





Протокол встречи по улучшению доступности лечения ВИЧ, гепатитов и туберкулеза в Российской Федерации с компанией ООО «Вириом»

17 октября 2019 года, Екатеринбург

Представитель организации:

• Роман Юрьевич Арсиенко - медицинский советник компании ООО "Вириом".

Участники встречи:

| Nº | Фамилия и имя | Организация | Город | |
|-----|---------------------|--|-----------------|--|
| 1. | Башкатова Татьяна | БФ поддержки людей, больных раком, ВИЧ/СПИД, туберкулезом | Иркутск | |
| 2. | Вергус Григорий | Коалиция по готовности к лечению | Санкт-Петербург | |
| 3. | Верещагин Артем | ГВП ЛЖВ «МАЯК» | Санкт-Петербург | |
| 4. | Верещагина Юлия | Движение «Пациентский контроль» | Санкт-Петербург | |
| 5. | Высоцкая Маргарита | Ассоциация «E.B.A» | Санкт-Петербург | |
| 6. | Годлевская Мария | Ассоциация «E.B.A» | Санкт-Петербург | |
| 7. | Горбатова Екатерина | МОО ЛЖВ «Остров» | Новосибирск | |
| 8. | Егорова Наталья | Коалиция по готовности к лечению | Санкт-Петербург | |
| 9. | Зарипов Альберт | РОО «Профилактика и инициатива» РТ | Казань | |
| 10. | Ладонкин Александр | КРОО «СТАТУС ПЛЮС» | Калининград | |
| 11. | Лахов Алексей | БФ «Гуманитарное действие» | Санкт-Петербург | |
| 12. | Лисенков Дмитрий | БФ «Вектор жизни» | Самара | |
| 13. | Малышев Максим | Фонд им. Андрея Рылькова | Москва | |
| 14. | Механошина Алена | РОФ ПРКН СО «НОВАЯ ЖИЗНЬ» | Екатеринбург | |
| 15. | Михайлов Алексей | Коалиция по готовности к лечению | Санкт-Петербург | |
| 16. | Наумова Мария | АНО «Равные» | Екатеринбург | |
| 17. | Писемский Евгений | СООО «Феникс ПЛЮС» | Орел | |
| 18. | Темерханов Дмитрий | РОФ ПРКН СО «НОВАЯ ЖИЗНЬ» | Екатеринбург | |
| 19. | Трифонова Мария | АНО «Пациенты Крыма» | Крым | |
| 20. | Турлакова Ольга | БФ «Источник надежды» | Челябинск | |
| 21. | Ульянов Сергей | МОО «Остров» | Новосибирск | |
| 22. | Унгурян Николай | ОО «Центр.Плюс» | Омск | |
| 23. | Чебин Александр | РОФ ПРКН СО «НОВАЯ ЖИЗНЬ» | Екатеринбург | |
| 24. | Чугров Владимир | 000 "ЭЙЧ-КЛИНИК" | Москва | |
| 25. | Чукавина Марина | РОФ ПРКН СО «НОВАЯ ЖИЗНЬ» | Екатеринбург | |
| 26. | Головин Сергей | Коалиция по готовности к лечению | Санкт-Петербург | |
| 27. | Годлевский Денис | Коалиция по готовности к лечению | Санкт-Петербург | |

Фасилитатор встречи: Денис Годлевский

Начало встречи. Представление участников.

Сегодня мы поговорим о препарате «Элпида» (элсульфавирин), который представляет наша компания ООО «Вириом». Мы видим, что в отношении препарата есть некая недостаточная информированность, от чего возникают вопросы. Я медицинский советник, моя презентация в основном наполнена медицинским контентом. Начну с того, что компания ООО «Вириом» не рекомендует применять препарат «Элпида» способами, отличными от описываемых в инструкции по применению. Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению. Следуйте предписаниям и назначениям вашего лечащего врача. Сохраняйте высокую приверженность лечению и не допускайте умышленного пропуска доз.

