы этионамиду для применения в лечении туберкулеза²³. Не входит в 5-ое издание перечня ВОЗ основных лекарственных средств для детей³⁸.
- Формы выпуска: таблетки 250 мг.
- Впервые одобрен в Германии Федеральным институтом лекарственных средств и медицинского оборудования в 1970-х годах, однако зарегистрирован задним числом 14 июня 2005 года⁵³.
- Показания, для применения по которым препарат одобрен в Германии: лечение всех форм и степеней тяжести легочного и внелегочного туберкулеза в качестве препарата второго ряда в случае подтвержденной множественной лекарственной устойчивости, лечение микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями, вегетирующими в окружающей среде; лечение лепры при необходимости коррекции лекарственного режима⁵⁴.

РАСЦЕНКИ (В ДОЛЛ. США) И ДАННЫЕ О КАЧЕСТВЕ

Цена наименьшей единицы (то есть таблетки, капсулы или ампулы)

	Fatol	Lupin	Microlabs	Olainfarm	Цена закупок через GDF
Качество	Одобен СРО	Прошел предквалификацию ВОЗ	Прошел предквалификацию ВОЗ	Одобен СРО	Правила обеспечения качества GDF
Таблетки 250 мг	Производитель не согласился на публикацию цен	Производитель не согласился на публикацию цен	0,120	0,100	0,130 — 0,178

ДОСТУПНОСТЬ

Различие между этионамидом и протионамидом заключается в том, что в структуру первого встроен радикал этилового, а в структуру второго — пропилового спирта. Микобактерии имеют полную перекрестную резистентность к этим препаратам, поэтому они равнозначны.

КАЧЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ

В феврале 2013 года компания «Microlabs» стала первым производителем протионамида, прошедшим предквалификацию ВОЗ, второй в июне 2014 года стала компания «Lupin». В настоящее время существует четыре источника препарата заверенного качества, принимая во внимание, что два других источника одобрены строгими регулирующими органами (немецкий «Fatol» и латвийский «Olainfarm»).

Досье для получения предквалификации ВОЗ подал еще один производитель.

ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ

Безопасность и эффективность протионамида при использовании в лечении детей не установлена. Вместо протионамида следует применять детскую форму этионамида. Дозировки опубликованы в нескольких руководствах, однако необходимы дополнительные

исследования фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности препарата в детской популяции, особенно в лечении детей моложе пяти лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Исследования межлекарственных взаимодействий с антиретровирусными препаратами не проводились, однако данные о фармакокинетике позволяют предположить, что взаимодействие этионамида с антиретровирусными препаратами возможно.

Существует возможность аддитивности побочных эффектов при совместном применении с некоторыми АРВ препаратами, в том числе эфавиренцем и невирапином, что может привести к печеночной недостаточности.

Поскольку возможны межлекарственные взаимодействия с некоторыми классами препаратов, срочно необходимы дальнейшие исследования.



ЦИКЛОСЕРИН (Cs)

ГРУППА 4

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- Фармакологическая группа: аналог D-аланина
- Код АТХ: J04AB01³⁶.
- Согласно Руководству ВОЗ относится к группе 4 (пероральные бактериостатические препараты второго ряда)³⁷.
- Входит в 19-ое издание примерного перечня основных лекарственных средств ВОЗ²³ и 5-ое издание перечня ВОЗ основных лекарственных средств для детей³⁸.
- Формы выпуска: капсулы 250 мг.
- Впервые одобрен FDA США 29 июня 1964 года⁵⁵.
- Показания, для использования по которым препарат одобрен в США. Лечение активного туберкулеза легочной и внелегочной локализации (в том числе туберкулеза почек) при наличии чувствительности к препарату и в ситуациях, когда лечение препаратами первого выбора (стрептомицин, изониазид, рифампицин и этамбутол) оказалось неэффективным⁵⁵.

РАСЦЕНКИ (В ДОЛЛ. США) И ДАННЫЕ О КАЧЕСТВЕ

Цена наименьшей единицы (то есть таблетки, капсулы или ампулы)

	Cipla	Dong A	Macleods	Microlabs	Strides	Цена закупок через GDF
Качество	Прошел предквалификацию ВОЗ	Прошел предквалификацию ВОЗ	Прошел предквалификацию ВОЗ	Проходит предквалификацию ВОЗ	Проходит предквалификацию ВОЗ (одобрен комиссией экспертов до 24.07.2016)	Правила обеспечения качества GDF
Капсулы 250 мг	Данных о ценах не было на момент сбора информации	0,216	0,390	Производитель не согласился на публикацию цен	0,600	0,187 — 0,330

ДОСТУПНОСТЬ

КАЧЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ

Компания «Eli Lilly», первоначальный владелец лицензии, активно занималась передачей технологии трем производителям дженериков (Aspen, Chao Center/Purdue GMP и SIA International) и прекратила производство в 2008 года.

В настоящее время существует четыре производителя, прошедших предквалификацию ВОЗ, среди которых Dong A, Macleods, и Biosom, последний получил одобрение в августе 2013 г. Компания «Cipla» прошла предквалификацию ВОЗ в декабре 2015 г., однако информация о расценках для составления настоящего доклада собиралась в сентябре, поэтому в этом издании не представлена цена на продукт Cipla. Помимо этого, центр промышленной фармакологии университета Пердью (Chao Center) получил одобрение строгого регулирующего органа, но продажи осуществляют только на территории Северной Америки.

Компания «Strides» получила временное одобрение совместной экспертной комиссии Глобального фонда и Глобального механизма обеспечения лекарственными средствами (действует до июля 2016 г.) и теперь может поставлять продукцию через Глобальный фонд.

Еще три производителя подали досье на получение предквалификации ВОЗ.

ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО

До 2016 г. единственным поставщиком действующего вещества циклосерина заверенного качества была компания «Eli Lilly». Eli Lilly завершила передачу технологии производства активного фармацевтического ингредиента (АФИ) компании Shasun в 2006 году. Впоследствии АФИ производства Shasun был одобрен FDA США в июне 2008 г. и прошел предквалификацию ВОЗ в мае 2013 г.

В настоящее время АФИ выпускают три производителя (Dong A, Shasun и Macleods), а также южнокорейский производитель «Enzychem» должен был подать заявку

на предквалификацию ВОЗ в июне 2015 г. Появление еще одного производителя сделает поставки более стабильными.

ЭВОЛЮЦИЯ ЦЕН

За последние три года с появлением новых источников АФИ циклосерина заверенного качества цена готового продукта снизилась с 0,39 — 0,78 до 0,19 — 0,60 долларов за единицу. Минимальная цена единицы циклосерина заверенного качества снизилась на 52 процента за три года, что привело к значительному снижению стоимости режимов лечения, содержащих этот препарат.

ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ

В Британском национальном формуляре приводятся дозировки для детей 2 — 18 лет, однако согласно FDA США эффективность и безопасность циклосерина при использовании в лечении детей не доказана.

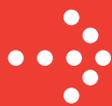
Дозировки опубликованы в нескольких руководствах, однако необходимы дополнительные исследования фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности препарата в детской популяции, особенно в лечении детей моложе пяти лет.

Поскольку детской лекарственной формы не существует, необходимы манипуляции с лекарственными формами для взрослых, чтобы получить требуемые детские дозы. Для этого необходимо определенное обучение, надзор и ресурсы, которые могут отсутствовать во многих странах с ограниченными ресурсами, где распространен лекарственно-устойчивый туберкулез.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Метаболизм циклосерина до конца не изучен, поэтому невозможно предсказать межлекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами.

Необходимы дополнительные исследования для выяснения потенциальных взаимодействий между антиретровирусными препаратами и циклосерином.



ТЕРИЗИДОН (Trd)

ГРУППА 4

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- Фармакологическая группа: аналог D-аланина
- Код АТХ: J04AK03³⁶.
- Согласно Руководству ВОЗ относится к группе 4 (пероральные бактериостатические препараты второго ряда)³⁷.
- Упоминается в 19-ом издании примерного перечня основных лекарственных средств ВОЗ²³ как альтернатива циклосерину. Не входит в 5-ое издание перечня ВОЗ основных лекарственных средств для детей³⁸.
- Формы выпуска: капсулы 250 мг.
- Впервые одобрен в Германии Федеральным институтом лекарственных средств и медицинского оборудования. Продажа на рынке Германии началась в 1970-е гг., процесс регистрации задним числом все еще не закончен. Заявка на регистрацию подана 1 января 1978 года⁵⁴.
- Показания, для использования по которым препарат одобрен в Германии: лечение туберкулеза у взрослых и подростков от 14 лет⁵⁴.

РАСЦЕНКИ (В ДОЛЛ. США) И ДАННЫЕ О КАЧЕСТВЕ

Цена наименьшей единицы (то есть таблетки, капсулы или ампулы)

	Fatol	Macleods	Цена закупок через GDF
Качество	Одобен СРО	Проходит предквалификацию ВОЗ	Правила обеспечения качества GDF
Капсулы 250 мг	Производитель не согласился на публикацию цен	0,850	1,588 — 1,666

ДОСТУПНОСТЬ

Теризидон представляет собой соединение двух молекул циклосерина, поэтому имеет аналогичный механизм действия. При наличии у микобактерий устойчивости к теризидону наблюдается полная перекрестная устойчивость к циклосерину. В некоторых странах препарат используется вместо циклосерина.

НАДЕЖНЫЕ ИСТОЧНИКИ

В настоящее время теризидон заверенного качества поставляется только немецким производителем «Fatol». Еще один производитель (Macleods) подал досье на получение предквалификации ВОЗ.

Препарат выпускается другими производителями, однако неизвестно, соответствуют ли они стандартам качества ВОЗ.

ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ

Безопасность и эффективность теризидона в лечении детей не установлена.

Дозировки опубликованы в нескольких руководствах^{42, 43}, однако необходимы дополнительные исследования фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности препарата в детской популяции, особенно в лечении детей моложе пяти лет.

Поскольку детской лекарственной формы не существует, необходимы манипуляции с лекарственными формами для взрослых, чтобы получить требуемые детские дозы. Для этого необходимо определенное обучение, надзор и ресурсы, которые могут отсутствовать во многих странах с ограниченными ресурсами, где распространен лекарственно-устойчивый туберкулез.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Поскольку теризидон — это соединение из двух молекул циклосерина и процесс метаболизма циклосерина до конца не выяснен, характер взаимодействия теризидона с антиретровирусными препаратами предсказать невозможно.

Необходимы дополнительные исследования для выяснения потенциальных взаимодействий между антиретровирусными препаратами и теризидоном.



ПАРААМИНОСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА (ПАСК) НАТРИЕВАЯ СОЛЬ ПАСК

ГРУППА 4

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- Фармакологическая группа: антифолаты.
- Код по АТХ: ПАСК — J04AA01³⁶; натриевая соль ПАСК — J04AA02³⁶.
- Согласно Руководству ВОЗ ПАСК относится к группе 4 (пероральные бактериостатические препараты второго ряда), натриевая соль ПАСК не включена³⁷.
- ПАСК входит в 19-ое издание примерного перечня основных лекарственных средств ВОЗ²³ и 5-ое издание перечня ВОЗ основных лекарственных средств для детей³⁸. Натриевая соль ПАСК не входит ни в один из этих документов.
- Формы выпуска. ПАСК: гранулы 4 г саше. Натриевая соль ПАСК: гранулы 60% от общей массы 9,2 г саше и 100 г банка; порошок для приготовления суспензии 5,52 г саше (эквивалент гранул ПАСК 4 г саше).
- Впервые одобрен FDA США: таблетки натриевой соли ПАСК впервые зарегистрированы 8 марта 1950 г. В настоящее время в США продается только ПАСК, продукт зарегистрирован 30 июня 1994 года⁵⁶.
- Показания, для использования по которым препарат разрешен в США. Лечение туберкулеза в сочетании с другими препаратами. Чаще всего используется для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью или когда назначение изониазида и рифампицина ввиду сочетания устойчивости и (или) непереносимости⁵⁶.

РАСЦЕНКИ (В ДОЛЛ. США) И ДАННЫЕ О КАЧЕСТВЕ

Цена наименьшей единицы (то есть таблетки, капсулы или ампулы)

ПАСК	Jacobus	Цена закупок через GDF
Качество	Одобен CPO	Правила обеспечения качества GDF
Гранулы 4 г	1,500	1,333

Натриевая соль ПАСК	Macleods	Olainfarm	Цена закупок через GDF
Качество	Прошел предквалификацию ВОЗ	Прошел предквалификацию ВОЗ	Правила обеспечения качества GDF
Гранулы 9,2 г	1,690	xx	1,690
Гранулы 100 г	18,360	xx	18,360

ДОСТУПНОСТЬ

ПАСК наряду с капреомицином и линезолидом остается одним из трех препаратов, на которые приходится большая доля стоимости режима лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Натриевая соль ПАСК 1,38 г — эквивалент приблизительно 1 г ПАСК.

КАЧЕСТВЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ

В настоящее время ПАСК заверенного качества выпускает только один производитель (Jacobus), натриевую соль ПАСК — два производителя (Macleods и Olainfarm), появления новых источников не ожидается.

Благодаря тому, что теперь стало возможно закупать ПАСК и натриевую соль ПАСК заверенного качества у трех производителей, поставки улучшились, однако сохраняется риск для стабильности поставок, особенно ввиду того, что одну лекарственную форму нелегко заменить на другую.

ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕН

Расценки на ПАСК не менялись уже более трех лет. Минимальная цена натриевой соли ПАСК заверенного качества у одного производителя не менялась, а у другого выросла на 30 процентов с 2013 года. Цены на ПАСК и натриевую соль ПАСК остаются предметом беспокойства, при этом дополнительных источников ПАСК заверенного качества не было выявлено с 2011 года.

ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ

Безопасность и эффективность ПАСК и натриевой соли ПАСК в лечении детей не установлена. Дозировки опубликованы в нескольких руководствах^{42, 43}, однако необходимы дополнительные исследования фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности препарата в детской популяции, особенно в лечении детей моложе пяти лет.

Поскольку детской лекарственной формы не существует, необходимы манипуляции с лекарственными формами для взрослых, чтобы получить требуемые детские дозы. К препарату производства Jacobus прилагается градуированная мерная чашечка, Macleods также предлагает измерительные чашечки для натриевой соли ПАСК, что позволяет точно отмерять детские дозы. Измерительные чашки предназначены для конкретного продукта и не взаимозаменяемы.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Исследования межлекарственных взаимодействий не проводились, однако исходя из фармакокинетики ПАСК они маловероятны. Необходимы исследования для подтверждения отсутствия межлекарственных взаимодействий.



КЛОФАЗИМИН (Cfz)

ГРУППА 5

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- Фармакологическая группа: производные феназина.
- Код АТХ: J04BA01³⁶.
- Согласно Руководству ВОЗ относится к группе 5 (препараты с неясной эффективностью)³⁷.
- Включен в 19-ое издание примерного перечня основных лекарственных средств ВОЗ (как противолепрозойное средство)²³ и в 5-ое издание перечня ВОЗ основных лекарственных средств для детей³⁸, однако туберкулез пока не включен в показания.
- Формы выпуска: мягкие желатиновые капсулы 50 и 100 мг.
- Впервые одобрен FDA США 15 декабря 1986 года⁵⁷.
- Показания, для использования по которым препарат одобрен в США. Лепроматозная лепра, в том числе устойчивая к дапсону и осложненная узловой лепрозной эритемой⁵⁷.

РАСЦЕНКИ (В ДОЛЛ. США) И ДАННЫЕ О КАЧЕСТВЕ

Цена наименьшей единицы (то есть таблетки, капсулы или ампулы)

	Novartis	Цена закупок через GDF
Качество	Одобен CPO	Правила обеспечения качества GDF
Капсулы 50 мг	Производитель не согласился на публикацию цен	0,547 — 0,713
Капсулы 100 мг	Производитель не согласился на публикацию цен	1,095 — 1,267

ДОСТУПНОСТЬ

Клофазимин относится к препаратам пятой группы и используется в основном в лечении туберкулеза с предШЛУ и ШЛУ. При том, что препарат официально не показан для лечения туберкулеза и его эффективность в лечении этого заболевания точно не установлена, в 2014 году компания «Novartis» подала заявку FDA США на одобрение нового исследуемого препарата в связи с программой клинического исследования клофазимина как потенциального противотуберкулезного препарата для лечения лекарственно-устойчивых форм. В руководстве ВОЗ по программному ведению туберкулеза 2011 года³⁷ рекомендуется использовать клофазимин в лечении больных туберкулезом с МЛУ или ШЛУ в отсутствие других вариантов лечения.

Однако клофазимин — один из ключевых компонентов укороченного девятимесячного режима, и недавние систематические обзоры указывают на то, что клофазимин можно рассматривать как дополнительный вариант в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза⁵⁸.

Novartis не предоставляет этот препарат для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза на основании недостатка данных о безопасности и эффективности и из-за беспокойства по поводу возможной ответственности за применение препарата, не предусмотренное инструкцией. Поскольку компания безвозмездно предоставляет клофазимин ВОЗ в составе режима лечения лепры, состоящего из нескольких препаратов, помещенных в один блистер⁵⁹, Novartis не предоставила цену на препарат для этой публикации.

В связи с тем, что спрос на этот препарат среди противотуберкулезных служб повысился, ВОЗ с 2008 года⁶⁰ обсуждает с Novartis ответственность за применение препарата, не соответствующее инструкции, безопасность лечения клофазимином для больных туберкулезом и предоставление препарата для лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ.

Спустя восемь лет по-прежнему крайне сложно получить клофазимин для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза⁶¹, о планах передачи технологии производства готового продукта не объявлялось. Компании «Novartis» следует обеспечить стабильные поставки клофазимина по доступным ценам для применения в лечении ЛУ ТБ или предоставить необходимую информацию для передачи технологии производства, чтобы другой производитель мог приступить к поставкам клофазимина заверенного качества. Оценка пригодности клофазимина для лечения туберкулеза займет несколько лет, но сегодня клофазимин согласно рекомендациям ВОЗ необходим больным туберкулезом с МЛУ и ШЛУ, которым не помогли другие варианты лечения.

НАДЕЖНЫЕ ИСТОЧНИКИ

Клофазимин производится для Novartis компанией «Sandoz India», и в настоящее время это единственный источник клофазимина заверенного качества. Несмотря на то, что в Индии и Европе есть другие производители клофазимина, предпринимается очень мало усилий по поиску второго источника препарата заверенного качества, чтобы обеспечить клофазимин для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Препарат был включен в 13-ый список препаратов, в предквалификации которых выражает заинтересованность ВОЗ, чтобы ясно донести до производителей необходимость клофазимина. Клофазимин также включен в совместный запрос выражения заинтересованности Глобального фонда и Глобального механизма обеспечения лекарственными средствами, в котором фармпроизводители приглашаются подавать заявки на оценку своих продуктов экспертной комиссией⁶².

Ожидается, что спрос на клофазимин вырастет в связи с возрастающим применением укороченных режимов, поэтому необходимы альтернативные источники клофазимина заверенного качества помимо имеющегося препарата производства Novartis, которые не всегда легко получить.

ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕН

В настоящее время препятствие представляет не цена, но скорее ограничения, которые Novartis налагает на поставки препарата, предлагая его исключительно для лечения лепры.

В каталоге GDF указан клофазимин в концентрации 50 и 100 мг. Препарат может быть закуплен для применения по иным показаниям только индивидуально для конкретных пациентов. С такой оговоркой он может быть закуплен по цене 1,1 доллар за капсулу

100 мг и 0,55 — 0,71 доллара за капсулу 50 мг через швейцарского поставщика «Pharmaworld»^{63, 64}.

ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ

Безопасность и эффективность клофазимина в лечении детей не установлена.

Дозировки опубликованы в нескольких руководствах^{42, 43}, однако необходимы дополнительные исследования фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности препарата в детской популяции, особенно в лечении детей моложе пяти лет.

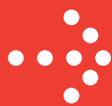
В настоящее время в продаже есть мягкие желатиновые капсулы 50 мг, однако эту лекарственную форму невозможно раздробить для приготовления детской дозировки.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Клофазимин может вступать в значительные взаимодействия с антиретровирусными препаратами. Исследований не проводилось, однако известно, что клофазимин обладает слабой ингибирующей активностью в отношении CYP3A4, следовательно, совместный прием с ингибиторами протеазы и этравирином может повышать их концентрацию в крови.

ОСОБЫЕ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Клофазимин может влиять на сердечную проводимость (удлинение интервала QT). В редких случаях удлинение интервала QT может приводить к серьезному (еще реже — смертельному) нарушению (учащению) сердечных сокращений — желудочковой тахикардии. Важно иметь это в виду, поскольку некоторые другие препараты, например, моксифлоксацин, бедаквилин и деламанид, представляют аналогичные риски, и пока не известно, будет ли совместное назначение вызывать аддитивный эффект.



ЛИНЕЗОЛИД (Lzd)

ГРУППА 5

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- Фармакологическая группа: оксазолидиноны.
- Код АТХ: J01XX08³⁶.
- Согласно Руководству ВОЗ относится к группе 5 (препараты с неясной эффективностью)³⁷.
- Линезолид впервые был включен в 19-ое издание примерного перечня основных лекарственных средств ВОЗ²³ и 5-ое издание перечня ВОЗ основных лекарственных средств для детей³⁸ как противотуберкулезный препарат.
- Формы выпуска: таблетки 600 мг; гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг/5 мл.
- Впервые одобрен FDA США 18 апреля 2000 года⁵⁷.
- Показания, для использования по которым препарат одобрен в США. Лечение отдельных чувствительных штаммов внутрибольничной и внебольничной пневмонии, осложненных и неосложненных инфекций кожи и ее придатков. Препарат не показан для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами⁶⁵.

РАСЦЕНКИ (В ДОЛЛ. США) И ДАННЫЕ О КАЧЕСТВЕ

Цена наименьшей единицы (то есть таблетки, капсулы или ампулы)

	Hetero	Macleods	Pfizer	Цена закупок через GDF
Качество	Одобен СРО	Проходит предквалификацию ВОЗ	Одобен СРО	Правила обеспечения качества GDF
Таблетки 600 мг	5,800	5,500	Производитель не согласился на публикацию цен	5,350 — 5,480
Гранулы 100 мг/5 мл	xx	xx	Производитель не согласился на публикацию цен	xx

ДОСТУПНОСТЬ

Линезолид наряду с ПАСК и капреомицином остается одним из трех препаратов, на которые приходится большая доля стоимости режима лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Линезолид официально не показан для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, однако в руководстве ВОЗ по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза 2011 года он рекомендуется в качестве препарата 5-ой группы³⁷ для лечения больных туберкулезом с МЛУ или ШЛУ в отсутствие других вариантов лечения. В апреле 2012 года вышел систематический обзор, в котором описывалась эффективность линезолида в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза⁶⁶. Помимо этого, данные представлялись на международных конференциях, а также появились публикации о небольших группах случаев⁶⁷. Результаты обзора литературы позволили экспертной комиссии ВОЗ включить линезолид в перечень основных лекарственных средств в качестве противотуберкулезного препарата.

Количество побочных эффектов, вызываемых линезолидом, относительно высоко. Препарат может вызывать миелосуппрессию, анемию, а также необратимую периферическую нейропатию и необратимый неврит зрительного нерва. Тем не менее, линезолид имеет ключевую роль в лечении больных туберкулезом с ШЛУ⁶⁸. Ожидается, что линезолид станет больше применяться по мере возрастания применения новых препаратов, бедаквилина и деламанида, ввиду того, что нельзя добавлять единственный (новый) препарат к неэффективному режиму, а также того, что линезолид не оказывает эффекта на интервал QT.

НАДЕЖНЫЕ ИСТОЧНИКИ

В настоящее время линезолид выпускается двумя производителями, имеющими одобрение строгих регулирующих органов: Pfizer и Hetero.

Кроме того, Macleods и еще один производитель проходят оценку ВОЗ на предмет предквалификации.

Компания «Teva» имела статус первого заявителя по правилам FDA, что дает право на эксклюзивную продажу дженерика на 180 дней, в течение которых другие компании не могут выводить на рынок свои продукты-дженерики. Teva выпустила дженерик линезолида на рынок США в июне 2015 года и не планирует осуществлять поставки на другие рынки. Еще пять производителей

(Mylan, Glenmark, Amneal, Alkem and Gate Pharma) получили предварительное одобрение FDA США. Первичный патент на линезолид истек в конце 2014 года в большинстве стран, в том числе США. Однако в связи с тем, что компания «Teva» по праву первого заявителя имеет эксклюзивное право на продажу линезолида в течение шести месяцев, другие производители дженериков не могли вывести свои продукты на рынок до января 2016 года. После этого на рынке появился дженерик линезолида производства компании «Mylan»⁶⁹. Еще один производитель линезолида заверенного качества — компания «Apotex Canada», которая снабжает только канадский рынок. Необходимо больше

надежных источников, чтобы обеспечить нужды противотуберкулезных программ по всему миру в линезолиде по доступным ценам.

Линезолид включен в 13-ый список препаратов, в предквалификации которых выражает заинтересованность ВОЗ (с августа 2015 года) в двух дозировках: таблетки, покрытые оболочкой, 600 мг и диспергируемые таблетки 150 мг.

При тяжелой анемии и тяжелой периферической невропатии дозировка должна быть снижена с 600 до 300 мг. Необходимы таблетки 600 мг с насечкой или таблетки с концентрацией линезолида 300 мг.

ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕН

Хотя первичный патент истек в США и большинстве других стран, цена препарата остается очень высокой. Пациентам, лечение которых по стандартному режиму проходит неэффективно, зачастую отказано в шансе на выздоровление, который предоставляет линезолид, из-за чрезмерно высокой цены препарата.

В ЮАР, например, цена на линезолид производства Pfizer в частном секторе составляет 655 рэндов (47 долларов) за таблетку. Учитывая, что курс лечения линезолидом обычно составляет от четырех до шести месяцев, стоимость курса для одного пациента составляет приблизительно 10 — 15 тысяч долларов, к чему еще следует прибавить стоимость оставшихся препаратов. Принимая во внимание обязательство министерства здравоохранения ЮАР назначить лечение с использованием бедаквилина трем тысячам пациентов до конца 2016 года и то, что вместе с бедаквилином должен назначаться линезолид, высокая цена на этот препарат продолжит препятствовать расширению охвата лечением.

Появление дженериков линезолида заверенного качества и увеличение размеров заказов несколько поменяли ситуацию: с 2013 года цена снизилась на 22 процента, однако она остается высокой, и в настоящий момент минимальная цена одной таблетки составляет 5,35 долларов.

ПАТЕНТЫ

Заявка на выдачу основного патента на линезолид была подана компанией «Upjohn» в 1993 г. и истекла в 2014 г. в США и Китае⁷⁰. В ЮАР основные патенты на линезолид⁷¹ тоже истекли в 2014 году. Upjohn Company также получил патент на кристаллическую форму II линезолида, который истекает в США в 2021 году⁷². Заявка на получение патента на кристаллическую форму была отклонена в Бразилии, в ЮАР действие прекращено, в Китае патент истек, однако он действителен до 2021 года в Индии⁷³.

