

Протокол встречи «Евразийского сообщества за доступ к лечению» с компанией «Вириом» 6 декабря 2018 года, Тбилиси, Грузия

Представители компании:

Елена Якубова, генеральный директор
Владимир Кан, вице-президент по развитию бизнеса

Участники встречи:

#	Фамилия	Организация	Страна
1	Александрс Молоковскис	Ассоциация HIV.LV	Латвия
2	Алексей Михайлов	ITPCru	Россия
3	Николай Голобородько	Позитивное движение	Беларусь
4	Анатолий Лешенок	Люди плюс	Беларусь
5	Алекс Шнайдер	Life4me.plus	Швейцария
6	Айбар Султангазиев	Ассоциация "Партнерская сеть"	Кыргызстан
7	Елена Растокина	Казахский союз ЛЖВ	Казахстан
8	Анаит Арутюнян	Армянская сеть позитивных людей	Армения
9	Анна Галстян	Армянская сеть позитивных людей	Армения
10	Сергей Бирюков	ОФ АГЕР'С	Казахстан
12	Egidijus Kazlauciūnas	Фонд RIGRA	Литва
12	Людмила Унтура	Лига ЛЖВ Молдовы	Молдова
13	Дмитрий Шерембей	БФ "100% жизни"	Украина
14	Сергей Учаев	Ишонч ва хайет	Узбекистан
16	Никита Трофименко	БФ "100% жизни"	Украина
17	Сергей Кондратюк	БФ "100% жизни"	Украина
18	Руслан Поверга	Viata Noua	Молдова
19	Евгений Писемский	Феникс плюс	Россия
20	Наталья Подогова	Евразийская ассоциация снижения вреда	Литва, Россия
21	Шорена Назгаидзе	OSF Georgia	Грузия
22	Медея Хмелидзе	Грузинская сеть ЛЖВ	Грузия
23	Мари Чохели	OSF Georgia	Грузия
24	Татьяна Хан	ITPCru	Россия

Модератор встречи: Сергей Головин, ITPCru

Начало встречи

Владимир Кан, ООО «Вириом», вице-президент по развитию бизнеса.

Презентация «Инновации в лечении ВИЧ-инфекции»

Рассмотрим новые препараты для лечения ВИЧ-инфекции, которые появились в 2017-2018 годах, и к которым «Вириом» имеет прямое отношение. Эти инновации коснулись обратной транскриптазы, основной мишени АРТ, а именно группы ННИОТ. Так как появление нового препарата важно с позиции, имеет ли он преимущества перед ранее применявшимися, задача моей презентации показать возможности и перспективы препарата «Элпиды». Элсульфавирин, пятый препарат из группы ННИОТ, третий препарат второго поколения ННИОТ, был зарегистрирован в России 30 июня 2017 года. ННИОТ на сегодняшний день входят в состав применяемых и перспективных комбинаций фиксированных доз (КФД) - тройные схемы с двумя НИОТ и двойные с одним ИИ (на сегодняшний день в России комбинированный препарат с ННИОТ, из зарегистрированных и доступных на рынке, существует лишь в единственном виде, это препарат «Эвиплера»).

Класс ННИОТ – не старый, отживший своё класс АРТ, на ближайшие 5 лет сохраняет свою актуальность, и новые препараты добавляют его рост. Мы надеемся, что препарат элсульфавирин в будущем тоже окажется в списке этих препаратов, и тенденция будет сохраняться.

По данным компании GlobalData, на сегодняшний день разрабатываются 46 лекарственных средств, которые своей мишенью ставят обратную транскриптазу, причем 40 из них – это мелкие молекулы, такие как элсульфавирин. Из нарастающего перечня новых мишеней, которые составляют суть научных разработок, по-прежнему лидирует обратная транскриптаза.

Компания «Вириом» и «Элпиды»

Всё началось с компании «Рош». На сегодняшний день «Рош» является лидером мировой фарминдустрии в онкологии и иммунологии. У «Рош» были средства на разработку ННИОТ нового поколения, так как подобного препарата в их портфеле не было. Эти разработки начались в 2007 году в исследовательском центре «Рош» в Пало-Альто, Калифорния. Стояла задача найти молекулу с высокой противовирусной эффективностью в отношении штаммов, резистентных к эфавирензу, и с улучшенной переносимостью по сравнению с эфавирензом и невирапином. В свое время этот портфель был революционным, «Рош» получила премию Галена за препараты «Фузеон» (энфувиртид) и «Инвираза» (саквинавир).

В 2007 году «Рош» заявляет о прекращении разработок в области вирусологии, в том числе, ВИЧ и гепатиты В и С. Это было сделано в пользу онкологии и иммунологии, где у них более сильные позиции.

В 2007 году «Рош» приступила к поиску партнёра. Выбирая, где можно найти партнера по дальнейшей разработке ННИОТ, в 2009 году между Россией и Китаем выбрала Россию. Таким образом, «Рош» ушел из вирусологии.

В 2009 году была основана компания «Вириом», которой были переданы права на разработку и коммерциализацию этих препаратов (подписание лицензионного соглашения «Ф. Хоффманн - Ля Рош» (Швейцария)). Критерии по отбору партнера были жесткими и до сих пор Рош имеет непосредственное отношение к элсульфавирину.

В 2010 году поощрялись инвестиции совместные проекты, инновации, благодаря чему Комиссией по модернизации и технологическому развитию экономики при Президенте РФ были утверждены разработки «Элпиды». В рамках Федеральной целевой программы «Фарма-2020» был заключен госконтракт, и были выделены деньги на проведение доклинических и

клинических исследований. Клинические исследования были проведены в Таиланде и России, и в Россию была передана технология производства, включая фармсубстанцию, которая производится в г. Химки Московской области.

