

**ДО «УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ТА ІННОВАЦІЙ»**

Стосовно заявки на винахід № а 2019 11790

Дата подання: **11.05.2018**

Дата входження до національної фази: **11.12.2019**

Заявник: **ІКАН СКУЛ ОФ МЕДСІН ЕТ МАУНТ СІНАЙ, (US)**

Номер справи патентного повіреного: **OVM-1375**

30.12.2025

**ЗАУВАЖЕННЯ ЩОДО ВІДПОВІДНОСТІ ЗАЯВЛЕНОГО ВИНАХОДУ УМОВАМ
НАДАННЯ ПРАВОВОЇ ОХОРОНИ**

У відповідності до частини вісімнадцятої статті 16 Закону України «Про охорону прав на винаходи і корисні моделі» (далі – Закон), після публікації відомостей про заявку на винахід будь-яка особа може подати до НОІВ зауваження щодо відповідності заявленого винаходу умовам надання правової охорони, визначеним Законом.

За дорученням благодійної організації «Всеукраїнська мережа людей, які живуть з ВІЛ/СНІД» (БО «100 ВІДСОТКІВ ЖИТТЯ»), просимо Експертизу прийняти зауваження, підставою для подання якого є **невідповідність технічного рішення за даною заявкою умові патентоздатності «винахідницький рівень»**, і просимо врахувати зауваження при наступному розгляді заявки.

Об'єктами винаходу за заявкою а201911790 є:

- перша композиція для застосування в способі лікування раку у суб'єкта-людини, де перша композиція містить химерний вірус хвороби Ньюкасла (NDV), де химерний NDV містить упакований геном, який містить трансген, що кодує людський інтерлейкін-12 («IL-12»), де трансген кодує субодиницю р40 людського IL-12 і субодиницю р35 людського IL-12, і де спосіб додатково включає введення другої композиції, де вказана друга композиція містить антитіло, яке зв'язує людський PD-1 і блокує взаємодію між людським PD-1 і його лігандами, PD-L1 і PD-L2. Фактично об'єктом винаходу є спосіб лікування, що

передбачає введення першої композиції, що містить химерний вірус хвороби Ньюкасла (NDV) та другої композиції, що містить антитіло, яке зв'язує людський PD-1, де таким антитілом є Пембролізумаб, Ніволумаб або MEDI0680 (незалежний пункт 1 формули винаходу (далі – ФВ) та залежні пункти 2-39 ФВ);

- химерний NDV (незалежні пункти 40 та 42 ФВ та залежні пункти 41, 43-47 ФВ);

- перша композиція для застосування в способі лікування раку у суб'єкта-людини, де перша композиція містить химерний вірус хвороби Ньюкасла (NDV) штаму La Sota, і де спосіб додатково включає введення другої композиції, де вказана друга композиція містить Пембролізумаб. Фактично об'єктом винаходу є спосіб лікування, що передбачає введення першої композиції, що містить химерний вірус хвороби Ньюкасла (NDV) штаму La Sota та другої композиції, що містить Пембролізумаб (незалежні пункти 48 та 49 ФВ та залежні пункти 50-51 ФВ).

Завданням винаходу за заявкою № а201911790 була розробка нових способів лікування раку, що включають введення першої композиції, що містить химерний вірус хвороби Ньюкасла (NDV), що є відомим онколітичним агентом, та другої композиції, що містить антитіло, яке зв'язує людський PD-1, таке як Пембролізумаб, Ніволумаб або MEDI0680, що також є протираковими агентами.

В ході проведеного патентного пошуку були виявлені наступні релевантні документи, що, на нашу думку, складають рівень техніки даного винаходу:

1. WO 2015/032755 (далі – **Д1**);

2. US 2014/0271677 (далі – **Д2**);

3. WO 2014/047350 (далі – **Д3**);

4. NIU ZESHAN ET AL: "Recombinant Newcastle Disease virus Expressing IL15 Demonstrates Promising Antitumor Efficiency in Melanoma Model", TECHNOLOGY IN CANCER RESEARCH & TREATMENT, vol. 14, no. 5, October 2015 (2015-10-01), pages 607 - 615 (далі – **Д4**).

Нижче наведено короткий опис змісту зазначених документів для кращого обґрунтування зауваження.

Документ **Д1** описує химерний вірус хвороби Ньюкасла (NDV), що експресує GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор) (див. Приклад 14) і на додаток до GM-CSF ряд трансгенів (Таблиця 2), що можуть бути вставлені в штаму NDV 73T для посилення протипухлинного ефекту. Ці трансгени включають, зокрема, IL-12 (див. Таблиця 5, рядки 7 та 8). IL-12 є гетеродимерним цитокіном, що кодується двома

окремими генами - IL-12A (p35) та IL-12B (p40). Після синтезу білка утворюються активний гетеродимер p70 та гомодимер p40.