В 2001 году в США была подана заявка на получение патента на таблетированную форму, которая была удовлетворена в Индии и Китае⁷⁵ и действительна до 2021 года⁷³. Однако действие того же патента на таблетированную форму истекло в ЮАР⁷⁶ и Бразилии⁷⁸ ввиду неуплаты взносов, действие патента было прекращено по той же причине Европейской патентной организацией⁷⁷ и патент был отозван.

В Индии патент на соединение не мог быть подан в 1993 году, поскольку патентным законодательством Индии в то время не разрешалось патентование фармацевтических продуктов. Однако, как ранее упоминалось, патенты на кристаллическую и таблетированную формы, которые были отклонены, отозваны,

аннулированы за неуплату взносов или истекли в других странах, были выданы в Индии и истекают только в 2021 году⁷⁹. Тем не менее, это никак не мешает конкуренции со стороны дженериков. Несколько индийских производителей дженериков выпускают активный фармацевтический ингредиент и продают дженерики линезолида несколько лет.

Не так давно патент на более экономичный процесс производства линезолида вызвал юридические разногласия среди производителей дженериков. Компания «Symed Labs», дочернее предприятие «Hetero Drugs» принудительно осуществила патент на процесс производства АФИ (IN213062 and IN213063) в отношении компаний «Glenmark», «Alkem» и других и добила требования о прекращении нарушения патента для этих компаний. Патентный спор был окончательно улажен, когда Alkem и Glenmark обязались не использовать запатентованный процесс производства линезолида в нарушение прав патентообладателя. Таким образом, в настоящее время «Hetero Drugs» удерживает значительный контроль над наиболее эффективным способом производства активного фармацевтического ингредиента⁸⁰.

С ноября 2015 года у Патентного фонда ЮНИТЭЙД появился мандат на переговоры о добровольном предоставлении лицензий на производство противотуберкулезных препаратов. Пока неясно, предоставит ли Pfizer и другие держатели вторичных патентов широкие лицензии, учитывающие интересы общественного здравоохранения добровольные лицензии Патентному фонду ЮНИТЭЙД, которые бы учитывали остальные вторичные патенты на линезолид, которые могут помещать некоторым производителям дженериков, особенно индийским и китайским, начать производство и выйти на определенный рынок.

ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ

Изучена фармакокинетика препарата у детей всех возрастов, в том числе от рождения, дозировки утверждены FDA США, однако только для лечения инфекций, вызванных штаммами грам-отрицательных микроорганизмов, устойчивым к другим антибиотикам.

Существует детская лекарственная форма — гранулы для приготовления суспензии, которая выпускается Pfizer. В разведенном виде препарат может храниться при комнатной температуре. Несмотря на то, что линезолид в виде диспергируемых таблеток был включен в список препаратов, в предквалификации которых выражает заинтересованность ВОЗ, однако досье пока подано не было.

Необходимо больше данных о безопасности и эффективности продолжительных курсов линезолида в лечении детей, больных лекарственно-чувствительным туберкулезом.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Исследования межлекарственных взаимодействий не проводились, но взаимодействия маловероятны. Тем не менее, может быть повышен риск миелосупрессии и нарушения функции митохондрий при длительном использовании в сочетании с некоторыми антиретровирусными препаратами (зидовудин, ставудин, диданозин). Необходимо больше исследований для подтверждения такой возможности.

* В 1995 году произошло слияние компании «Upjohn» с «PharmaciaAB», в итоге образовалось предприятие «Pharmacia & Upjohn». После прошедшей позднее реструктуризации в настоящее время оставшаяся доля Upjohn принадлежит Pfizer.

БЕДАКВИЛИН (Bdq) НОВЫЙ ПРЕПАРАТ / ГРУППА 5

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- Фармакологическая группа: диарилхинолоны (первый представитель), обладают бактерицидными и стерилизующими свойствами в отношении *Mycobacterium tuberculosis* и других видов микобактерий⁸¹.
- Код АТХ: J04AK05⁸².
- ВОЗ выпустила предварительное руководство по использованию бедаквилина в лечении МЛУ ТБ в июне 2013 года⁸³; бедаквилин был отнесен к 5-ой группе противотуберкулезных препаратов.
- Бедаквилин был впервые включен в 19-ое издание

примерного перечня основных лекарственных средств ВОЗ²³.

- Формы выпуска: таблетки 100 мг.
- Впервые условно одобрен FDA США 28 декабря 2012 года⁸⁴.
- Показания, для использования по которым препарат одобрен в США: лечение легочного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у взрослых. Бедаквилин предназначен для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в составе комбинированных режимов в случаях, когда иным образом невозможно составить эффективный режим⁸⁵.

РАСЦЕНКИ (В ДОЛЛ. США) И ДАННЫЕ О КАЧЕСТВЕ

Цена наименьшей единицы (то есть таблетки, капсулы или ампулы)

	Janssen	Цена закупок через GDF
Качество	Одобен СРО*	Правила обеспечения качества GDF
Таблетки 100 мг	Разные уровни цен в зависимости от бремени туберкулеза в стране и доступности. См. программы безвозмездного предоставления GDF и(или) USAID,	Предоставляется безвозмездно

* Бедаквилин был одобрен FDA США в ускоренном порядке на основании данных фазы IIb клинических исследований.

ДОСТУПНОСТЬ

Бедаквилин был условно одобрен FDA США в конце декабря 2012 г. на основании данных фазы IIb клинических данных. Компании «Janssen Pharmaceuticals» необходимо подать дополнительные данные клинических исследований, чтобы получить полное одобрение FDA⁸⁶.

Бедаквилин, первое соединение класса диарилхинолонов, имеет новый механизм действия, основанный на подавлении синтеза аденозинтрифосфатсинтазы микобактерий. Препарат предназначен для использования в качестве компонента комбинированного режима лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза и активен как в отношении активно делящихся, так и dormantных клеток микобактерий дикого типа и резистентных штаммов.

В ходе плацебо-контролируемых исследований бедаквилина в лечении пациентов, больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ (в том числе сочетанным с ВИЧ-инфекцией), у 79 процентов пациентов была достигнута конверсия по посеву после 24 недель. В группе бедаквилина конверсия происходила на 33 процента быстрее, чем в группе пациентов, получавших стандартный режим лечения туберкулеза с МЛУ, рекомендованный ВОЗ^{87,83}.

Однако есть вопросы относительно безопасности препарата. В ходе клинических исследований в группе бедаквилина умерли 10 из 79 пациентов по сравнению с 2 из 81 пациента в группе, принимавшей стандартный режим. Хотя многие из этих смертей объяснялись последствиями туберкулеза, разница значимая, вызывает опасения и требует внимательного мониторинга в будущем по мере расширения использования бедаквилина. Оценка этих вопросов должна быть проведена в рамках фазы III клинических исследований.

ВОЗ выпустила предварительное руководство по использованию бедаквилина в лечении МЛУ ТБ в июне 2013 года⁸³. Расширение применения бедаквилина в рамках противотуберкулезных программ идет медленно, но в настоящее время ускоряется:

на февраль 2016 года бедаквилин получают 2300 пациентов противотуберкулезных программ¹⁵.

На настоящий момент отсутствуют данные о безопасности и эффективности комбинирования бедаквилина и деламаида и нет рекомендаций относительно их сочетания. В начале 2016 года должны начаться исследования межлекарственных взаимодействий, в рамках которых будет рассматриваться безопасность сочетания двух препаратов, способных вызывать удлинение интервала QT, для работы сердца⁸⁸.

НАДЕЖНЫЕ ИСТОЧНИКИ

В настоящее время все поставки бедаквилина в мире ведет компания «Janssen». Когда количество принимающих бедаквилин пациентов вырастет по всему миру, Janssen может рассмотреть привлечение международных партнеров для производства и (или) распространения препарата на рынке.

Бедаквилин разрешен к применению в 7 из 27 стран с высоким бременем МЛУ ТБ, на которые приходится 60 процентов случаев заболевания туберкулезом из стран с высоким бременем туберкулеза (Россия, Индия, ЮАР, Филиппины, Перу, Бангладеш и Узбекистан), а также поданы заявки на регистрацию еще в 9 из 27 стран с высоким бременем МЛУ ТБ, на которые приходится еще 20 процентов случаев заболевания туберкулезом. Недавно бедаквилин был зарегистрирован Главной организацией по контролю за стандартизацией лекарственных средств Индии для использования в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью под строгим контролем Новой государственной программы по борьбе с туберкулезом. Продажа и поставки бедаквилина в частном секторе запрещены.

Заявка на регистрацию бедаквилина в Кыргызстане была отклонена ввиду отсутствия данных фазы III клинических исследований. Janssen заключила лицензионное соглашение с компанией «Фармстандарт» с целью регистрации и вывода



бедаквилина на рынок в странах СНГ, а также Грузии, Туркменистане и Украине. К концу 2015 года Janssen объявила о постепенном прекращении программы сострадательного использования, которая была главным каналом получения бедаквилина до открытия программы по безвозмездному предоставлению бедаквилина.

ЦЕНЫ

11 декабря 2014 года Janssen официально объявила о программе безвозмездного предоставления бедаквилина⁸⁹, в рамках которой в течение следующих четырех лет компания бесплатно предоставит 30 000 курсов бедаквилина. С 1 апреля 2015 года бедаквилин при заказе через Глобальный механизм обеспечения лекарственными средствами поставляется бесплатно странам, подходящим для программы Janssen (это те страны, которые имеют право на гранты Глобального фонда на цели борьбы с туберкулезом), кроме ЮАР, которая исключена из программы.

Для целей настоящего доклада Janssen сообщила о том, что введет трехуровневую «схему» ценообразования с целью «уравновесить платежеспособность стран с бременем туберкулеза» для стран, которые не могут рассчитывать на получение грантов Глобального фонда⁹⁰. Страны будут классифицированы на три группы и, судя по первым сообщениям от компании, будут подразделяться на «страны с высоким уровнем дохода», «страны с уровнем дохода выше среднего» и «наименее развитые страны» или «страны с ограниченными ресурсами». Шестимесячный курс бедаквилина в странах с высоким уровнем дохода будет стоить 30 000 долларов США, в странах с уровнем дохода выше среднего — 3000 долларов, а в странах с ограниченными ресурсами — 900 долларов. Janssen особо отметила, что предлагаемые компанией расценки среднего и нижнего уровня установлены в соответствии с результатами спонсированной ВОЗ оценки экономической эффективности бедаквилина⁹¹.

Janssen сообщила, что страны будут сгруппированы в схеме одновременно по классификации Всемирного банка, основанной на оценочном уровне валового национального дохода, и на данных о бремени туберкулеза, представленных в докладе ВОЗ «Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью: глобальный доклад 2010 года об эпиднадзоре и ответных действиях». Однако компания не желала раскрывать информацию о распределении отдельных стран по группам пока не будут урегулированы все вопросы (и в некоторых случаях «до завершения выплат»). Пока не известно, какая цена будет предложена таким странам как Китай, которые относятся одновременно к странам с высоким бременем туберкулеза и странам с уровнем дохода выше среднего.

ПАТЕНТЫ

ЮНИТЭИД опубликовала обзорный отчет о патентовании бедаквилина, недавно разрешенного к применению⁹², в основных развивающихся странах.

В Индии, Китае и ЮАР были выданы патенты на соединение, которые истекают в 2023 — 2025 гг.⁹³ В процессе рассмотрения находится заявка на выдачу патента на соединение в Бразилии⁹⁴.

Кроме того, в нескольких странах, в том числе Армении, Азербайджане, Казахстане, России, Таджикистане, Украине и некоторых странах Африканской региональной организации интеллектуальной собственности (African Intellectual Property Organisation, ARIPO) и Африканской организации интеллектуальной собственности (Organisation Africaine de la Propriete Intellectuelle, OAPI)⁹⁴.

Патентная организация Индии выдала Janssen патент на соединение — IN236811, который истечет в 2023 году. Производители дженериков не заинтересованы в разработке препарата, если им не предоставят лицензию на продажи и поставки в развивающихся странах. Janssen подала заявку на несколько других видов «вечнозеленых» патентов на бедаквилин, которые в случае удовлетворения еще больше продлят монополию Janssen и задержат своевременное появление доступных дженерик-версий препаратов в Индии и многих развивающихся странах. Заявка на получение патента на использование бедаквилина в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза (6315/DELNP/2006) была удовлетворена, и патент IN264718 истекает только в мае 2025 года⁹⁵. Эта заявка также была удовлетворена в ЮАР и находится на рассмотрении в Китае и Бразилии⁹⁴.

Заявка на выдачу патента на соль бедаквилина (1220/ MUMNP/2009) была опротестована в марте 2013 года Обществом людей, живущих с ВИЧ, штата Махараштра и решение ожидается⁹⁶. Заявка на этот патент все еще рассматривается в Китае

и Бразилии, но уже была одобрена в ЮАР⁹⁴.

Обрабатывается еще одна заявка на получение патента на процесс производства бедаквилина, в том числе активного фармацевтического ингредиента, который в случае удовлетворения заявки будет действовать до 2026 года⁹⁷. Эта заявка была одобрена в ЮАР и Китае, но все еще рассматривается в Бразилии⁹⁴.

Важно также отметить, что бедаквилин входит в патенты на комбинированные режимы лечения. Эти патенты (например, WO2010026526) могут заблокировать разработку новых режимов лечения⁹⁸. Если патент WO2010026526 будет выдан, его действие продлится до 2029 года.