В 2013 году был продемонстрирован устойчивый противовирусный эффект, и, значит, можно было начинать дальнейшие исследования, в т.ч. регистрационные.

В 2016 году были получены результаты 48 недель лечения. Это рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование проводилось в России. И, в соответствии с требованием Минздрава, проводилось в сравнении с эфавирензом как с текущим стандартом АРТ.

В 2017 году, на основании результатов 48 недель лечения, препарат был зарегистрирован в России. В конце 2017 года элсульфавирин был включен в национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией, и «Элпида» была включена в первую линию в альтернативные схемы лечения (Покровский и коллектив, Воронин и коллектив).

В 2017 же году состоялись первые презентации в Москве и Санкт-Петербурге, в которой приняли участие представители «Рош».

В 2018 году получены и опубликованы результаты 96 недель лечения. Опубликованы результаты одного фармако-экономического исследования, второе подано в МЗ РФ. На основании этих исследований 4 сентября элсульфавирин был рекомендован к включению в Перечень ЖНВЛП, а это значит, что препарат будет доступен не только за региональный бюджет, но и в рамках федерального финансирования. Помимо Национальных рекомендаций, элсульфавирин введен в Стандарт помощи (амбулаторный) как препарат первой линии альтернативной схемы лечения.

На сегодняшний день в России опубликованы результаты 96 недель лечения и промежуточных исследований 24, 48 недель. Последняя публикация – «Журнал инфектологии», 2018. Так же постеры и презентации предоставлены на международных конгрессах, особенно хочется отметить Конгресс по ретровирусным и оппортунистическим инфекциям (CROI), Сиэтл 2018, на котором был принят абстракт по результатам 48 недель лечения. Последний постер был представлен на Международной конференции в Амстердаме (Подробная информация про постеры и публикации в открытом доступе <http://viriom.ru/public>).

Интерес «Рош» к препарату остается достаточно высоким. «Рош» получает роялти с продаж «Элпиды» и интересуется дальнейшей судьбой элсульфавирина. «Вириом» регулярно встречается с «Рош», раньше встречи проводились ежеквартально, сейчас раз в год. Всё, что мы делаем, происходит подотчетно «Рош».

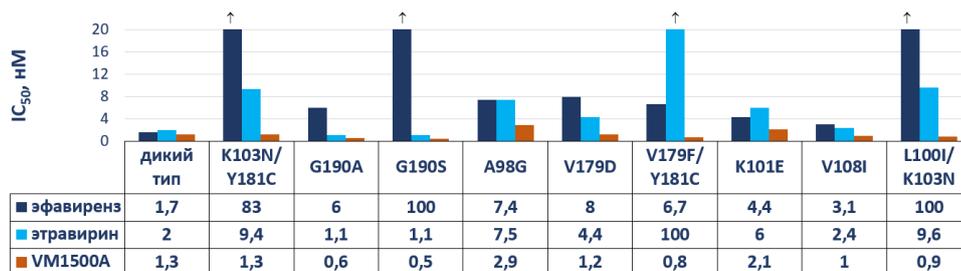
Элсульфавирин

Название элсульфавирин утверждено ВОЗ. Рабочие названия: VM1500, элпивириин, RO 0332.

О том, как работает «Элпида». В организме действует активный метаболит препарата. Элсульфавирин VM1500 – пролекарство, достаточно быстро исчезает из сыворотки крови, поэтому его необходимо принимать 1 раз в сутки в дозе 20 мг. Но его активный метаболит VM1500A циркулирует в крови до 7 дней. И этот активный метаболит и является ННИОТ. На сегодняшний день уже получено разрешение на проведение исследования по применению элсульфавирина раз в неделю, но в другой дозировке. Мы начинаем исследование препарата при внутримышечном введении один раз в месяц. Это будет первая фаза исследований при участии добровольцев (и третья в мире пролонгированная форма для парентерального использования).

«Рош» провел исследование *in vitro* (вне организма) на мутации резистентности, и элсульфавирин показал высокую активность против мутационных штаммов к ННИОТ. Препарат имеет высокую противовирусную активность в отношении штаммов вирусов, резистентных к эфавирензу и этравирину. При этом концентрация элсульфавирина (20 мг 1 раз в сутки), которая подавляет резистентные штаммы, в десятки и сотни раз меньше, по сравнению с этими препаратами. На рисунке ниже вы можете увидеть концентрацию препаратов для подавления вируса. На тот период этравирин считался супер-молекулой, так как она показала свою способность встраиваться и присоединяться к мутантной обратной транскриптазе. Элсульфавирин показал, что он по концентрации активнее этравирин.

ЭЛСУЛЬФАВИРИН. ВЫСОКАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ РЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ ВИРУСОВ



49/25	22	13	11	11	6	5
-------	----	----	----	----	---	---

Частота мутаций резистентности к ННИОТ (%)
(Stanford University Database)

IC50 - полумаксимальная ингибирующая концентрация – концентрация препарата, необходимая для ингибирования 50% активности обратной транскриптазы вируса

Данное исследование показало, что у препарата есть потенциал использования во второй линии, в том числе в тех случаях, когда эфавиренз или этравирин не эффективны. Но это данные *in vitro*, соответственно, необходимо провести клинические исследования. Поэтому элсульфавирин на сегодняшний день зарегистрирован только в первой линии лечения.

У каждой молекулы есть определенный профиль резистентности, когда в определенном положении одна кислота меняется на другую кислоту, и это означает мутации резистентности к определенному ННИОТу. Если сравнить профили резистентности препаратов между собой, то видно, что у элсульфавирин разный профиль резистентности по сравнению со всеми предыдущими агентами. Подчеркиваю, что это данные *in vitro*. Это позволяет говорить о том, что он имеет высокий барьер резистентности, и у него отсутствует перекрестная резистентность. Для развития значительной резистентности к элсульфавирину нужна не одна, а две и более мутации, в отличие от эфавиренза, где для резистентности достаточно одной мутации.