Документ **Д2** описує химерні віруси хвороби Ньюкасла, сконструйовані для експресії агоніста костимуляторного сигналу імунної клітини, та композиції, що містять такі віруси. Зазначені химерні віруси хвороби Ньюкасла та композиції є придатними для лікування раку. Крім того, у **Д2** описуються способи лікування раку, що включають введення вірусів хвороби Ньюкасла у комбінації з агоністом костимуляторного сигналу імунних клітин та/або антагоністом інгібіторного сигналу імунних клітин. Зокрема, в абз. [0230] зазначається, що з метою оцінки ефективності таргетної терапії у поєднанні з терапією NDV було досліджено вплив комбінованого застосування NDV та антитіл до PD-L1. Як показано на ФІГ. 9, пухлинні клітини, інфіковані NDV, як *in vitro*, так і *in vivo*, демонстрували підвищену експресію інгібіторного ліганду PD-L1 на поверхні клітин. Зазначений ефект був зумовлений не лише прямою вірусною інфекцією, але також спостерігався при обробці неінфікованих клітин УФ-інактивованими супернатантами з вірус-інфікованих клітин (ФІГ. 9В) та в контралатеральних, неінфікованих пухлинах (ФІГ. 9С). Це спонукало до **тестування комбінованої терапії з використанням NDV та антитіла проти PD-1**. Подібно до блокування CTLA-4, терапія NDV у поєднанні з анти-PD-1 в агресивній моделі меланоми B16 призвела до одужання більшості тварин; зазначений ефект був пов'язаний зі збільшенням інфільтрації пухлини активованими ефекторними лімфоцитами (ФІГ. 10).

Документ **Д3** описує використання онколітичних вірусів для лікування раку. Зокрема, **Д3** розкриває рекомбінантний онколітичний вірус, що містить гетерологічну послідовність нуклеїнової кислоти, що кодує агент, що здатний зв'язуватися з PD-1, де гетерологічна послідовність нуклеїнової кислоти стабільно включена в геном онколітичного вірусу. В одному з варіантів реалізації агент, що здатний зв'язуватися з PD-1, є анти-PD-1-зв'язуючим білком, який антагонізує активність PD-1 (абз. [0006]). В одному з варіантів реалізації онколітичний вірус вибрано з групи, що складається з вірусу везикулярного стоматиту (VSV (Vesicular Stomatitis Virus), **вірусу хвороби Ньюкасла (NDV)**, ретровірусу, реовірусу, вірусу кору, вірусу Sindbis, вірусу грипу, вірусу простого герпесу, вірусу осповакцини та аденовірусу (абз. [0008]). В одному з варіантів реалізації вірус додатково містить ген, що кодує імуномодулюючий білок, вибраний з групи, що складається з: фактора некрозу пухлини, інтерферону альфа, інтерферону гамма, IL-2, IL-12, IL-17 та GM-CSF (абз. [0011]). Зокрема, в Прикладах 1 та 2 досліджується комбіноване

лікування раку шляхом введення онколітичних вірусів (зокрема, вірусу віспи) у поєднанні з мишачим моноклональним антитілом до PD-1. Отримані результати свідчать про значне зменшення росту пухлин при застосуванні комбінованого лікування порівняно з контрольною групою.

Документ **Д4** описує, що рекомбінантний вірус хвороби Ньюкасла (rNDV) продемонстрував онколітичний терапевтичний ефект у доклінічних дослідженнях. Попередні дані вказують на те, що rNDV, що несе IL2, показав перспективну протипухлинну активність, проте через значні системні побічні ефекти IL2 у терапії раку був застосований IL15. Дослідження продемонстрували, що IL15 ефективно підвищує активність CTL та NK-клітин (IL15 активує CTL і NK-клітини, що є основним механізмом підвищення протипухлинного ефекту) і зменшує рецидиви та метастазування пухлини, при цьому IL15 має нижчу системну токсичність порівняно з IL2. Тому автори висунули гіпотезу, що рекомбінантний NDV, що експресує IL15, є перспективним засобом для лікування злоякісних пухлин. Ген IL15 людини або ген IL2 був включений у геном лентогенного штаму LaSota в положенні між генами HN та L (а саме rNDV-IL15 або rNDV-IL2). Ці два віруси ефективно інфікували пухлинні клітини та експресували білок IL15 або IL2. Мишей з пухлиною меланоми лікували внутрішньопухлинною (і.т.) ін'єкцією rNDV-IL15 або rNDV-IL2. Як rNDV-IL15, так і rNDV-IL2 значно пригнічували ріст пухлини порівняно з rNDV.

Найбільш близьким за суттю є документи **Д2** та **Д3**, що описують комбіноване лікування раку шляхом введення онколітичних вірусів та мишиного моноклонального антитіла до PD-1. Зокрема, **Д2** описує тестування комбінованої терапії з NDV та антитілом проти PD-1. Очевидно, що в якості онколітичного вірусу може бути використаний химерний вірус хвороби Ньюкасла (NDV), що експресує людський інтерлейкін-12 («IL-12»), як описано в **Д1**, і який потенційно може бути корисний для лікування раку відповідно до **Д4**. Запропоновані в заявці а201911790 антитіла до PD-1, такі як Пембролізумаб, Ніволумаб або MEDI0680, є загальновідомими антитілами, що знайшли застосування в галузі лікування раку.