Учитывая наличие препятствий к доступности бедаквилина в виде патентов как на препарат в отдельности, так и в составе режимов лечения, понадобится активная стратегия по преодолению проблем с доступом.

Патенты на усовершенствованный продукт и вторичные патенты представляют типичную проблему в сфере фармацевтических средств и продлевают монополии даже после истечения срока действия патентов на соединение. Эту проблему можно частично решить, применяя строгие критерии к выдаче патентов и активно опротестовывая вторичные патенты. Таким образом, в Индии и других странах, где можно применять такие стратегии, процедура опротестования вторичных патентов на бедаквилин третьими сторонами до их выдачи станет важным способом того, чтобы избежать продления действия патента после истечения срока действия патента на соединение в 2023 году.

Кроме того, правительствам некоторых стран, а в особенности Индии, где патент на продукт блокирует производство дженериков даже на экспорт в страны, где продукт не запатентован, должны будут рассмотреть вариант введения обязательного лицензирования для того, чтобы сделать возможным производство, использование и экспорт более доступных дженерик-версий препаратов.

С ноября 2015 года Патентный фонд ЮНИТЕЙД имеет полномочия на ведение переговоров о добровольной выдаче лицензий на производство противотуберкулезных препаратов⁹⁹. Пока неясно, удастся ли Патентному фонду согласовать с Janssen добровольную лицензию, которая будет распространяться на широкий круг стран, включая страны с низким и средним уровнем дохода.

ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ

Безопасность и эффективность бедаквилина в лечении детей не установлена.

Срочно необходимы дополнительные исследования фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности препарата в детской популяции, особенно в лечении детей моложе пяти лет. Такие исследования запланированы в связи с необходимостью получения окончательного одобрения регуляторных органов^{100,101}.

В настоящее время детской лекарственной формы нет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Данные начальных этапов исследований указывают на то, что при совместном приеме с эфавиренцем сокращается концентрация бедаквилина в крови, а при совместном приеме с лопинавиром/ритонавиром концентрация бедаквилина повышается.

Необходимы более подробные исследования.

ОСОБЫЕ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Бедаквилин может влиять на сердечную проводимость (удлинение интервала QT). В редких случаях удлинение интервала QT может приводить к серьезному (еще реже — смертельному) нарушению (учащению) сердечных сокращений — желудочковой тахикардии. Важно иметь это в виду, поскольку некоторые другие препараты, например, моксифлоксацин и даламид, представляют аналогичные риски, и пока не известно, будет ли совместное назначение вызывать аддитивный эффект.



ДЕЛАМАНИД (Dlm) НОВЫЙ ПРЕПАРАТ / ГРУППА 5

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- Фармакологическая группа: нитроимидазол (производное нитро-дигидро-имидазооксазола).
- Код АТХ: J04AK06⁸².
- В октябре 2014 года ВОЗ выпустила предварительное руководство по использованию деламаманида в лечении МЛУ ТБ. Деламаманид был отнесен к 5-ой группе препаратов¹⁰².
- Деламаманид был впервые включен в 19-ое издание примерного перечня основных лекарственных средств ВОЗ²³.
- Формы выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг.
- В апреле 2014 одобрен Европейским медицинским агентством (EMA)¹¹¹.
- Показания, для использования по которым препарат был одобрен EMA: «в составе подходящего комбинированного режима лечения легочного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в лечении взрослых пациентов, для которых невозможно иным образом составить эффективный режим по ввиду устойчивости или непереносимости»¹¹¹.

РАСЦЕНКИ (В ДОЛЛ. США) И ДАННЫЕ О КАЧЕСТВЕ

Цена наименьшей единицы (то есть таблетки, капсулы или ампулы)

	Otsuka	Цена закупок через GDF
Качество	Одобен СРО*	Правила обеспечения качества GDF
Таблетки 50 мг	Производитель не предоставляет информацию о ценообразовании странам, не получающим гранты Глобального фонда.	2,530

* Бедаквилин был одобрен FDA США в ускоренном порядке на основании данных фазы IIb клинических исследований.

ДОСТУПНОСТЬ

Деламаманид был одобрен Европейским медицинским агентством и японским Агентством фармацевтических препаратов и медицинских устройств в 2014 году. Деламаманид, ранее OPC-67863, относится к классу дигидро-нитроимидазола, и основным механизмом его действия считается ингибирование синтеза метокси-миколевой и кето-миколевой кислот, входящих в состав клеточной стенки микобактерий.

Имеющиеся данные о препарате получены в ходе трех связанных клинических исследований фазы IIb с участием одной и той же когорты пациентов с диагнозом туберкулеза с МЛУ (исследования №204, 208 и наблюдательное исследование №116). В ходе этих исследований получены многообещающие результаты в среди пациентов, получавших деламаманид в течение 6 — 8 месяцев по сравнению с пациентами, получавшими деламаманид в течение 0 — 2 месяцев: в первой группе доля положительных результатов (излечение, лечение завершено) была значительно выше (75,5% по сравнению с 55%), и наблюдалась более низкая смертность (1% по сравнению с 8,3%).

Недавно закончился набор когорты в клиническое исследование фазы III для оценки эффективности препарата в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в сочетании с оптимальным основным режимом, рекомендуемым ВОЗ, результаты ожидаются в конце 2017 — начале 2018 года. ВОЗ выпустила предварительное руководство по использованию деламаманида в лечении туберкулеза

с МЛУ в ноябре 2014 года. Расширение масштабов использования деламаманида протекает медленно, и на февраль 2016 года вне рамок клинических исследований деламаманид получали только 180 пациентов. Большинство пациентов получили деламаманид через программы сострадательного использования.

В феврале 2016 года компания «Otsuka» и Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами объявили, что деламаманид будет доступен для стран, имеющих право на гранты Глобального фонда через Глобальный механизм по цене 1700 долларов за курс³¹. Однако учитывая, что деламаманид на настоящий момент зарегистрирован только в Японии, Республике Корея и Европейском Союзе, доступ к препарату для противотуберкулезных служб в среднесрочной перспективе останется крайне затрудненным, а в краткосрочной перспективе странам придется предоставлять освобождение от импортных пошлин.

На настоящее время отсутствуют данные и рекомендации относительно безопасности и эффективности совместного применения деламаманида и бедаквилина. В начале 2016 года должны начаться исследования межлекарственных взаимодействий, в рамках которых будет рассматриваться безопасность сочетания двух препаратов, способных вызывать удлинение интервала QT, для работы сердца¹⁰³.

ЦЕНЫ

Цена GDF для стран, подходящих для грантов Глобального фонда, составляет 1700 долларов за курс лечения³¹. Принимая во внимание, что деламанид — это только один препарат, который необходимо комбинировать с несколькими другими, чтобы составить режим лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, такая цена чрезмерно высока для большинства стран с высоким бременем МЛУ ТБ. Производитель не раскрыл информацию о стратегии ценообразования, применяемой для стран, которые не могут рассчитывать на гранты Глобального фонда.

НАДЕЖНЫЕ ИСТОЧНИКИ

Деламанид был одобрен только ЕМА, а также в Японии и Республике Корея. Заявки на регистрацию были поданы в Китае и Гонконге.

ПАТЕНТЫ

Otsuka, компания-изобретатель, получила несколько патентов на деламанид.

Индия, ключевой производитель противотуберкулезных препаратов, выдала компании «Otsuka Pharmaceuticals Ltd.» патент на соединение (IN250365), который истекает в 2023 году. Одобрив патентную заявку (9790/DELNP/2007) на соль препарата (очевидную форму), патентная организация фактически продлила монополию еще на три года, с 2023 до 2026 года. Еще одна заявка (1255/KOLNP/2008) на выдачу патента на использование в сочетании с другими препаратами тоже была одобрена.

Более того, компания «Otsuka», держатель нескольких патентов в Индии (патент на соединение IN250365, патент на соли IN253642, патент на использование в составе комбинации препаратов), не прилагает никаких усилий по осуществлению патента в Индии путем подачи заявки на регистрацию, проведения необходимых исследований на месте и предоставления препарата индийской противотуберкулезной службе, хотя с момента выдачи патента прошло уже три года.

В отчете об осуществлении патентов (форма №27), связанных с деламанидом, поданном патентной организации Индии, раскрывается поразительный факт: запатентованное изобретение не применяется в Индии. Из отчета также следует, что изобретение не импортируется из какой-либо другой страны и на него не выдано никаких лицензий и сублицензий.

Патенты на соединение также были выданы в Китае, ЮАР и США и истекают в 2023 — 2025 гг.⁹⁴ Заявка на получение патента находится на рассмотрении в Бразилии⁹⁴. Помимо этого, в Индии, Китае и ЮАР выдан, а в Бразилии рассматривается⁶⁰ патент на фармацевтическую композицию деламанида и его

производных¹⁰⁴ и патент на использование деламанида в сочетании с другими препаратами¹⁰⁵. Эти патенты будут действовать до 2016 года⁹⁴.

Несколько вторичных патентов могут создать дополнительные помехи для появления на рынке дженериков деламанида. В частности, в Индии и Китае были выданы два патента на процесс производства промежуточных соединений, которые будут действовать до 2023 — 2025 гг.^{106, 107} Кроме того, в Индии и Китае был выдан отдельный патент на процесс производства деламанида, истекающий в 2025 году¹⁰⁸. В Китае выдан дополнительный патент на промежуточное соединение деламанида, который истекает в 2031 году¹⁰⁹.

С ноября 2015 года Патентный фонд ЮНИТЕЙД имеет полномочия на ведение переговоров о добровольной выдаче лицензий на производство противотуберкулезных препаратов⁹⁹. Пока неясно, удастся ли Патентному фонду согласовать с Janssen добровольную лицензию, которая будет распространяться на широкий круг стран, включая страны с низким и средним уровнем дохода.

ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ

Безопасность и эффективность деламанида в лечении детей не установлена. В настоящее время проводятся исследования применения деламанида в лечении детей. Завершены исследования биоэквивалентности. Начался набор когорт, поданы данные по группе 6 — 15 лет, а также начинается набор в когорты 3 — 5 лет и 0 — 3 лет.

Разрабатывается детская форма препарата.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Первые этапы исследований не выявили значительных изменений концентраций тенофовира, лопинавира-ритонавира или эфавиренца при совместном приеме с деламанидом. Однако при совместном приеме с лопинавиром-ритонавиром концентрация деламанида повышается на 20 процентов, а также на 30 процентов повышается концентрация метаболита деламанида DM - 6705.

Требуются более подробные исследования.

ОСОБЫЕ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Деламанид может влиять на сердечную проводимость (удлинение интервала QT). В редких случаях удлинение интервала QT может приводить к серьезному (еще реже — смертельному) нарушению (учащению) сердечных сокращений — желудочковой тахикардии. Важно иметь это в виду, поскольку некоторые другие препараты, например, моксифлоксацин и деламанид, представляют аналогичные риски, и пока не известно, будет ли совместное назначение вызывать аддитивный эффект.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. СВОДНАЯ ТАБЛИЦА РАСЦЕНОК, ПРЕДОСТАВЛЕННЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЯМИ

В таблице представлены цены на наименьшие единицы (то есть таблетки, капсулы или ампулы).

Условия продажи и доставки, предлагаемые отдельными компаниями, см. в Приложении 2.

Препарат	Поставки GDF	Компании-производители					
		Cadila	Cipla	Pharmatex	Vianex		
АМИКАЦИН	GDF						
Р-р для инъекций 500 мг/2 мл	0,678 — 0,805	0,980	1,600	0,678	2,500		
КАНАМИЦИН		Macleods	Meiji	Panpharma			
Порошок 1 г	1,000-1,721	1,000	xx	Производитель не согласился на публикацию цен			
Раствор 1 г/4 мл	2,560	xx	Производитель не согласился на публикацию цен	xx			
КАПРЕОМИЦИН		Akorn	Aspen	Hisun	Macleods	Vianex	
Порошок 1 г	3,800-4,700	8,000	8,100	Производитель не согласился на публикацию цен	4,150	6,000	
МОКСИФЛОКСАЦИН		Cipla	Hetero	Macleods	Microlabs	Sunpharma	
Таблетки 400 мг	0,437-0,540	0,600	0,660	0,580	Производитель не согласился на публикацию цен	0,510	
ЛЕВОФЛОКСАЦИН		Apotex*	Cipla	Hetero	Labatec	Macleods	Microlabs
Таблетки 250 мг	0,033-0,055	0,090	0,061	0,059	1,538	0,043	0,057
Таблетки 500 мг	0,059-0,097	0,130	0,110	0,105	2,315	0,078	0,092
Таблетки 750 мг	0,100	0,150	xx	0,240	xx	0,128	xx
ЭТИОНАМИД		Macleods	Cipla	Lupin	Macleods	Microlabs	
Таблетки 125 мг	xx	0,112	xx	xx	xx	xx	
Таблетки 250 мг	0,062-0,080	xx	0,098	Производитель не согласился на публикацию цен	0,066	0,082	
ПРОТИОНАМИД		Fatol	Lupin	Microlabs	Olainfarm		
Таблетки 250 мг	0,130-0,178	Производитель не согласился на публикацию цен	Производитель не согласился на публикацию цен	0,120	0,100		
ЦИКЛОСЕРИН		Cipla	Dong-A	Macleods	Microlabs	Strides	
Капсулы 250 мг	0,187-0,330	Данных о цене не было во время сбора информации	0,216	0,390	Производитель не согласился на публикацию цен	0,600	
ТЕРИЗИДОН		Fatol	Macleods				
Капсулы 250 мг	1,588-1,666	Производитель не согласился на публикацию цен	0,850				
ПАСК		Jacobus					
Гранулы 4 г	1,333	1,500					
Натриевая соль ПАСК		Macleods	Olainfarm				
Гранулы 9,2 г	1,690	1,690	xx				
Гранулы 100 г	18,360	18,360	xx				
Порошок д/пригот. суспензии 5,52 г	1,370	xx	1,400				
КЛОФАЗИМИН		Novartis					
Капсулы 50 мг	0,547-0,713	Производитель не согласился на публикацию цен					
Капсулы 100 мг	1,095-1,267	Производитель не согласился на публикацию цен					
ЛИНЕЗОЛИД		Hetero	Macleods	Pfizer			
Таблетки 600 мг	5,350-5,480	5,800	5,500	Производитель не обнародовал стратегию ценообразования			
Гранулы д/пригот. суспензии 100 мг/5 мл	xx	xx	xx	Производитель не обнародовал стратегию ценообразования			
БЕДАКВИЛИН		Janssen					
Таблетки 100 мг	0,00 (бесплатно)	Несколько уровней цен в зависимости от доступности и времени. См. цены в источниках GDF и (или) USAID.					