ЭЛСУЛЬФАВИРИН ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ ННИОТ

Мутации резистентности (<i>in vitro</i>)**													
	100	101	103	106	108	138	181	188	190	227	230	234	236
консенсус	L	K	K	V	V	E	Y	Y	G	F	M	L	P
невирапин	I	EP	NS	AM			CIV	LCH	ASE		L		
эфавиренз	I	EP	NS	AM			CIV	LCH	ASE		L		
этривирин	I	EP				AGKQ	CIV	L	ASE		L		
рилпивирин	I	EP				AGKQ	CIV	L	ASE		L		
элсульфавирин	I			IA	I	K	C	L		C	I		L

*Необходимость 2 и > мутаций для резистентности к ESV
• V106I/A+F227C (+ доп. мутации A98G V108I E138K M230L P236L) и V106I+Y188 (+L100I E138K Y181C)

**только к ESV

**к другим ННИОТ но с чувствительностью к ESV

Элсультфавирин. Исследования 1-2 фазы

Подробнее об исследовании препарата. Исследования были произведены в России и Таиланде. В рамках исследования препарат давался однократно или многократно на протяжении 7-14 дней в виде монотерапии, и, там, где это было необходимо, в группе плацебо. Диапазон доз – от 10 мг до 80 мг. В таблице вы видите количество пациентов (n), которые приняли участие в исследованиях фармакокинетики, безопасности, лекарственного взаимодействия, а также противовирусной активности в исследовании, в котором приняли участие пациенты в Таиланде. Пациенты, которые приняли участие в исследованиях, после были переключены на ингибиторы протеазы.

ЭЛСУЛЬФАВИРИН. ИССЛЕДОВАНИЯ 1-2 ФАЗЫ

Протокол Фаза	Дизайн исследования / Цели	Добровольцы (муж)	Пациенты	Прием	Плацебо	Доза, мг					n
						10	20	30	40	80	
01/HIV/2010 Фаза I Россия	Открытое / фармакокинетика (ФК), безопасность, влияние пищи	X		1-кратно		X	X		X	X	24
02/HIV/2010 Фаза Ib Россия	Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое / безопасность, ФК многократный прием	X		14 дней	X	X	X	X			27
VM1500-001 Фаза Ib/IIa Тайланд	Плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное / безопасность, ФК (добровольцы), безопасность, противовирусная активность (пациенты)	X		1-кратно	X	X		X			8
			X	7 дней	X		X		X		14
VM1500-002 DDI Тайланд	Лекарственные взаимодействия (ралтегравир, даунавивир, ритонавир) / безопасность, ФК	X		1-кратно					X		24

За семь дней монотерапии препаратом элсультфавирин, как при дозе 20 мг, так и при дозе 40 мг, РНК ВИЧ снижалась на столько же, на сколько ожидаемо должна снизить тройная терапия за месяц лечения. Это позволило сделать вывод о мощности противовирусного эффекта и запустить регистрационное исследование.

Элсультфавирин. Российское многоцентровое исследование

Препарат был зарегистрирован в России по результатам 48 недель лечения. Данное исследование включало в себя два этапа. Первый этап - рандомизированное частично слепое прямое сравнительное с эфавирензом исследование (регистрационное), когда ранее нелеченные пациенты включались в три группы, в каждой из которых было по 30 пациентов. Этот этап включал в себя выбор оптимальной дозы 20 мг и 40 мг.

На этапе 12 недель лечения, при уровне снижения РНК ВИЧ менее 400 копий/мл, была выбрана оптимальная доза элсультфавирина 20 мг на основании равной эффективности во всех трех группах, но при лучшей безопасности в группе 20 мг. В дальнейшем было рандомизировано добавлено по 30 новых пациентов в каждую группу, в результате 60 пациентов принимали оптимальную дозу элсультфавирина 20 мг и 60 пациентов принимали стандартную дозу эфавиренза 600 мг. Пациенты, получающие 40 мг элсультфавирина на этапе выбора оптимальной дозы, были переведены на 20 мг, и на дальнейших слайдах вы будете видеть эту группу как «40/20 мг». Данные пациенты продолжили лечение до 96 недель и были включены в анализ 96 недель. Были проанализированы те, кто принимал 20 мг с самого начала, и потом к ним добавили группу 40 мг, чтобы не терять данные. Но эти пациенты не были включены в анализ 48 недель, так как на предварительном этапе группа могла иметь преимущества перед теми, кто принимал 20 мг.

ЭЛСУЛЬФАВИРИН. РОССИЙСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



¹Переведены с 40 мг на 20 мг (группа 40/20 мг), включены в анализ 96 недель (20 мг объединенная группа)

²Тенофовир/эмтрицитабин (35%), абакавир+ламивудин (21%), тенофовир+ламивудин (19%), зидовудин+ламивудин (25%)

Все пациенты до 48 недель принимали в качестве двух НИОТ «Труваду», которую «Вириом» покупала у компании «Гилеад», а в качестве эфавиренза использовался «Стокрин».

По итогам 48 недель лечения препарат был зарегистрирован, и далее пациенты продолжили лечение в условиях, приближенных к реальной практике. Это был открытый наблюдательный этап, когда пациент на протяжении 48 недель получали элсульфавирин 20 мг уже без сравнения с эфавирензом. На этом этапе шло исследование комбинации НИОТ (48-96 недель). Помимо «Трувады» использовались НИОТ в соответствии с принятой практикой в России. 35% продолжили лечение «Трувадой», 21% получали абакавир и ламивудин, 19% – тенофовир и ламивудин, 25% – зидовудин и ламивудин.