Компания «Вириом» получила регистрационное удостоверение на препарат «Элпида» 30 июня 2017 года. В октябре 2017 года в Санкт-Петербурге состоялся научный симпозиум, где мы представили информацию по «Элпиде» медицинскому сообществу.

Исследование «Элпиды» проходило в 2 этапа: в первые 12 недель осуществлялся подбор дозы, затем на протяжении оставшегося периода до 96 недель проходило исследование эффективности и безопасности выбранной дозировки «Элпиды».

Промежуточные и заключительные результаты исследований 24, 48 и 96 недель публиковались в российских научных журналах, а так же представлялись на конференциях в России и за рубежом, на международных конгрессах в Барселоне, Глазго, в Сиэтле, где препарат вызывал очень большой интерес. Об «Элпиде» есть публикации в зарубежных журналах. Например, научный обзор «Elsulfavirine: First Global Approval» в журнале Drugs.

Элсульфавирин был разработан в партнёрстве с компанией «Ф.Хоффманн-Ля Рош» (Швейцария) (прим.: при поддержке Минпромторга в рамках Федеральной целевой программы «Фарма 2020»). Компания «Ф.Хоффманн-Ля Рош» передала компании «Вириом» препарат по лицензионному соглашению для дальнейшей разработки и проведения доклинических и клинических исследований.

Элсульфавирин относится к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ) нового поколения. Это препарат 1-й линии, и он используется в комбинации с двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) — фосфазид, зидовудин, абакавир, тенофовир, ламивудин или эмтрицитабин.

Регистрационное исследование проводилось с эфавирензом, который тщательно исследован и является золотым стандартом ННИОТ.

В сентябре 2017 года элсульфавирин был включен в Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией (прим.: под редакцией Покровского В.В.). Согласно этим рекомендациям «Элпида» была включена в первую линию в альтернативные схемы лечения. Он рекомендован в составе комбинированной терапии с тенофовиром и ламивудином (или эмтрицитабином).

«Элпида» выпускается в виде капсулы, 20 мг. Метаболизм препарата происходит в печени, а в организме действует активный метаболит VM1500A, который блокирует обратную транскриптазу. Элсульфавирин необходимо принимать 1 раз в сутки в дозе 20 мг.

Элсульфавирин имеет высокую способность связывания с обратной транскриптазой даже в условиях конформационных изменений обратной транскриптазы, вызванных мутациями к

ННИОТ. Это формирует уникальный профиль резистентности — элсульфавирин имеет высокий генетический барьер резистентности по сравнению с другими ННИОТ. У «Элпиды» нет перекрестной резистентности с другими препаратами класса ННИОТ. Для развития лекарственной устойчивости к элсульфавирину помимо основных мутаций должны присутствовать и дополнительные. Для появления резистентности к препарату «Элпида» требуется не одна мутация, а комбинация, как минимум, из двух и более мутаций.

ЭЛСУЛЬФАВИРИН



Вири 2м

- ВЫСОКИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ БАРЬЕР РЕЗИСТЕНТНОСТИ
- ОТСУТСТВИЕ ПЕРЕКРЕСТНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ С ДРУГИМИ ННИОТ

| | Мутации резистентности (in vitro)* | | | | | | | | | | | | |
|---------------|------------------------------------|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| ННИОТ | 100 | 101 | 103 | 106 | 108 | 138 | 181 | 188 | 190 | 227 | 230 | 234 | 236 |
| консенсус | L | K | K | ٧ | V | E | Υ | Υ | G | F | М | L | Р |
| невирапин | -1 | EP | NS | AM | | | CIV | LCH | ASE | | L | | |
| эфавиренз | - 1 | EP | NS | AM | | | CIV | LCH | ASE | | L | | |
| этравирин | 1 | EP | | | | AGKQ | CIV | L | ASE | | L | | |
| рилпивирин | 1 | EP | | | | AGKQ | CIV | L | ASE | | L | | |
| элсульфавирин | - 1 | | | IA | -1 | K | С | L | | С | 1 | | L |