* На условиях CIF (Инкотермс)

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. УСЛОВИЯ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Критерии получения отличаются от компании к компании. В таблице ниже указана информация об условиях, предоставленная производителями.

Компания	Доступность (страны)	Доступность (организации)	Дополнительные комментарии	Доставка
AKORN	Цена актуальна только за пределами США и Канады	Без ограничений	Объем минимальной закупки: одна партия	EXW (франко завод)
APOTEX	Без ограничений	Без ограничений		CIF по воздуху до аэропорта назначения
ASPEN	Только ЮАР	Без ограничений		EXW (франко завод)
CADILA	Все страны кроме европейских и США	Без ограничений	Цена актуальна до ноября 2016	EXW (франко завод)
CIPLA	Открытые для дженериков страны	Государственный сектор		EXW (франко завод)
DONG-A				EXW (франко завод)
FATOL	Без ограничений	Без ограничений		EXW (франко завод)
HETERO	Без ограничений	Без ограничений		EXW (франко завод)
JACOBUS	Без ограничений	Без ограничений		EXW (франко завод)
JANSSEN	Все страны	В странах с низким и средним уровнем дохода бедаквилин можно получить через GDF. В отдельных странах с низким и высоким уровнем дохода бедаквилин также поставляется через местное подразделение Janssen напрямую противотуберкулезной / медицинской службе (или специальному закупщику).	1 апреля USAID и Janssen совместно объявили о четырехлетней программе безвозмездного предоставления бедаквилена. Подробно о критериях участия см. http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/bedaquiline.asp	Доставка товара в большинстве случаев производится через Глобальный механизм по обеспечению ЛС (GDF). Полную информацию можно получить у GDF.
LUPIN	Все страны, где GDF, MSF, Панамериканская организация здравоохранения, ПРООН, Damien поставляют ПТП для противотуберкулезных служб и (или) программ.	Организации-закупщики, в том числе GDF, MSF, Панамериканская организация здравоохранения, ПРООН, Damien.		EXW (франко завод)
MACLEODS	Цены зависят от объемов и регистрации. Macleods отгружает товары, не зарегистрированные в стране назначения, только при облегчении импортных пошлин.	Цены зависят от объемов закупки. Macleods не ограничивает продажи ни для каких клиентов.		EXW (франко завод)
MICROLABS	Без ограничений	Без ограничений		EXW (франко завод)
OLAINFARM	Без ограничений	Без ограничений		EXW (франко завод)
OTSUKA	Цена не сообщается	Без ограничений		EXW (франко завод)
PANPHARMA				
PHARMATEX	Без ограничений	Без ограничений		EXW (франко завод)
SUNPHARMA	Без ограничений при условии наличия разрешения на импорт или действующей регистрации в стране.	Без ограничений		EXW (франко завод)
VIANEX	Без ограничений кроме США	Без ограничений		EXW (франко завод)

Определения коммерческих терминов см. в глоссарии.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. ПОСЛЕДНЯЯ ИНФОРМАЦИЯ

Доклад «Резервные препараты под микроскопом» был отправлен в печать незадолго до того, как Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами должен был обновить цены на препараты для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза 1 мая 2016 года. В настоящем приложении приводится последняя информация о расценках на отдельные препараты и полные курсы.

	Курс, мес.	Минимальная цена на единицу в долл. США (заверенного качества), 2015 год	Стоимость курса лечения, долл.	Максимальная цена на единицу в долл. США (заверенного качества)	Стоимость курса лечения, долл.
КАПРЕОМИЦИН ПОРОШОК 1 г	8	3,80	912,00	8,00	1920,00
ЦИКЛОСЕРИН КАПСУЛЫ 250 мг	24	0,19	403,92	0,60	1296,00
ЭТИОНАМИД ТАБЛЕТКИ 250 мг	24	0,07	133,92	0,10	211,68
МОКСИФЛОКСАЦИН ТАБЛЕТКИ 400 мг	24	0,44	314,64	0,66	475,20
ПИРАЗИНАМИД ТАБЛЕТКИ 400 мг	24	0,02	55,59	0,03	67,68
		Итоговая стоимость	1820,07		3970,56

	Курс, мес.	Минимальная цена на единицу в долл. США (заверенного качества), 2015 год	Стоимость курса лечения, долл.	Максимальная цена на единицу в долл. США (заверенного качества)	Стоимость курса лечения, долл.
КАПРЕОМИЦИН ПОРОШОК 1 г	8	3,80	912,00	8,00	1920,00
ПАСК/НАТРИЕВАЯ СОЛЬ ПАСК	24	1,34	1919,52	1,69	2433,60
ЭТИОНАМИД ТАБЛЕТКИ 250 мг	24	0,07	133,92	0,10	211,68
МОКСИФЛОКСАЦИН ТАБЛЕТКИ 400 мг	24	0,44	314,64	0,66	475,20
ПИРАЗИНАМИД ТАБЛЕТКИ 400 мг	24	0,02	55,59	0,03	67,68
		Итоговая стоимость	3335,67		5108,16

	Курс, мес.	Минимальная цена на единицу в долл. США (заверенного качества), 2016 год	Стоимость курса лечения, долл.	Максимальная цена на единицу в долл. США (заверенного качества)	Стоимость курса лечения, долл.
КАПРЕОМИЦИН ПОРОШОК 1 г	8	3,60	864,00	8,00	1920,00
ЦИКЛОСЕРИН КАПСУЛЫ 250 мг	24	0,19	403,92	0,60	1296,00
ЭТИОНАМИД ТАБЛЕТКИ 250 мг	24	0,07	138,24	0,10	211,68
МОКСИФЛОКСАЦИН ТАБЛЕТКИ 400 мг	24	0,31	223,20	0,66	475,20
ПИРАЗИНАМИД ТАБЛЕТКИ 400 мг	24	0,02	55,59	0,03	67,68
		Итоговая стоимость	1684,95		3970,56

	Курс, мес.	Минимальная цена на единицу в долл. США (заверенного качества), 2015 год	Стоимость курса лечения, долл.	Максимальная цена на единицу в долл. США (заверенного качества)	Стоимость курса лечения, долл.
КАПРЕОМИЦИН ПОРОШОК 1 г	8	3,60	864,00	8,00	1920,00
ПАСК/НАТРИЕВАЯ СОЛЬ ПАСК	24	1,24	1785,60	1,69	2433,60
ЭТИОНАМИД ТАБЛЕТКИ 250 мг	24	0,07	138,24	0,10	211,68
МОКСИФЛОКСАЦИН ТАБЛЕТКИ 400 мг	24	0,31	223,20	0,66	475,20
ПИРАЗИНАМИД ТАБЛЕТКИ 400 мг	24	0,02	55,59	0,03	67,68
		Итоговая стоимость	3066,63		5108,16

ПРИЛОЖЕНИЕ 4. НОВАЯ СВОДНАЯ ТАБЛИЦА РАСЦЕНОК

Препарат	Закупки GDF	Закупки GDF	Компании (Компании, отмеченные значком «х», в настоящее производят указанные препараты завершенного качества. Конкретные расценки на продукты определенных производителей не были предоставлены).					
			Cadila	Cipla	Pharmatex	Vianex		
АМИКАЦИН	\$, 2015	\$, май 2016						
Раствор для инъекций 500 мг/2 мл	0,678-0,805	0,635-0,674 -6%	x	x	x	x		
КАНАМИЦИН			Macleods	Meiji	Panpharma	Shanghai Harvest		
Порошок 0,5 г	-	0,850	x					
Раствор 0,5 г/2 мл	-	0,850				x		
Порошок 1 г	1,000-1,721	2,250 / +125%	x		x			
Раствор 1 г/4 мл	2,560	2,360 / -9%		x		x		
КАПРЕОМИЦИН			Akorn	Aspen	Hisun	Macleods	Vianex	
Порошок 1 г	3,800-4,700	3,600-4,700 -5%	x	x	x	x	x	
			Cipla	Hetero	Macleods	Microlabs	Sunpharma	
Таблетки 400 мг	0,437-0,540	0,310-0,386 -29%	x	x	x	x	x	
ЛЕВОФЛОКСАЦИН			Apotex	Cipla	Hetero	Labatec	Macleods	Microlabs
Таблетки 250 мг	0,033-0,055	0,028-0,038 -15%	x	x	x	x	x	x
Таблетки 500 мг	0,059-0,097	0,049-0,064 -17%	x	x	x	x	x	x
Таблетки 750 мг	0,100	0,100	x		x		x	
ЭТИОНАМИД			Macleods	Cipla	Lupin	Microlabs		
Таблетки 125 мг	-	0,100	x					
Таблетки 250 мг	0,062-0,080	0,064-0,067	x	x	x	x		
ПРОТИОНАМИД			Fatol	Lupin	Microlabs	Olainfarm		
Таблетки 250 мг	0,130-0,178	0,059-0,155 -56%	x	x	x	x		
ЦИКЛОСЕРИН			Cipla	Dong-A	Macleods	Microlabs	Strides	
Капсулы 250 мг	0,187-0,330	0,187-0,288	x	x	x	x	x	
ТЕРИЗИДОН			Fatol	Macleods				
Капсулы 250 мг	1,588-1,666	1,666-3,490 +5%	x	x				
ПАСК			Jacobus					
Гранулы 4 г	1,333	1,333						
Натриевая соль ПАСК			Macleods	Olainfarm				
Гранулы 9,2 г	1,690	1,240 -27%	x					
Гранулы 100 г	18,360	-	x					
Порошок 5,52 г	1,370	1,350		x				
КЛОФАЗИМИН			Novartis					
Капсулы 50 мг	0,547-0,713	0,547	x					
Капсулы 100 мг	1,095-1,267	1,095	x					
ЛИНЕЗОЛИД			Hetero	Pfizer	Teva			
Таблетки 600 мг	5,350-5,480	1,379-1,521 -73%	x	x	x			
Гранулы 100 мг/5 мл	-	-		x				
БЕДАКВИЛИН			Janssen					
Таблетки 100 мг	0,00 В дар		x					
ДЕЛАМАНИД			Otsuka					
Таблетки 50 мг	2,530		x					

ПРИЛОЖЕНИЕ 5. КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ

Здесь приводятся контактные данные производителей, предоставивших информацию о ценах для настоящей публикации.

AKORN

Lana Vostrova
Associate Director, Global Business Development
1925 West Field Court, Suite 300,
Lake Forest, Illinois 60045 USA
Tel: +1 631 789 8228 (ext. 4185)
E-mail: lana.vostrova@akorn.com

APOTEX

Patti Black
Manager, International Tenders
150 Signet Drive, Toronto,
Ontario Canada M9L 1T9
Tel: +1 416 401 7345
E-mail: pblack@apotex.com

ASPEN

Stavros Nicolaou
Senior Executive, Strategic Trade Development
Building 7, Healthcare Park, Woodlands
Drive, Woodmead, Sandton, 2196 South Africa
Tel: +2 711 239 6798
E-mail: SNicolaou@aspenspharma.com

CADILA

Supreet Sharma
Manager, International Business
Cadila Pharmaceuticals Ltd, Sarkhej Dholka Road,
Bhat, Ahmedabad - 382210, Gujarat, India
Tel: +91 27 18225001
E-mail: supreet.sharma@cadilapharma.co.in

CIPLA

Mr. Sharadd Jain, Mr. Rahul Lande
Global Institutional Business
Cipla Ltd, 289, Belasis Road,
Mumbai Central, Mumbai-08, India
Tel: +91 22 2302 5387, 5686
E-mail: sharadd.jain@cipla.com
rahul.lande@cipla.com

DONG-A

Patch Lee
Regional Manager
64, Cheonho-daero, Dongdaemun-gu,
Seoul, South Korea
Tel: +82 2 920 8683
E-mail: ljs@donga.co.kr

FATOL

Ulrike Wandt
International Business
RIEMSER Pharma GmbH, Site Fatol
Arzneimittel, Robert-Koch-Strasse,
66578 Schiffweiler, Germany
Tel: +49 30 33 84 27 411
E-mail: wandt@riemser.com

HETERO

Prashant Sisodia
Vice President, International Marketing
Hetero Labs Ltd, Hetero Corporate, 7-2-A2,
Industrial Estates, Sanath Nagar,
Hyderabad-500 013, Telangana, India
Tel: +91 40 23704923/24/25
E-mail: prashant.s@heterodrugs.com

JACOBUS

Laura Jacobus
Vice President
Jacobus Pharmaceutical Co. Inc.,
37 Cleveland Lane, Princeton,
New Jersey 08540 USA
Tel: +1 609 921 7447 (Ext. 208)
E-mail: Lrjacobus@aol.com