Таким образом, на сегодняшний день опыт применения элсульфавирина составляет 96 недель. Есть два этапа – прямое сравнение с эфавирензом (48 недель) и этап реальной практики (48 недель).

Вопрос: Это фаза 2b, 3-й фазы исследования не было?

Ответ представителя компании: Это некий уникальный дизайн, одобренный Минздравом РФ, который включает в себя этап выбора оптимальной дозы – это фаза 2b, а этап реальной практики, 48 недель лечения – это 3-я фаза. То есть, это была фаза 2-3. Это называется адаптивным дизайном исследования.

Вопрос: Сколько было пациентов в 3-й фазе исследования?

Ответ представителя компании: 96 недель лечения завершили 78 пациентов, из них 52 на 20 мг, а 26 пациентов из группы 20/40 мг.

Вопрос: Скажите, в российском законодательстве нет требований к минимальному числу пациентов в 3-й фазе?

Ответ представителя компании: Нет, таких требований нет. Есть некое условное требование о том, что 100 пациентов должны получать препарат не менее одного года. Мы написали обоснование, почему были выбраны именно такие количества пациентов. Они были выбраны не потому, что есть какие-либо нормы, а чтобы выявить статистические различия в нежелательных явлениях. Эти данные предоставлялись на этапе согласования протокола, были споры. Но была представлена методика, как именно рассчитывалось число пациентов. И

это число позволяет говорить о том, что эти данные валидны и соответствуют статистической модели. Данное исследование проводили 12 клинических центров (Москва, Московская область, Санкт-Петербург, Казань, Тольятти, Пермь, Волгоград, Липецк, Ижевск, Рязань).

Исходные характеристики пациентов: длительность ВИЧ-инфекции была порядка 3 лет, уровень вирусной нагрузки порядка $5 \log_{10}$ копий/мл, уровень CD4 более 200 кл/мкл.

Данные по эффективности: Вирусная нагрузка снижалась быстро, не было значимых различий с эфавирензом, неопределяемая вирусная нагрузка (менее 50 копий/мл) сохранялась в течение 96 недель исследования. Наблюдалась высокая вирусологическая эффективность, не уступающая эфавирензу, в том числе, у пациентов, которые имели исходно высокий уровень РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл. То есть, нет ограничения по исходной вирусной нагрузке как, например, для рилпивирина.

Хочу обратить ваше внимание на то, что 81% пациентов имели неопределяемую вирусную нагрузку (РНК ВИЧ <50 копий/мл) к 48 неделе, и этот показатель сохранился к 96 неделе при той же дозировке 20 мг. Когда объединили группу 20 мг с группой 20/40мг, то этот показатель так же не уменьшился. Случаи неэффективности терапии и развития резистентности отсутствовали (критерий неэффективности: уровень ВИЧ РНК >1000 копий/мл через 24 недели терапии в 2-х последовательных измерениях с интервалом 12 недель).

Наши данные (81% пациентов имели ВИЧ РНК <50 копий/мл) согласуются с данными современных исследований третьих агентов. И, хотя нельзя сравнивать между собой результаты исследований, но наши данные находятся в пределах эффективности современных противовирусных препаратов.

Главный вывод этого исследования – элсульфавирин имеет более высокий уровень безопасности по сравнению с эфавирензом (48 недель). Элсульфавирин показал практически в 2 раза меньшую частоту нежелательных явлений (НЯ), связанных с приемом препарата по сравнению с эфавирензом. Это статистически значимо, и это касалось, в том числе, НЯ 3 и 4 степени, серьезных, а также НЯ, приведших к отмене препарата (1,7% у элсульфавирина против 12,1% у эфавиренза). Это тоже в большой степени согласуются с данными крупных исследований современных противовирусных препаратов по частоте прекращения АРТ на 48 неделе из-за НЯ.

В первую очередь, это происходит за счет меньшей нейротоксичности. Элсульфавирин по сравнению с эфавирензом показал значительное снижение частоты НЯ со стороны нервной системы и психики (48 недель). Встречались различные нарушения сна, нарушения настроения, депрессия, апатия, раздражительность. Наиболее частые НЯ – головная боль (15%) и головокружение (6,7%). Но частота побочных эффектов со стороны нервной системы и психики была в 2, в 3, в 5 раз меньше, чем при приеме эфавиренза. Практически в 2 раза меньше уровень НЯ со стороны ЖКТ. Практически отсутствуют НЯ со стороны кожных покровов и аллергических реакций. Это преимущество позволяет говорить о том, что элсульфавирин можно применять в тех случаях, если пациент плохо переносит эфавиренз.

Отклонения лабораторных показателей (48 недель) были минимальны и не требовали коррекции дозы или отмены препарата. Отдельно было исследовано влияние элсульфавирина на обмен холестерина (48 недель), результаты показали, что оно не было статистически значимым.

Второй год приема элсульфавирина в период 48-96 недель показал отсутствие новых значимых данных по безопасности препарата в сравнении с первым годом приема.

Вопрос: То есть, это данные от одних и тех же пациентов, которые испытывали НЯ в первый год приема препарата, и они же испытывали эти же НЯ и на втором году приема? Например, у

пациента болела голова в течение первого года, и головная боль не ушла и на втором году приема?

Ответ представителя компании: Если рассматривать головную боль, то, как мы уже говорили, частота этого НЯ была 15%. Но это не значит, что у пациента голова болела непрерывно весь год. Это означало, что если в исследовании пациент даже при одном приеме сказал, что у него хотя бы однажды болела голова, то эти данные были зафиксированы.