Необходимость 2 и > мутаций для резистентности к ESV 1006/A + F227C (+ доп. мутации A98G, V108I, E138K, M230L, P236L) и V106I + Y188 (+L100I, E138K, Y181C)



Javanbakht H. et al. Antiviral Res., 2010, 86 (2): 212-9

Было проведено исследование на панели мутантных вирусов, в отношении 50 штаммов, резистентных к эфавирензу и этравирину. Отмечена более высокая активность элсульфавирина по сравнению с эфавирензом и этравирином.

ЭЛСУЛЬФАВИРИН ВЫСОКАЯ АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ МУТАНТНЫХ ВИРУСОВ

Активность ННИОТ в отношении панели 50 штаммов ВИЧ, резистентных к эфавирензу (от пациентов, леченных ННИОТ)



- Подавление VM1500A 88-92% штаммов, резистентных к эфавирензу
 Более высокая активность по сравнению с этравирином (IC₅₀ в 9 раз <)
- Элсульфавирин это пролекарство, его период полувыведения 2 часа, то есть он очень быстро метаболизируется. Активный метаболит VM1500A циркулирует в крови до 7 дней, благодаря тому, что эритроциты служат естественным депо этого активного метаболита, где он депонируется, а потом постепенно выделяется в плазму. На основании этого мы стали разрабатывать пролонгированные формы препарата. Вопрос: Каков допустимый зазор по времени при приеме «Элпиды»? Для всех лекарств есть тот или иной запас времени, который

позволяет сохранять высокую приверженность, например, 30 минут или 1 час. Каков безопасный запас времени при приеме препарата «Элпида»?

Ответ: Мы не фиксировали каких-то изменений в эффективности лечения, кода пациент менял время приема препарата. Конечно, минута в минуту принимать не обязательно, важно стараться принимать препарат в одно и то же время.

Хочу уточнить по поводу режима приема. Если с момента установленного времени приема прошло менее 6 часов, пациенту необходимо принять пропущенную капсулу. Если прошло более 6 ч — пациент должен продолжить прием препарата «Элпида» на следующий день в установленное время. Важна высокая приверженность пациентов.



В 2014 году было инициировано многоцентровое рандомизированное частично слепое клиническое исследование 2-3 фазы по изучению эффективности, безопасности ESV у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, ранее не получавших АРТ, в сравнении с EFV (в сочетании со стандартной базисной терапией TDF/FTC) [5,6,7].

На 1-м этапе исследования пациенты принимали ESV в дозах 20 и 40 мг/сут и EFV в дозе 600 мг/сут в течение 12 недель. По окончании 1-го этапа продемонстрирована равная эффективность обеих доз ESV и EFV (на основании доли пациентов с PHK ВИЧ <400 копий/мл), вне зависимости от исходного уровня вирусной нагрузки. На основании данных о НЯ, прежде всего со стороны нервной системы и психики, выбрана оптимальная доза ESV для 2 этапа исследования - 20 мг/сут.

На 2-м этапе исследования оценивалась вирусологическая эффективность выбранной дозы ESV в сравнении с EFV в дозе 600 мг/сут через 24-48 недель терапии (на основании доли пациентов с PHK ВИЧ <50 копий/мл). Также оценивались среднее снижение PHK ВИЧ в течение 48 недель исследуемой терапии; доля пациентов, достигших снижения вирусной нагрузки в 10 раз (1 log10 копий/мл) и более на 4 неделе, доля пациентов, продолживших прием исследуемого препарата до 48 недели.

Была оценена безопасность и переносимость терапии: частота развития НЯ различной степени тяжести, отдельно анализировались НЯ «особого интереса» со стороны нервной системы и психики.