JANSSEN

Ross Underwood
Global Access Commercial Leader
Janssen Pharmaceuticals Inc,
1000 U.S. Route 202 South, Raritan,
New Jersey 08869 USA
Tel: +1 908 722 5393
E-mail: runderw@its.jnj.com

LABATEC

Faisal Darwazeh
General Manager
31 Rue du Cardinal Jounet,
1217 Meyrin, Switzerland
Tel: +41 5937825
E-mail: faisal.darwazeh@labatec.ch

LUPIN

Srikant Kulkarni/Mukul Jerath
Senior Vice President-Exports/
General Manager-Global Institutional Business
Lupin Limited, Laxmi Towers, B Wing,
4th Floor, Bandra Kurla Complex,
Bandra (East), Mumbai, India 400086
Tel: +91 22 66402242
E-mail: shrikantkulkarni@lupinpharma.com
mukuljerath@lupin.com

MACLEODS

Vijay Agarwal
Business Development Director
Macleods Pharmaceuticals Lts,
304 Atlanta Arcade, Andheri Kurla Road,
Andheri East, Mumbai, 400099 India
Tel: +91 22 61132900
E-mail: vijay@macleodspharma.com

MICROLABS

N.K.Kothari
President, International Operations
Microlabs Ltd, No.11 Bank Street,
Kilpauk, Chennai 600010, India
Tel: +91 44 26450789, 26471205
E-mail: nkkothari@microlabs.in,
nkkothari@hotmail.com

OLAINFARM

Mrs. Elena Vasilevskaya
Senior Manager, Business Development Division
5 Rupnicu Street, Olaine LV-2114, Latvia
Tel: +371 67013745
E-mail: evasilevskaja@olainfarm.lv,
olainfarm@olainfarm.lv

OTSUKA

Marc Desito
Communications Director
7 Rue du Mont-Blanc, 1201 Geneva,
Switzerland
Tel: +41 22 5607960
E-mail: communication@otsuka.ch

PANPHARMA

Gildas Blonsard
Sales Manager
ZI du Clairay 35133 Luitré, France
Tel: +33 299979212
E-mail: panpharma@panpharma.fr

PHARMATEX

Antonio Sergio Tripodi
CEO
Pharmatex Italia Srl, Via Appiani,
22-20121 Milan, Italy
Tel: +39 02 29000410
E-mail: info@pharmatex.it

SUNPHARMA

Ravi Mehta
Head of Global ARV Business
Sun Pharmaceutical Industries Ltd, 201 B/1,
Western Express Highway, Georegaon [E],
Mumbai 400063, India
Tel: +91 22 43244324
E-mail: ravi.mehta@sunpharma.com

VIANEX

Mrs. LEMONIA Xenitos
Export Director
Tatoiou Street, 18th km National Road
Athens-Lamia, 146 71 Athens, Greece
Tel: +30 210 800 9634
E-mail: xenitoul@vianex.gr



1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015 [Online]. Geneva; WHO: 2015 [cited 2016 Jan 19]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. MSF. First new TB drugs in half a century reach just 2% of people who need them. Press Release. 3 December 2015. [Cited 2016 Jan 27]. Available from: <http://www.msfaccess.org/about-us/media-room/press-releases/first-new-tb-drugs-half-century-reach-just-2-people-who-need-them>
3. MSF. Out of Step 2015: TB policies in 24 countries [Online]. Geneva; MSF: 2015 Nov [cited 2016 Jan 27]. Available from: <http://www.msfaccess.org/content/report-out-step-2015-tb-policies-24-countries>
4. MSF. DR-TB Drugs Under the Microscope. March 2011 [cited 2016 Jan 27]. Available from: <https://www.msfaccess.org/our-work/overcoming-barriers-access/article/888>
5. Dooley KE, Obuku EA, Durakovic N, Belitsky V, Mitnick C, Nuer-mberger EL. World Health Organization group 5 drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: unclear efficacy or untapped potential? *J Infect Dis.* 2013;207(9):1352–1358. doi:10.1093/infdis/jjs460.
6. Cox H, Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(4):447–454. doi:10.5588/ijtld.11.0451.
7. Hill, J. South Africa is coughing up too much money for DR-TB treatment [Online]. MSF 2016 [cited 2016 Jan 19]. Available from: <http://www.nspreview.org/2015/11/30/south-africa-is-coughing-up-too-much-money-for-dr-tb-treatment/>
8. Knoetze, D. The need for medicines for drug-resistant [Online]. Ground Up: 2014 Nov 26 [cited 2016 Jan 19]. Available from: http://www.groundup.org.za/article/the_need_for_medicines_for_drug_resistant_tb_2475/
9. Gotham D et al. Target generic prices for novel treatments for drug-resistant tuberculosis. 15th European AIDS Conference, Barcelona, abstract PS2/4, 2015 [cited 2015 Oct 30].
10. Nunn A, Rusen I, Van Deun A, Torrea G, Phillips P, Chiang C, S Bertel Squire, Madan J and Meredith K. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014, 15:353
11. Lessem, E. Tuberculosis drug development hobbles forward. I-base: 2014 Jul 19 [cited 2016 Jan 19]. Available from: <http://i-base.info/htb/26985>
12. RESIST-TB. DR-TB Clinical Trials Progress Report [Online]. Updated 2015 October 19 [cited 2015 Nov 9]. Available from: http://www.resisttb.org/?page_id=1602
13. Brigden G, Hewison C, Varaine H. New developments in the treatment of drug-resistant tuberculosis: clinical utility of bedaquiline and delamanid. *Infection and Drug Resistance* [Online]. 2015 October 30 [cited 2015 November 2]. Available from: <https://www.dovepress.com/new-developments-in-the-treatment-of-drug-resistant-tuberculosis-clini-peer-reviewed-article-IDR> (p. 372)
14. Ndjeka N, Conradie F, Schnippel K, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 19(8):979-985. 2015 [cited 2015 Nov 4]
15. DR-TB STAT Update, January 2016. For more information on DR-TB STAT, see: <http://www.stoptb.org/wg/mdrtb/taskforces.asp?tf=4>
16. Sampson S. What needs to be added to South Africa's anti-TB toolbox. *The Conversation* [Online] 2015 May 15 [Cited 2015 Nov 2]. Available from: <http://theconversation.com/what-needs-to-be-added-to-south-africas-anti-tb-toolbox-40538>; Department of Health, Republic of South Africa. Invitation to Bid HP02-2015AI/01: Supply and Delivery of Anti-infective Medicines (Antibiotics, Antifungal, Antiprotozoal and Antiviral Agents) to the Department of Health for the Period Up to 30 September 2017 [Online]. 2015 August 28 [cited 2015 Nov 2]. Available from: <http://www.health.gov.za/tender/docs/tenders/HP022015AI01Bid.pdf>
17. Médecins Sans Frontières. Letter to the Department of Health of South Africa. 2 March 2015
18. Mukadi YD. Bedaquiline Donation Program & USAID's Perspectives on Introduction and Access to New Drugs [Online]. 2015 April 27 [cited 2015 Oct 30]. Available from: http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/M7/2.%20MUKADI_bdg%20donation%20programme%20USAID.pdf
19. USAID. USAID To Reach Patients In More Than 100 Countries With Life-saving Medicine for Drug-resistant Tuberculosis [Online]. 2015 October 19 [cited 2015 Oct 30]. Available from: <https://www.usaid.gov/what-we-do/global-health/tuberculosis/resources/news-and-updates/usaid-reach-patients-more-100>
20. World Health Organization Global TB Programme. NewsFlash: An initiative to extend access to a new TB drug [Online]. 2015 April 28 [cited 2015 Oct 29]. Available from: <http://us8.campaign-archive1.com/?u=f093a7c38a3780cd9504f8d9d&id=e5f466b8a8&e=f946a4a378>
21. Médecins Sans Frontières. MSF response to announcement of Otsuka's donation programme for the TB drug delamanid [Online]. 2015 April 29 [cited 2015 Oct 29]. Available from: <http://www.msfaccess.org/about-us/media-room/press-releases/msf-response-announcement-otsukas-donation-programme-tb-drug>
22. World Health Organization. 8th Invitation to manufacturers of Active Pharmaceutical Ingredients (API) to submit an Expression of Interest (EOI) for API evaluation to the WHO Prequalification Team—Medicines [Online] 2015 August. [cited 2015 Oct 30]. Available from: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/eoi/2015/API-EOI_V8_1.pdf
23. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines (19th Edition). [Online] 2015 August [cited 2015 Oct 29]. Available from: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/EML_2015_FINAL_amended_AUG2015.pdf?ua=1
24. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=2761171. [cited 2015 Oct 29]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/thioamide>
25. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. STREAM clinical trial to test first all-oral MDR-TB treatment regimen [Online]. [cited 2015 Oct 29]. Available from: <http://www.theunion.org/what-we-do/research/clinical-trials>
26. ClinicalTrials.gov. A Phase 2 Open Label Partially Randomized Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Combinations of Bedaquiline, Moxifloxacin, PA-824 and Pyrazinamide in Adult Subjects With Drug-Sensitive or Multi Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. (NC-005) [Online]. Global Alliance for TB Development: 2016 January [cited 2016 Jan 19]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193776>
27. ClinicalTrials.gov. Shortening Treatment by Advancing Novel Drugs (STAND) [Online]. Global Alliance for TB Development: 2016 January [cited 2016 Jan 19]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02342886>
28. MSF. TB Practecal: innovating MDR-TB treatment [Online]. [cited 2016 Jan 19]. Available from: www.msf.org.uk/tb-practecal
29. Partners in Health, Médecins Sans Frontières, Interactive Research & Development. The endTB Project: Expanding New Drugs for TB [Online]. 2015 April 29 [cited 2015 October 29]. Available from: http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/M7/3.%20RICH_endTB%20Project.pdf (of the 16 countries, MSF will be the implementing partner in 7: Armenia, Belarus, Georgia, India, Kenya, Kyrgyzstan, Myanmar)

30. Médecins Sans Frontières. The 3P Project. [cited 2016 Jan 19]. Available from: <http://www.msfaccess.org/spotlight-on/3p-project-new-approach-developing-better-treatments-tb>
31. Stop TB Partnership. Stop-TB Partnership's Global Drug Facility jumpstarts access to new drugs for multidrug-resistant tuberculosis with innovative public-private partnerships. 2016, February 24. [Online] cited 2016 February 24. Available from: <http://www.eurekalert.org/pub-releases/2016-02/stpu-spg022416.php>
32. European Medicines Agency. Deltyba - Opinion. 2013, November 22. [Online]. Cited 2016 February 25. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002552/smops/Positive/human_smop_000572.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
33. World Health Organization. Prequalification of Medicines Programme [Online]. 2016 [cited 2016 Jan 19]. Available from: <http://apps.who.int/prequal/>
36. World Health Organization/Norwegian Institute for Public Health. ATC/DDD Index 2013 [Online]. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; Geneva, 2012, December 20 [cited 2016 Jan 19]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
37. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis - 2011 update [Online]. WHO; Geneva, 2011 [cited 2016 Jan 19]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf
38. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children, 5th edition, Revised April 2013 [Online]. WHO; Geneva, April 2015 (Revised August 2015) [cited 2016 Jan 19]. Available from: <http://who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>
39. US FDA. Amikacin overview. [Online]. United States Food and Drug Administration. [cited 2016 Jan 19] Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=AMIKACIN%20SULFATE>
40. Drugs.com. Amikacin official FDA information, side effects and uses. [Online] 2007, December [cited 2016 Jan 19]. Available from: <http://www.drugs.com/pro/amikacin.html>
41. Drugs.com. Kantrex official FDA information, side effects and uses [Online]. 2006, March [cited 2016 Jan 19]. Available from: <http://www.drugs.com/pro/kantrex.html>
42. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd Edition [Online]. WHO; Geneva, 2014 [cited 2016 Jan 19]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>
43. Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. Management of multidrug-resistant tuberculosis in children: a field guide. 2nd Edition [Online]. Boston, 2015 [cited 2016 Jan 19]. Available from: http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2015/11/Field_Handbook_2nd_Ed_revised-no-logos_07Jul15.pdf
44. US FDA. Approved product label: USFDA Capastat [Online]. United States Food and Drug Administration. 2008, January 14 [cited 2016 Jan 19]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>
45. US FDA. Cycloserine drug product details [Online]. United States Food and Drug Administration [cited 2016 Jan 19]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
46. US FDA. Highlights of prescribing information: Avelox [Online]. United States Food and Drug Administration. 2011, January [cited 2016 Jan 19]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021085s047,021277s0411bl.pdf
47. Espacenet. Crystal modification of CDCH a process for its preparation and pharmaceutical formulations comprising this modification [Online]. Munich: European Patent Office; 2012 September 24 [cited 16 Oct 2015]. Available from: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19981215&C=US&NR=5849752A&KC=A
48. Espacenet. Pharmaceutical moxifloxacin preparation [Online]. European Patent Office, 2012 September 24 [cited 16 Oct 2015] Available from: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20030826&CC=US&NR=6610327B1&KC=B1
49. United States Food and Drug Administration. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [Online]. US FDA [cited 16 Oct 2015]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/queryai.cfm>
50. Thee S, Garcia-Prats A, Donald P, Hesseling A, Schaaf H. Fluoroquinolones for the treatment of tuberculosis in children. Tuberculosis. 2015;95(3):229-245.
51. US FDA. Levofloxacin drug details. [Online]. United States Food and Drug Administration [cited 2016 Jan 19]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
52. US FDA. Trecator (ethiomanide tablets, USP) [Online] United States Food and Drug Administration. 2005, December (revised) [cited 2016 Jan 19]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/013026s024bl.pdf
53. Axel A, Dr. Personal Communication with Karen Day. [E-mail]. 2011, March 11.
54. Terizidone product specifications provided to MSF by RIEMSER Arzneimittel AG, Germany, 2011, June 6.
55. US FDA. Cycloserine drug product details. [Online]. United States Food and Drug Administration [cited 2016 Jan 19]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
56. US FDA. Paser drug details. [Online]. United States Food and Drug Administration [cited 2016 Jan 19]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>
57. US FDA. Linezolid drug details [Online]. United States Food and Drug Administration [cited 2016 Jan 19]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=LINEZOLID>
58. Gopal M, Padayatchi N, Metcalfe JZ, O'Donnell MR. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis [Online]. 2013 [cited 2013 Oct 04];17(8):1001-1007. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23541151> doi: 10.5588/ijtld.12.0144
59. World Health Organization. Use of clofazimine for treating ENL reactions in leprosy [Online]. Geneva: World Health Organization; [cited 2016 Jan 19]. Available from: <http://www.who.int/lep/mdt/clofazimine/en/index.html>
60. Direct communication from Novartis; no public source available
61. World Health Organization. 2nd Global Green Light Committee Meeting Report [Online]. Geneva: World Health Organization; 2012 Feb [cited 2016 Jan 19]. Available from: <http://www.who.int/tb/challenges/mdr/greenlightcommittee/Meetingreport2ndgGLCmeeting.pdf>
62. Global Drug Facility/Global Fund. Global Fund (GF) and Global Drug facility (GDF) Invitation to manufacturers of first, second and third-line anti-tuberculosis medicines to submit an Expression of Interest (Eoi) for product evaluation by Expert Review Panel (ERP) [Online]. Geneva: Global Drug Facility/Global Fund; 2013 Jul 10 [cited 2016 Jan 19]. Available from: www.theglobalfund.org/documents/psm/psm_eoiantitberp_rfp_en/
63. Global Drug Facility. GDF Product Catalogue [Online]. Geneva: Global Drug Facility; [cited 2016 Jan 19]. Available from: http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp
64. Pharmaworld. Clofazimine [Online]. Pharmaworld; [cited 2016 Jan 19]. Available from: <https://www.pharmaworld.com/en/products/product-news.html>