Вопрос: Я часто общаюсь с пациентами из России, которым назначают «Элпиду» или переводят на «Элпиду». Они сообщают, как вы и сказали, что основное НЯ – это головная боль. И зачастую она не проходит ни за один день, ни за недели, и продолжается довольно долго. И это основная претензия к данному препарату. Будет ли что-то предпринято в этом отношении, например, будут назначаться препараты, которые будут уменьшать или убирать данное НЯ?

Ответ представителя компании: На втором году исследований была взята более крупная когорта пациентов, чтобы посмотреть побочные эффекты в большей группе пациентов. И по сравнению с первым годом не было замечено нарастаний частоты НЯ. Поэтому и был сделан вывод об отсутствии новых значимых данных по безопасности препарата. Запланировано исследование проницаемости препарата через гематоэнцефалический барьер. Уже достигнута договоренность с исследователями, и будет обсужден протокол. Так как такого исследования проведено ещё не было, мы не понимаем, как именно элсульфавирин проникает через гематоэнцефалический барьер. Но важно отметить, что клинически частота НЯ меньше, чем при применении эфавиренза.

Вопрос: Существует ли механизм обратной связи от пациентского и врачебного сообществ о тех побочных эффектах, которые выявляются при приеме препарата?

Ответ представителя компании: После регистрации препарата проводятся пострегистрационные исследования безопасности препарата с участием как минимум 2000 пациентов. Сейчас пациенты, где препарат коммерчески доступен (с 2017 года он был доступен за региональный бюджет), включаются в эту программу. Пока 2000 пациентов не набрано, сейчас есть 1500, и мы будем думать о расширении этого исследования и включения туда новых групп пациентов. Мы обязаны подать отчет о таком исследовании в Минздрав РФ.

Ответ представителя компании: Как я понимаю, ваш вопрос был про фармаконадзор? С 2016 года в России законодательно принята практика по фармаконадзору. Все данные собираются, и мы настойчиво просим врачей фиксировать и отправлять данные, которые фиксируются в определенной системе мониторинга, накапливаются и проверяются. Всё, что сообщают пациенты врачам о НЯ, врачи обязаны оформлять в специальные формы и подавать их. Но вы сами знаете, что врачи очень сильно сопротивляются заполнению дополнительных бумаг. Мы настойчиво просим о том, чтобы врачи заполняли определенные формы, чтобы информация о НЯ фиксировалась, но эта работа идет очень тяжело. Врачи должны это делать, но делают плохо. Поэтому, если вы со стороны пациентского сообщества будете активными в этом вопросе и станете помогать, то наши усилия дадут лучший результат.

Вопрос: Например, компания «Фармасинтез» сделала у себя на сайте раздел обратной связи не только для врачей, но и для пациентов. Потому что, как вы и сказали, врачи зачастую не пишут, как бы пациенты или фармкомпания их не просили об этом. Мы долго убеждали «Фармасинтез» сделать форму обратной связи для пациентов, и они это сделали, и пациенты им пишут. И к вам огромная просьба – сделайте раздел обратной связи именно для пациентов.

Ответ представителя компании: У нас существует сайт для специалистов. Подчеркиваю, что мы не можем обращаться напрямую к пациентам с рецептурным препаратом, но мы можем обращаться к специалистам. На сайте www.viriom.ru есть отдельной строкой информация

«Фармаконадзор», где размещена контактная информация и ссылка на сайт, где есть соответствующая форма сообщения о НЯ, которую можно заполнить и отправить. Мы раз в полгода подаем периодический отчет по безопасности в Росздравнадзор РФ, который, в том числе, объединяет в себе данные из этих сообщений. Мы не ищем отзывы пациентов на форумах. Мы подаем отчет, а Росздравнадзор вычленяет всю необходимую информацию и дает нам обратную связь о том, насколько полно мы представили отчет и насколько наш полугодовой отчет отражает реальную ситуацию. Если мы в отчете упоминаем какую-либо статистику, количество случаев и так далее, то они задают нам дополнительные вопросы и требуют провести расследование по тем случаям, которые отражены в интернете. Это так называемый аудит, который проводят сотрудники Росздравнадзора.

Вопрос: Видимо, эта информация закрыта. Мы встречались с руководителем Росздравнадзора, господином Мурашко, и он сказал, что ни одной жалобы на качество АРВ-препарата в России не было зафиксировано.

Ответ представителя компании: Мы можем сказать, что ту программу, которую мы инициировали с первых дней получения пациентами препарата элсульфавирин, мы начали потому, что понимали, что количество пациентов в исследовании большое. И с точки зрения формальных требований, статистической модели, достоверности и так далее, было достаточно. И Минздрав РФ согласился с этим и зарегистрировал препарат. Мы понимали, что препарат новый, что есть необходимость в продолжении исследований. В настоящее время у нас ведется семь клинических исследований по «Элпиде», и только одно из них включает 2 000 пациентов, в котором на сегодняшний день принимает участие 1 500 пациентов. Для нас это важно. Несмотря на то, что врачи не отправляют формы, они заполняют индивидуальные регистрационные карты. Исследование мониторится, и оно будет продолжаться четыре года. Всё, что происходит с пациентами, мы фиксируем. Это своеобразная этика перед пациентами и врачами. Нам важно не оставлять врачей один на один с новым препаратом, а пациентов тщательно наблюдать и мониторить, включаться, помогать и более тщательно отслеживать пациентов, чем если бы он находились в реальной практике, и им бы уделялось меньше внимания.

Вопрос: Насколько мне известно, на данный момент по России было закуплено около 3 000 тысяч годовых курсов «Элпиды». Все ли пациенты, которые сейчас получают «Элпиду» в рамках государственных закупок включены в то исследование, о котором вы говорите? Или есть пациенты, которые находятся в реальной клинической практике и не подпадают под ваши критерии мониторинга с точки зрения клинических испытаний? Если это так, то это та группа пациентов, с которой мы бы с большим вниманием работали, с точки зрения дополнительно мониторинга побочных эффектов, который и вам был бы в чем-то полезен.