Відтак, запропоноване рішення технічної проблеми окресленої в заявці а201911790 явно випливає з документів рівня техніки і заявлений винахід за заявкою а201911790 **не відповідає умові патентоздатності «винахідницький рівень»**, оскільки, є очевидним для фахівця в даній галузі техніки (п. 4 глава 2 розділ II Правил складання, подання та проведення експертизи заявки на винахід і заявки на корисну модель), і є рутинним

рішенням, що не потребує будь-якого винахідництва. Заявлений винахід за заявкою було створено шляхом поєднання відомих підходів запропонованих в документах рівня техніки **Д1-Д4**.

Для фахівця у відповідній галузі є очевидним здійснення пошуку нових способів лікування онкологічних захворювань, спрямованих на досягнення кращої терапевтичної відповіді, підвищення ефективності лікування та покращення довгострокових результатів лікування у пацієнтів. Такий пошук нових підходів до лікування є рутинною практикою, що широко застосовується у цій галузі.

Додатково до аргументів щодо невідповідності заявленого винаходу умові патентоздатності «винахідницький рівень» хочемо привернути увагу Експертизи до етичних та суспільно значущих ризиків видачі патенту за даною заявкою.

Охорона первинних патентів на Пембролізумаб - лікарський засіб, що застосовується для лікування широкого спектра злоякісних новоутворень, зокрема раку шийки матки, меланоми, раку легень, нирково-клітинної карциноми, ендометріальної карциноми, раку стравоходу, раку шлунка та низки інших видів раку - у більшості країн завершується у 2028 - 2030 роках. На сьогодні вартість цього препарату залишається надзвичайно високою. Зокрема в Україні його ціна в аптечних мережах у середньому становить 1 864 доларів США за упаковку. Таким чином, річний курс лікування (залежно від застосовуваного терапевтичного протоколу) потребує від 9 до 17 упаковок, що відповідає 16 776 - 31 688 доларів США. Повний рекомендований курс лікування тривалістю до двох років передбачає від 18 до 34 упаковок, тобто 33 552 - 63 376 доларів США. Для більшості українських пацієнтів така вартість препарату фактично унеможлиблює доступ до нього.

За даними Національного канцер-реєстру кількість осіб, у яких було діагностовано онкологічні захворювання у 2020-2024 роках і які станом на кінець 2024 року перебували на обліку в онкологічних закладах, становить 393 651 осіб.¹

Водночас слід зазначити, що поява на фармацевтичному ринку генеричних лікарських засобів і біосимілярів, а відтак - посилення конкуренції, забезпечує значну економію як під час закупівель за кошти державного бюджету, так і у витратах приватних домогосподарств на охорону здоров'я. Наведемо приклад із препаратом трастузумаб (лікарський засіб, який застосовується для лікування раку молочної залози, а також раку шлунка). Вихід на український ринок біосиміляру трастузумабу спричинив суттєве

¹ http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_26/PDF/str-5ykont.pdf

зниження його вартості: у 2023 році ціна за 60 000 одиниць трастузумабу під час публічних закупівель виявилася нижчою за навіть очікувану вартість у 144 043 800 грн. Препарат Pfizer ТРАЗИМЕРА був більш ніж у десять разів дешевшим за ГЕРЦЕПТИН виробництва Roche. Загальний обсяг економії перевищив 892 775 600 грн.² Подальші закупівлі,

Реєстр пропозицій

Друкувати реєстр отриманих тендерних пропозицій [PDF](#) • [HTML](#)

🕒 Дата і час розкриття: 19 травня 2023 • 10:00

Учасник	Первинна пропозиція	Остаточна пропозиція	Відповідність критеріям	Документи
Pfizer Export B.V.	94 180 000,00 UAH	94 180 000,00 UAH	Відповіді учасника	Документи
ТОВ "ДОЙЧ-ФАРМ"	97 063 200,00 UAH	97 063 200,00 UAH	Відповіді учасника	Документи
Органон Централ Іст ГмбХ	136 035 192,00 UAH	136 035 192,00 UAH	Відповіді учасника	Документи
ТОВ "РОШ УКРАЇНА"	986 955 600,00 UAH	986 955 600,00 UAH	Відповіді учасника	Документи

здійснені ДП «Медичні закупівлі України», також засвідчили тенденцію до зниження ціни на трастузумаб.

Враховуючи вище зазначене, видача патенту за заявкою № а201911790, винахід за якою не відповідає умові патентоздатності «винахідницький рівень», на тривалий час заблокує конкуренцію на фармацевтичному ринку України і ще більше обмежить доступ українських пацієнтів до даного препарату.

Патентний повірений

Оцалюк В.М.

Додаток: Цитовані вище документи

² <https://prozorro.gov.ua/uk/tender/UA-2023-05-08-007180-a>