65. US FDA. Zyvox drug details. [Online] United States Food and Drug Administration. 2010, June (revised) [cited 2016 Jan 19] Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
66. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar J, Anger H, Caminero J et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2012;40(6):1430-1442.
67. Myungsun Lee, M.D., Jongseok Lee, Ph.D., Matthew W. Carroll, M.D., et al. Linezolid for Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367:1508-1518
68. Lee M, Song T, Kim Y, Jeong I, Cho S, Barry C. Linezolid for XDR-TB — Final Study Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(3):290-291.
69. Mylan. Mylan Launches Generic Zyvox® Tablets - Dec 29, 2015 [Online]. 2016 [cited 2016 Jan 19]. Available from: <http://newsroom.mylan.com/2015-12-29-Mylan-Launches-Generic-Zyvox-Tablets>
70. Espacenet. Substituted oxazine and thiazine oxazolidinone antimicrobials. [Online] European Patent Office [cited 2012 Jul 31] Available from: http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19950316&CC=WO&NR=9507271A1&KC=A1
71. South African Companies and Intellectual Property Commission. Online Patent Search Facility, Official publication number 1994/05894. Available from: <http://patentsearch.cipc.co.za>
72. WO/2001/057035, PCT/US2001/000657, Linezolid-Crystal Form II, expiring in approximately January 2021. Wipo Patentscope, available from: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2001070225&recNum=1&maxRec=&office=&prevFilter=&sortOption=&queryString=&tab=PCT+Biblio>. The equivalent US Patent is 6514529.
73. India patent number IN/PCT/2002/00871/MUM. Available from <http://ipindiaservices.gov.in/publicsearch/>
74. WO/2001/070225, PCT/US2001/005812, Oxazolidinone Tablet Formulation. Wipo PatentScope. Available from: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2001070225&recNum=1&maxRec=&office=&prevFilter=&sortOption=&queryString=&tab=PCT+Biblio>. The equivalent US Patent is 6514529.
75. India patent number IN/PCT/2002/01181/MUM. Available from: <http://ipindiaservices.gov.in/publicsearch/>, China patent number: CN1208058C(CN01806469.8), available to search from: <http://www.pss-system.gov.cn/sipopublicsearch/enportal/index.shtml>
76. South Africa patent number ZA2002/0707. Available from: <http://patentsearch.cipc.co.za/patents/patentresult.aspx>
77. EP1265608, European Patent Register. Available from: <https://register.epo.org/application?number=EP01916186&lng=en&tab=legal>
78. Espacenet. BR0108846 (A) 2003-05-06, Oxazolidinone Tablet Formulation. Available from: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/inpadoc?CC=BR&NR=0108846A&KC=A&FT=D&ND=3&date=20030506&DB=&locale=en_EP
79. India patent number IN/PCT/2002/00871/MUM and IN/PCT/2002/01181/MUM. Available from <http://ipindiaservices.gov.in/publicsearch/>
80. Glenmark Pharmaceuticals Limited & Anr V Symbd Labs Limited. 17 July, 2015. Available from: http://delhihighcourt.nic.in/dhcqrydisp_o.asp?pn=140133&yr=2015
81. Matteelli A, Carvalho AC, Dooley KE, Kritski A. TMC207: the first compound of a new class of potent anti-tuberculosis drugs. *Future Microbiol* [Online]. 2010 [cited 2016 Jan 19]; 5(6):849-58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20521931> doi: 10.2217/fmb.10.50
82. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. New ATC [Online]. Geneva: World Health Organization [updated 2013 Jul 16, cited 2016 Jan 19]. Available from: http://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/?order_by=1lastconsulted15.8.2013
83. World Health Organization. WHO interim guidance on the use of bedaquiline to treat MDR-TB [Online]. Geneva: World Health Organization; 2013 Jun 13 [cited 2016 Jan 19]. Available from: http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2013/bedaquiline_mdr_tb_20130613/en/
84. USFDA Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: 204384Orig1s000 Summary Review [Online]. USFDA; [cited 2016 Jan 19]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/204384Orig1s000SumR.pdf
85. US FDA. FDA news release – bedaquiline. [Online]. USFDA; 2012 Dec 31 [cited 2016 Jan 19] Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm333695.htm>
86. US Food and Drug Administration. Antimicrobial Drugs Advisory Committee (formerly known as the Anti-Infective Drugs Advisory Committee) [Online]. USFDA, 2015 [cited 2016 Jan 2016]. Available from: <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/default.htm>
87. Diacon AH, Donald PR, Pym A, Grobusch M, Patientia RF, Mahanyele R, et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: longterm outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* [Online]. 2012 Jun [cited 2016 Jan 2016]; 56(6):3271–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22391540> doi: 10.1128/AAC.06126-11
88. Verbal presentation from the 46th Union Conference on Lung Health, Cape Town, 2-6 December 2015
89. Market Watch. Johnson & Johnson Announces Collaboration between Janssen and USAID to Expand Access to Anti-Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Compound [Online]. Johnson & Johnson 2014 [2016 Jan 20]. Available from http://www.marketwatch.com/story/johnson-johnson-announces-collaboration-between-janssen-and-usaid-to-expand-access-to-anti-multidrug-resistant-tuberculosis-mdr-tb-compound-2014-12-11?reflink=MW_news_stmp
90. Personal communication from Janssen, September 2015
91. World Health Organization. Cost – effectiveness of introducing bedaquiline in mdr-tb regimens – an exploratory analysis [Online]. WHO; London, 2013. [cited 2016 January 20]. Available from: http://www.who.int/tb/challenges/mdr/CEA_bdqreport_final.pdf
92. UNITAID. A review of the bedaquiline patent landscape, 2014 [Online]. Available from: http://www.nitaid.eu/images/marketdynamics/publications/TMC_207_Patent_Landscape.pdf
93. Espacenet. Quinoline Derivatives and Their Use as Mycobacterial Inhibitors [Online]. European Patent Office; [cited 2013 August 12] Available from: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2004011436&KC=&FT=E&locale=en_EP
94. Information based on MSF's own patent searches and patent landscape prepared by I-MAK for UNITAID (forthcoming); on file with MSF
95. WO/2005/117875, PCT/EP2005/052371, India patent number: 6315/DELNP/2006. India patent database InPass. Available from: <http://ipindiaservices.gov.in/publicsearch/>
96. India patent number: 1220/MUMNP/2009. India patent database InPass. Available from: <http://ipindiaservices.gov.in/publicsearch/>
97. WO/2006/125769, PCT/EP2006/062502, India patent number: 9746/DELNP/2007. India patent database InPass. Available from: <http://ipindiaservices.gov.in/publicsearch/>
98. Espacenet. Combination therapy for tuberculosis. [Online] European Patent Office. [cited 2013 August 12] Available from: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20100311&CC=WO&NR=2010026526A1&KC=A1

99. Medicines Patent Pool. The medicines patent pool expands mandate to hepatitis c and tuberculosis treatment [Online]. Geneva; MPP: 2015 November 6 [cited 2016 Jan 19]. Available from: <http://www.medicinespatentpool.org/the-medicines-patent-pool-expands-mandate-to-hepatitis-c-and-tuberculosis-treatment/>
100. Dooley K, Park J, Swindells S, Allen R, Haas D, Cramer Y et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Interactions of the Antituberculous Agent TMC207 (Bedaquiline) With Efavirenz in Healthy Volunteers. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2012;59(5):455-462.
101. Dooley K, Kim P, Williams S, Hafner R. TB and HIV Therapeutics: Pharmacology Research Priorities. *AIDS Research and Treatment*. 2012;2012:1-9.
102. World Health Organization. WHO interim guidance on the use of delamanid in the treatment of MDR-TB. [Online] WHO; Geneva, 2014. [cited 2016 January 22]. Available from: http://www.who.int/tb/features_archive/delamanid/en/
103. Personal communication at the 46th Union Conference on Lung Health, Cape Town, 2-6 December 2015
104. WO/2007/013477, PCT/JP2006/314708, pharmaceutical composition comprising 2,3-dihydro-6-nitroimidazo [2,1-b] oxazole derivatives. Wipo PatentScope. Available from: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2007013477&recNum=1&maxRec=&office=&prevFilter=&sortOption=&queryString=&tab=PCT+Biblio>
105. WO/2007/043542, PCT/JP2006/320239, antituberculous composition comprising oxazole compounds. Wipo PatentScope: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2007043542&recNum=2&office=&queryString=ALL%3A%28PCT%2FJP2006%2F320239%29&prevFilter=&sortOption=Pub+Date+Desc&maxRec=2>
106. WO/2004/035547, PCT/JP2003/013134, 1-substituted 4-nitroimidazole compound and process for producing the same. Wipo PatentScope: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2004035547&recNum=2&office=&queryString=ALL%3A%28PCT%2FJP2003%2F013134%29&prevFilter=&sortOption=Pub+Date+Desc&maxRec=2>
107. WO/2005/077913, PCT/JP2005/002668, method for producing 4-nitroimidazole compound. Wipo PatentScope: Available from: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2005077913&redirectedID=true>
108. WO/2005/092832, PCT/JP2005/006408, method of producing aminophenol compounds. Wipo PatentScope. Available from: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2005092832&redirectedID=true>
109. WO/2011/093529, PCT/JP2011/052307, Chinese Patent Number: CN102725269, synthetic intermediate of oxazole compound and method for producing the same. Wipo PatentScope: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2011093529&recNum=2&office=&queryString=ALL%3A%28PCT%2FJP2011%2F052307%29&prevFilter=&sortOption=Pub+Date+Desc&maxRec=2>
110. Lynch J, Szumowski J. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *DDDT*. 2015;:677.
111. European Medicines Agency. Delytba - delamanid. [Online] EMA, 2015, August 12. [cited 2016 March 15]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002552/human_med_001699.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- FDA — Управление США по контролю за качеством продовольственных продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Agency)
- GDF — Глобальный механизм обеспечения лекарственными средствами (Global Drug Facility)
- USAID — Агентство США по международному развитию (United States Agency for International Development)
- APB — антиретровирусный
- АТХ — Анатомо-терапевтическо-химическая классификация
- АФИ — активный фармацевтический ингредиент
- ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
- ЛС — лекарственное средство
- МЛУ — множественная лекарственная устойчивость
- НИОКР — научные исследования и опытно-конструкторские разработки
- ПАСК — парааминосалициловая кислота
- ПРООН — Программа развития ООН
- ПТП — противотуберкулезный препарат
- ПФ ЮНИТЭЙД — Патентный фонд ЮНИТЭЙД
- СНГ — Содружество независимых государств
- СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
- СРО — строгий регулирующий орган
- ТРИПС — Соглашение по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности (Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights)
- ШЛУ — широкая лекарственная устойчивость
- ЭКГ — электрокардиограмма
- ЮАР — Южно-Африканская Республика

EXW (англ. ex works) — торговый термин (Инко-термс 2010), означающий, что товар забирается покупателем с указанного в договоре места (завода, фабрики, склада), оплата экспортных пошлин вменяется в обязанность покупателю.

M. tuberculosis

Вид патогенных микобактерий, основной возбудитель туберкулеза. Открыты Робертом Кохом в 1882 году.

Активный фармацевтический ингредиент (АФИ)

Любое вещество (или смесь веществ), которое предназначено для использования в производстве лекарственного препарата и при использовании в производстве лекарственного средства становится его активным ингредиентом.