Ответ представителя компании: Да, не все пациенты включены в исследование, так как есть определенные критерии по включению. У нас действительно есть необходимость в том, чтобы специалисты выходили на наш сайт и информировали нас, заполняя форму по побочным эффектам. **Продолжение презентации**

Были выявлено 4 новых НЯ 3-й степени у 2 пациентов в период 48-96 недель, связанные с препаратом, но по каждому из них у пациентов было самостоятельное разрешение НЯ и не требовали отмены препарата. В период до 48 недель и с 48 по 96 недели отсутствовали серьезные НЯ связанные с препаратом. Это позволило сделать вывод, что элсульфавирин можно рекомендовать в качестве 1-й линии АРТ с тенофовиром + ламивудином или эмтрицитабином в национальных рекомендациях. Обоснованием было 4 пункта по высокой эффективности (эффективность, не уступающая эфавирензу, устойчивая в течение 96 недель, не зависящая от исходной вирусной нагрузки, высокий барьер резистентности) и прямое сравнение с эфавирензом, которое показало высокий уровень безопасности (более высокий

уровень безопасности по сравнению с эфавирензом, более низкая частота НЯ со стороны нервной системы и психики (в 2 раза), кожных и аллергических реакций, устойчивый в течение 96 недель, отсутствие серьезных нежелательных явлений (НЯ), связанных с препаратом, отсутствие влияния на обмен холестерина).

О противопоказаниях к элсульфавирину. На сегодняшний день нет данных по применению у детей (до 18 лет), во время беременности и в период грудного вскармливания, а также у пациентов с нарушением функции почек или печени умеренной и тяжелой степени

Вопрос: Есть ли данные по применению препарата у пациентов с CD4 менее 200 кл/мкл?

Ответ представителя компании: Нет, эффективность препарата у таких пациентов не изучалась. Но это исследование запланировано.

Вопрос: Указаны ли в таком случае противопоказания по применению элсульфавирина при CD4 менее 200 кл/мкл в инструкции к препарату или же это не играет клинической роли? В нашем регионе, и, в частности, в России, много пациентов с исходно низким уровнем CD4. Раз препарат рекомендован в качестве первой линии, то это важное замечание.

Ответ представителя компании: На самом деле, в инструкции нет информации о CD4 менее 200 кл/мкл, и при дальнейшем обновлении инструкции мы будем это прописывать отдельным пунктом. Действительно, у нас было сообщение из Новосибирска о назначении «Элпиды» пациенту с очень низким количеством CD4, и мы были категорически против такого подхода. Эта информация входит в наши буклеты, и, представляя результаты исследования, мы всегда оговариваем число CD4 клеток и стараемся информировать врачей о том, что не рекомендуется брать пациентов, у которых число CD4 менее 200 кл/мкл.

"Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных с ВИЧ-инфекцией": Если посмотреть эти рекомендации, то там выделены те пациенты, для кого теоретически может быть полезен элсульфавирин. Это пациенты, ранее не получавшие АРТ, у которых есть нарушения со стороны ЦНС или существует определенный риск их развития, пациенты с нарушениями липидного обмена или риском их развития в возрасте более 50 лет, пациенты, у которых с целью оптимизации АРТ можно попытаться корректировать НЯ со стороны центральной нервной системы, вызванные применением эфавиренза, или пациенты с нарушениями липидного обмена, вызванные применением ингибиторов протеазы.

Программа дальнейших исследований

- Пострегистрационное исследование безопасности, которое продлится 4 года.
- Фармакокинетика при гепатите С. В настоящее время данное исследование проводится у здоровых добровольцев, в т.ч. при циррозе печени (Чайлд-Пью А и В). Данные по печеночной безопасности будут опубликованы в марте 2019 года.
- Одобрен протокол по межлекарственным взаимодействиям, и в мае 2019 будут опубликованы отчеты. Проводится изучение взаимодействия с противотуберкулезными препаратами: рифампицин, рифабутин, кларитромицин. Далее – софосбувир + даклтасвир, долутегравир. Далее – оральные контрацептивы – этинилэстрадиол + левоноргестрел. Далее - омепразол и аторвастатин. Кроме того, изучается аспект, дает ли элсульфавирин положительный результат теста на каннабиноиды в моче.

Все эти исследования уже проводятся. Дальше планируется проведение таких исследований: проникновение препарата через гематоэнцефалический барьер, эффективность во 2-й линии, у детей, двойная терапия с ингибитором интегразы (долутегравир).

Подробнее о пострегистрационных исследованиях безопасности (ПРИБ)

В данном исследовании рассматривается вариант для 1-й линии лечения: 2 НИОТ + элсульфавирин 20 мг (НИОТ) в течение 96 недель. Выбор НИОТ идет в соответствии с

принятой клинической практикой. В исследование включаются пациенты с непереносимостью эфавиренза или ингибиторов протеазы или ранее не получавшие АРТ. Критерии оценки: эффективность (динамика РНК ВИЧ, числа CD4-клеток, частота мутаций резистентности) и безопасность (частота НЯ, динамика лабораторных показателей, ЭКГ). Охват - 20 центров в России и 2 000 пациентов.

Сейчас мы можем представить вам данные на сентябрь 2018 года. Презентация по результатам 24 недель у 300 пациентов планируется на съезде инфекционистов в 2019 году в Москве. В ПРИБ включено 495 пациентов (ранее леченные – 290, ранее не получавшие АРТ – 205). Выбыло 9 (1,8%) пациентов. Причины: нежелательные явления – 4, отсутствие эффекта (приверженности) – 1, резистентность – 1, отзыв информированного согласия – 2, потеря для наблюдения – 1.