Глобальный фонд

Глобальный фонд для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией — международное финансовое учреждение, которое вкладывает деньги, собранные по всему миру, в спасение жизней. Фонд предоставляет финансирование 150-ти странам для поддержки широкомасштабных программ профилактики и лечения трех болезней.

Глобальный механизм обеспечения лекарственными средствами (Global Drug Facility, GDF)

Механизм на базе Управления Организации Объединенных Наций по обслуживанию проектов, цель которого — расширение наличия и доступности противотуберкулезных препаратов и диагностических средств проверенного качества путем их закупок через общий пул. Закупленные продукты должны соответствовать требованиям к качеству GDF, а также требованиям к качеству отвечают все продукты из списка предквалифицированных ВОЗ, одобренных строгими регуляторными органами или временно одобрены Комиссией экспертов.

Заявка на регистрацию нового лекарственного средства

Подается спонсором нового лекарственного средства, когда он решает, что собрано достаточно сведений о его безопасности и эффективности, чтобы удовлетворить требованиям FDA для получения разрешения на продажу. В заявке должны содержаться данные в разных аспектах, в том числе химии, фармакологии, медицины, биофармации и статистики. После утверждения заявки продукт допускается к продаже в Соединенных Штатах Америки.

Заявка на сокращенную процедуру регистрации (Abbreviated New Drug Application, ANDA) содержит данные, которые при подаче заявки в FDA США необходимы для анализа и последующего одобрения дженерика. Заявки подаются в сокращенном виде, поскольку для регистрации дженериков не требуется подача данных о доклинических (на животных) и

клинических исследованиях (на людях). Вместо этого подаватель заявки должен предоставить научные доказательства биоэквивалентности продукта (то есть того, что продукт действует тем же образом, что оригинальное средство). После получения разрешения заявитель может производить и продавать эффективную, безопасную и недорогую альтернативу в США.

Интервал QT

В кардиологии расстояние от начала комплекса QRS до завершения зубца Т на электрокардиограмме. Отражает продолжительность электрической активности желудочков. Удлиненный интервал QT служит маркером жизнеугрожающих аритмий, в том числе желудочковой тахикардии.

Клинические исследования

Ряд мероприятий в рамках медицинских исследований и лекарственных разработок, цель которые — сбор данных о безопасности и эффективности лекарственного препарата, диагностического метода, устройства или протокола лечения (в том числе информации о нежелательных реакциях на лекарственный препарат и нежелательных эффектах лечебных процедур).

Комиссия экспертов

Независимый экспертный орган, состоящий из внешних экспертов, собирающийся на базе Департамента основных лекарственных средств и фармацевтического регулирования ВОЗ. Цель экспертов — анализировать потенциальные риски и преимущества использования антиретровирусных, противотуберкулезных и антималярийных препаратов, которые пока не прошли предквалификацию ВОЗ или не получили одобрения строгого регуляторного органа. Экспертная комиссия дает рекомендации Глобальному фонду и Глобальному механизму по обеспечению лекарственными средствами на предмет целесообразности закупки таких лекарственных средств. Рекомендации действуют в течение 12 месяцев либо до момента получения предквалификации ВОЗ или одобрения СРО (<http://www.theglobalfund.org/en/procurement/quality/pharmaceutical/>).

Комитет зеленого света (Green Light Committee, GLC)

Инициатива “Комитет зеленого света” была создана в 2001 году с целью помочь странам в получении резервных противотуберкулезных препаратов заверенного качества, чтобы они могли проводить лечение МЛУ туберкулеза в соответствии с рекомендациями ВОЗ, последними научными данными и опытом стран. Первоначально инициатива состояла из секретариата, Комитета зеленого света (экспертная оценка и консультации для ВОЗ) и Глобального механизма по обеспечению ЛС (подразделение, занимающееся закупкой препаратов). С 2011 г. для закупки препаратов через Глобальный механизм больше не обязательно одобрение Комитета зеленого света.

В июне 2011 г. Комитет был разделен на глобальный и региональный, чтобы сконцентрировать внимание на мониторинге и экспертной поддержке государственных противотуберкулезных программ в странах и ВОЗ.

Легочный туберкулез

Форма туберкулеза, при которой инфекция *M. tuberculosis* локализована в легких.

Лекарственная устойчивость

Штамм *M. tuberculosis*, способный сохранять жизнедеятельность в присутствии противотуберкулезного препарата, называется лекарственно-устойчивым (в отличие от лекарственно-чувствительного).

Лекарственно-чувствительный туберкулез

Микобактерии называются чувствительными, если в присутствии противотуберкулезных препаратов они эффективно уничтожаются или прекращается их рост в организме, то есть инфекция устраняется. Штаммы туберкулеза, чувствительные ко всем ПТП 1-го ряда, называются лекарственно-чувствительными.

Международный альянс по борьбе с туберкулезом (TB Alliance)

Некоммерческое партнерство, нацеленное на развитие новых продуктов, способствующее созданию и разработке новых противотуберкулезных препаратов, которые сократили бы длительность лечения, были бы эффективны против чувствительных и устойчивых штаммов, были бы совместимы с АРВ при лечении пациентов с сочетанной инфекцией, а также более эффективны в лечении латентной инфекции. Альянс призван обеспечить широкое применение новых лекарственных режимов и их доступность для тех, кто в них нуждается.

Патентный фонд ЮНИТЭЙД

Патентный фонд объединяет патентные права, принадлежащие различным владельцам, например, университетам, фармацевтическим компаниям или правительственным учреждениям, и делает их доступными на неисключительной основе. Посредством этого механизма разработчики фармацевтических продуктов могут получить доступ к патентам по принципу «одного окна». В свою очередь производители платят лицензионную пошлину обладателю патента.

Посев

Лабораторный метод исследования, заключающийся в культивировании бактерий для определения их наличия в образце, взятом у пациента. Бактерии выращиваются в среде определенного состава в контролируемых лабораторных условиях вне обычной среды обитания (в случае бактерий туберкулеза — человеческого тела).

Предварительное одобрение FDA

Выдается Управлением США по контролю за качеством продовольственных продуктов и лекарственных средств (FDA) фармацевтическому продукту, который отвечает всем стандартам качества, безопасности и эффективности, однако не имеет права продаваться на рынке США ввиду существующих патентов. Временное разрешение позволяет приобретать данный продукт за пределами США в рамках программы PER FAR.

Препараты 1-го ряда

препараты, используемые в лечении болезни в первую очередь. В лечении туберкулеза в первую очередь используются изониазид (H), рифампицин (R), этамбутол (E), пиразинамид (Z). Эти препараты обладают высокой эффективностью в отношении лекарственно-чувствительного туберкулеза, и обычно хорошо переносятся. В лечении туберкулезного менингита в качестве препарата 1-го ряда используется инъекционный препарат стрептомицин (S).

Препараты 2-го ряда

Препараты, которые применяются, если препараты 1-го ряда неэффективны в отношении возбудителя болезни. Противотуберкулезные препараты 2-го ряда менее эффективны препаратов 1-го ряда и вызывают множество побочных эффектов.

Программа предварительной квалификации ВОЗ

Услуга, оказываемая ВОЗ для оценки качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов для лечения ВИЧ/СПИДа, малярии и туберкулеза. См. <http://apps.who.int/prequal/>

Проект «endTB»

Проект «endTB» (Expand new drug markets for TB — расширение применения новых противотуберкулезных препаратов), проект, цель которого — улучшить результаты лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, осуществляется в сотрудничестве организациями «Партнеры во имя здоровья», «Врачи без границ» и «Интерактивные исследования и разработки» (Partners in Health, Médecins Sans Frontières, Interactive Research & Development) и финансируется ЮНИТЭЙД (UNITAID). Проект действует в 15 странах, в его рамках используются первые за последние 50 лет новые противотуберкулезные препараты — бедаквилин и деламаид. Узнать больше можно на странице www.endTB.org

Режим и исследование «Бангладеш»

Нерандоомизированное наблюдательное исследование девятимесячного курса лечения, состоящее из комбинации существующих противотуберкулезных препаратов для лечения МЛУ ТБ, которое проводится в Бангладеш. Режим состоит из этамбутола, пиразинамида

и гатифлоксацина, которые назначаются на весь период лечения, а также канамицина, протионамида и изониазида в высоких дозах, которые назначаются на четыре месяца.

Соглашение по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности (ТРИПС) — устанавливает минимальные стандарты для признания и защиты фармацевтических продуктов и других объектов интеллектуальной собственности. Соглашением предусмотрено послабление некоторых норм, если они препятствуют доступу к лекарственным препаратам или представляют угрозу общественному здравоохранению.

Содружество независимых государств, СНГ

Региональная организация, сформирована после распада Советского Союза, в которую входят некоторые бывшие Советские Республики.

Сострадательное использование

Понятия программ «сострадательного использования», «расширенного доступа», «особого доступа» означают, по сути, одно и то же — программы, в рамках которых пациентам, страдающим от болезни, против которой нет удовлетворительного разрешенного лечения и (или) которые не подходят для клинического испытания, предоставляются экспериментальные лекарственные продукты, которые могут спасти их жизнь. В рамках таких программ лекарственные продукты предоставляются либо в индивидуальном порядке, либо для когорты пациентов. Сострадательное использование должно быть предусмотрено законодательством, в котором также должны быть расписаны условия, при которых оно разрешается. См. Приложение 5 Руководства ВОЗ по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза: срочное обновление, 2008 г. (“Использование экспериментальных препаратов за границами клинических исследований — сострадательное использование”).

Строгий регулирующий орган (СРО)

Регулирующая организация, которая является: а) членом Международной конференции по гармонизации (ICH) или б) наблюдателем при ICH в составе Европейской ассоциации свободной торговли (EFTA), представленной швейцарской Swiss Medic, канадской Health Canada и Всемирной организацией здравоохранения, или в) регуляторный орган, связанный с членом ICH юридически обязательным договором о взаимном признании, включающим Австралию, Норвегию, Исландию и Лихтенштейн. См. <http://www.ich.org/TBAlliance>

Ступенчатое ценообразование

Цены Глобального механизма по обеспечению лекарственными средствами иногда могут зависеть от объема, при этом при закупке крупных партий

цена за единицу устанавливается ниже. Такую систему ценообразования GDF называют «ступенчатой».

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ).

Разновидность туберкулеза, при которой возбудитель инфекции не поддается лечению двумя основными противотуберкулезными препаратами, изониазидом и рифампицином.

Туберкулез с тотальной лекарственной устойчивостью

Термин, употребляющийся для обозначения штаммов туберкулеза, устойчивых ко всем препаратам 1-го и 2-го ряда, применяемым для лечения туберкулеза. О таких случаях сообщалось в Италии, Иране и Индии, впервые о них упоминалось в 2007 г. Термин широко применяется в прессе, однако не признан ВОЗ, которая определяет такие случаи как туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью.

Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью

Форма туберкулеза, при которой возбудитель помимо МЛУ обладает устойчивостью к одному или более препарату класса фторхинолонов и одному из инъекционных препаратов.

Фармакодинамика

Раздел фармакологии, изучающий биохимические и физиологические эффекты на организм или микроорганизмы или паразитов в организме, а также механизмы действия препаратов и зависимость между концентрацией и действием препарата.

Фармакокинетика

Раздел фармакологии, изучающий механизмы всасывания и распределения назначенного препарата, скорость, с которой начинает действовать препарат и продолжительность действия, химические преобразования вещества в организме (например, под воздействием ферментов), а также действия и пути выведения продуктов метаболизма препарата.

Фармаконадзор

Наука и мероприятия, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и профилактикой нежелательных реакций на лекарственные препараты и любых других проблем, связанных с фармацевтическими препаратами.

БЛАГОДАРНОСТИ

MSF благодарит производителей и Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами за предоставление информации о ценах для настоящей публикации.

MSF выражает благодарность ЮНИТЭЙД за помощь в финансировании настоящего доклада через проект «endTB» (Expand new drug markets for TB — расширение применения новых противотуберкулезных препаратов), Проект, цель которого — улучшить результаты лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, осуществляется в сотрудничестве организациями «Партнеры во имя здоровья», «Врачи без границ» и «Интерактивные исследования и разработки» (Partners in Health, Médecins Sans Frontières, Interactive Research & Development).

Передняя сторона обложки:

© Helmut Wachter

Задняя сторона обложки:

© Helmut Wachter

Дизайн, оформление, печать:

ACW Ltd

+44 (0)20 8392 4330

www.acw.uk.com

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

“Противотуберкулезные препараты под микроскопом — цены на препараты для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза и их источники” — это гид по ценам и не может рассматриваться как прайс-лист компаний или клиническое руководство. Каждый закупщик должен сверять цены и наличие, равно как и статус качества напрямую с поставщиком перед закупкой. MSF приложены все усилия, чтобы обеспечить точность информации о ценах и других сведений, предоставленных в настоящем докладе, однако мы не даем и не подразумеваем никаких заверений и гарантий относительно их точности, полноты и пригодности для использования в определенных целях. Упоминание какого-либо продукта в настоящем докладе не означает, что MSF использует этот продукт. Данные в настоящем руководстве предоставлены только для осведомления и не являются исчерпывающими, и должны проверяться в соответствующих источниках, когда используются для иных целей, кроме как для получения общей информации. Клинические решения не должны основываться на данном документе.



MSF Access Campaign

Médecins Sans Frontières, Rue de Lausanne 78,
CP 116, CH-1211 Geneva 21, Switzerland

Tel: + 41 (0) 22 849 84 05

Fax: + 41 (0) 22 849 84 04

Email: access@msf.org

www.msfaccess.org

 twitter.com/MSF_access

 facebook.com/MSFaccess