На конец ноября мы сделали срез, сейчас чистится база и делается анализ. На 30 ноября у нас было 318 пациентов, которые пролечились 24 недели. В январе мы планируем подать публикацию с данными по реальной клинической практике и покажем, какова вирусологическая и иммунологическая эффективность и переносимость.

Самый первый опыт применения элсульфавирина был в Санкт-Петербурге. Результаты были представлены в виде доклада и опубликованы на научно-практической конференции «Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции» 4-5 октября 2018 года. Данный опыт включал 15 пациентов, ранее не леченных (слайд 58-59). Средний уровень числа CD4-лимфоцитов изменился на +177 клеток/мкл - с 527+47 до 699+52. Через 24 недели 100% пациентов достигли РНК ВИЧ <50 коп/мл, независимо от исходной вирусной нагрузки. Нежелательные явления отмечались у 2 пациентов. Динамика лабораторных показателей показала хорошие результаты.

Наибольший опыт применения за региональный бюджет мы имеем в Москве и Санкт-Петербурге.

О распределении АРВП в 1-й линии в проекте стандарта первичной медико-санитарной помощи взрослым при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (публичное обсуждение которого было завершено в ноябре 2018 год). Элсульфавирина было отведено 10% в альтернативном режиме. То есть, в федеральной заявке это пациенты на альтернативном режиме в 1-й линии лечения, у которых элсульфавирин уже был в применении или он был им назначен в целях оптимизации АРТ.

Цена от производителя за упаковку элсульфавирина капсулы 20 мг №30, озвученная Минздравом РФ на комиссии по ЖНВЛП – 5 950 рублей без НДС (6545 рублей с НДС). Цена была рассчитана на основании отчета по фармакоэкономике, представленном в Волгоградской медакадемии, который мы подали в Минздрав РФ. Снижение составило порядка 15-20% по сравнению с текущей ценой. Это было условием для включения препарата в ЖНВЛП.

Вопрос: Это цена ЖНВЛП, с которым пока нет ясности, и включают ли препарат в ЖНВЛП или нет, тоже не понятно. Если препарат не включают в ЖНВЛП на 2019 год, то какова будет его цена?

Ответ представителя компании: Пока мы рассчитываем на цену 5 950 рублей (без НДС), исходя из проведенного фармакоэкономического анализа. Кроме того, мы говорим в сравнении с текущими режимами АРТ. Включат препарат или нет, мы не знаем, но мы за то, чтобы озвученные цифры воплощались в жизнь. При включении в ЖНВЛП мы естественно будем отталкиваться от той цифры, которая была озвучена заседании комиссии Минздрава по ЖНВЛП, и это не наша прихоть, это наше обязательство. Цена может быть ниже, но не выше указанной. Если препарат не будет включен в ЖНВЛП, то это будет означать, что объемы продаж будут, в лучшем случае, такими же, как сейчас. На сегодняшний день со склада

отгружено 4 375 годовых курсов «Элпиды», начиная с ноября 2017 года. Мы проводим 7 клинических исследований, и нужно будет подсчитать, сможем ли мы продолжать эту клиническую программу. Сейчас мы в убытках, и до прибыли нам ещё далеко. Позиция учредителей будет такова, что при тех же объемах цена будет прежняя, так как будет экономически невозможно проводить имеющиеся исследования при условиях снижения цены. Центры СПИД рассчитывали количество «Элпиды» в заявке, ориентируясь на указанные 10%. Это 1,2% от всего числа пациентов в заявке.

Вопрос: Я видел данную заявку, и в ней было заявлено 6 500 годовых курсов «Элпиды». По федеральным каналам говорилось о том, что есть потребность в 15 000 годовых курсов. При этом на сайт www.pereboi.ru поступают сообщения о том, что пациентам меняют препараты на «Элпиду» не по медицинским показаниям, то есть предыдущая схема у пациентов не вызывала проблем, и не было каких-либо НЯ. Такие сообщения идут из разных городов, где закупки «Элпиды» шли за региональные деньги, включая Санкт-Петербург и Москву. На основании чего формируется потребность в 15 000 курсов, о которой говорилось выше?

Ответ представителя компании: В отношении 15 000 я не могу прокомментировать. Предполагаю, что это та цифра, которая была в первоначальной заявке, и по уже утвержденной заявке после обсуждения Минздрава и главного внештатного специалиста по ВИЧ-инфекции появилась цифра 6 500 курсов. Главный специалист исходит из показаний, указанных в нашей инструкции, о них мы говорили ранее. По поводу изменения схемы лечения без медицинских показаний я могу сказать, что тут моя точка зрения совпадает с вашей. По каждому случаю замены нужно задавать уточняющие вопросы врачу. Также меня удивляет, что в регионах препарата не так много, например, в некоторых регионах 2, 3, 6 курсов, и откуда взялась такая настойчивость в замене схемы АРТ без медицинских показаний на «Элпиду».

Вопрос: Для нас также было удивительно видеть, что регионы закупали на региональные деньги именно ваш препарат, не закупая больше никаких других препаратов.

Ответ представителя компании: По нашим данным, только в 25 территориях из 85 есть наш препарат.

Вопрос: Вы сравниваете ваш препарат с эфавирензом, но если смотреть на стоимость, то у него она очень низкая, а «Элпида» стоит порядка 100\$, и это сопоставимо с ценой годового курса долутегавира + 2 НИОТ. Я понимаю, что препарат только появился, но вопрос, насколько вы готовы опускаться в цене.

Ответ представителя компании: Когда мы определяли цену, то смотрели на долутегавир и рилпивирин, понимая, что по цене мы, безусловно, не можем претендовать на то место, которое эфавиренз занимает в России. Поэтому в этом ряду препаратов мы дешевле остальных – в 1,5 раза меньше, чем долутегавир с этими же компонентами и в 5,7 раз дешевле, чем «Эвиплера». По крайней мере, эта цена смогла убедить комиссию Минздрава РФ рекомендовать включить препарат в ЖНВЛП. Мы рассматривали разные бизнес-модели. И если пациентской ассоциации в течение первых 2-3 лет применения понравится наш препарат, то компания готова идти на снижение цены. И цена порядка 4 200-4 600 рублей нам кажется реалистичной в ближайший временной горизонт. Из инновационных препаратов на сегодняшний день наш самый доступный. Однако он требует доисследований, и предстоит большая работа и немалые затраты.

Перспективы развития портфеля препаратов на основе элсульфавирина

На 2019 год одобрено исследование биоэквивалентности комбинации фиксированных доз трех препаратов элсульфавирин/тенофовир/эмтрицитабин (2 НИОТ + 1 НИОТ), режим АРТ «1 таблетка 1 раз в сутки». Цена комбинированного препарата не будет превышать стоимость отдельных компонентов.

Также на основании длительного периода полувыведения активного метаболита VM-1500A, рассматриваем пролонгированную инъекционную форму VM-1500A-LAI (Long-Acting Injectable) в виде водной наносуспензии активного метаболита VM-1500A, режим – внутримышечное введение 1 раз в месяц в качестве поддерживающего лечения и доконтактной профилактики ВИЧ. Этот режим уже показал свою эффективность в доклинических исследованиях, и сейчас идет подготовка к первой фазе исследований. Наша целевая цена для пролонгированной формы – 100\$.

Вопрос: Есть ли у вас стратегия выхода в страны региона, есть ли приоритетные рынки и предварительные цены с точки зрения объемов? В регионе доступны ингибиторы интегразы в виде генериков по цене 80\$ в год. Рассматриваете ли вы такую схему, как передача лицензий для производства вашего препарата в виде генериков для расширения количества стран, которые будут получать к ним доступ?

Ответ представителя компании: Мы начали эту работу. Большая работа проведена с Минздравом Белоруссии, и 17 декабря 2018 года мы ждем его решение о регистрации препарата. Около двух месяцев назад мы начали работу с Минздравом Республики Казахстан, поданы документы на регистрацию. Так как мы провели достаточно большую и серьезную работу в Белоруссии, то мы уже готовы подавать документы в другие страны. Для меня очень важно присутствовать на сегодняшней встрече в приоритизации тех стран, где бы хотели видеть препарат. В отношении цены, например, для стран ЕврАзЭС, мы ориентируемся на начальную цену в 7 000 рублей. Особенно с учетом ситуации, что эти рынки как сообщающиеся сосуды. Я не могу сказать, что для нас одна страна более приоритетна, чем другая. У нас готов пакет документов, досье в электронном виде, и есть лишь одно ограничение – это количество сотрудников в нашем отделе регистрации. А по цене мы будем ориентироваться на рынок, на национальные рекомендации, на наши возможности.

Вопрос: Мы не сможем закупать препараты, пока он не преквалифицированы ВОЗ. Есть ли у вас планы по преквалификации?

Ответ представителя компании: Мы работаем в этом направлении, прошли две преквалификационные встречи ВОЗ. Компания «Вириом Инк», у которой офис находится в Сан-Диего, и эта компания занимается и преквалификацией, и переговорами, и встречами. То есть динамика есть.

Вопрос: Мы с удовольствием поделимся данными наших региональных отчетов. У нас есть готовый отчет по 2017 году, скоро будет готов отчет по 2018 году. Мы видим, что у большинства стран региона, включая страны с высоким уровнем дохода, – Белоруссии, Казахстана есть доступ к генерикам. Скоро у них будет доступ к генерикам ингибиторов интегразы и протеазы по сниженным ценам, например, термостойкая комбинация атазанавира и ритонавира будет стоить порядка 16-17\$. В Белоруссии и Казахстане, если пойдут закупки через международные агентства, возможна поставка и незарегистрированных препаратов, а если за госбюджет, то для наших стран, как правило, требуется локализация производства.

Ответ представителя компании: В отношении локализации производства проблем нет. У группы компаний есть большой опыт по трансферу технологий. У нас есть возможность давать лицензии, и мы обсуждаем этот вопрос на территории, например, Китая (подаются документы), Таиланда (документы уже поданы), Индонезия, Гонконг, Бразилия, Испания, Португалия – это те страны, с которыми начата работа и идут переговоры, обмен документами и так далее.

Вопрос: Предыдущий вопрос был задан потому, что для региона цена 100\$ за упаковку сложно встраиваемая, особенно с учетом того, что препарат не входит в рекомендации ВОЗ.

Ответ представителя компании: Пока препарат не признан FDA, он вряд ли будет в рекомендациях ВОЗ. ВОЗ знают о нашем препарате, с интересом наблюдают за ним, но не введут в его в свои списки без одобрения FDA. Мы работаем в этом направлении, у нас уже была встреча с FDA, запланирована еще одна. Мы будем держать вас в курсе.

Вопрос: Проблема в том, что наши страны закупают препараты только на основании национальных протоколов. Даже если присутствует интерес к вашему препарату, но в стране он не введен в национальные протоколы, то он не будет покупаться.

Ответ представителя компании: В каждой стран свои правила, условия и критерии вхождения в национальные протоколы и стандарты. После регистрации в Белоруссии, Казахстане, где мы проделали большую работу, мы будем выработать стратегию с первых дней 2019 года.

Завершение встречи.