Затем мы провели открытое исследование, которое длилось ещё год — с 48 до 96 недель. Хочу обратить внимание, что в первом случае мы использовали в качестве НИОТ тенофовир/эмтрицитабин, а во втором все используемые комбинации НИОТ, но это не ухудшило данные исследования. В исследование были включены 12 центров в 9 регионах.

Перед вами данные 48-го недельного исследования, а также результаты наблюдательной фазы того же исследования до 96 недель. Мы получили высокую вирусологическую и устойчивую эффективность на протяжении всего исследования. Снижение ВН отмечалось уже на 4 неделе и на 24 неделе она держалась на неопределяемом уровне на протяжении всего исследования первого и второго года до 96 недель. На графике видно, как снижалась ВН при приеме элсульфавирина по сравнению с эфавирензом. Также мы анализировали данные пациентов с исходно высокой вирусной нагрузкой выше 100 000 копий/мл. Как вы знаете, некоторые АРВ-препараты не рекомендовано назначать при такой ВН.

ЭЛСУЛЬФАВИРИН ВЫСОКАЯ <u>ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ</u>



- НЕ УСТУПАЮЩАЯ ЭФАВИРЕНЗУ (48 НЕДЕЛЬ)
- УСТОЙЧИВАЯ НА ПРОТЯЖЕНИИ 96 НЕДЕЛЬ

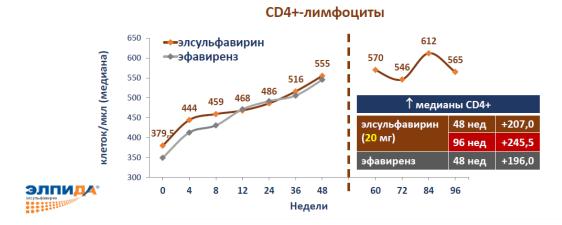


Исследование 96 недель по устойчивой иммунологической эффективности, где показан рост CD4+-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс, сопоставление CD4 и CD8.





- НЕ УСТУПАЮЩАЯ ЭФАВИРЕНЗУ (48 НЕДЕЛЬ)
- УСТОЙЧИВАЯ НА ПРОТЯЖЕНИИ 96 НЕДЕЛЬ



На 48 неделях мы получили результаты, которые показали высокий уровень безопасности по сравнению с эфавирензом. Здесь можно увидеть, какие нежелательные явления (НЯ) были связаны с приемом препарата, а какие нет. Только в одном случае НЯ привели к отмене препарата у пациента.

ЭЛСУЛЬФАВИРИН БОЛЕЕ ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ <u>БЕЗОПАСНОСТИ</u> ПО СРАВНЕНИЮ С ЭФАВИРЕНЗОМ (48 НЕДЕЛЬ)





Здесь представлена информация по НЯ и количеству пациентов, у которых проявились эти НЯ. Отдельно хочу отметить, отсутствие влияние элсульфавирина на обмен холестерина.

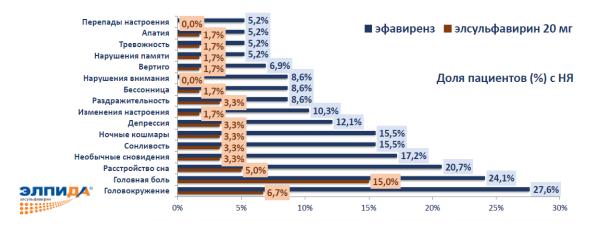


ЭЛСУЛЬФАВИРИН БОЛЕЕ ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ <u>БЕЗОПАСНОСТИ</u> ПО СРАВНЕНИЮ С ЭФАВИРЕНЗОМ (48 НЕДЕЛЬ)



Хочу обратить особое внимание на НЯ, связанные с ЦНС, по поводу которых вы задали нам вопрос, в том числе, про головную боль.

ЭЛСУЛЬФАВИРИН ПО СРАВНЕНИЮ С ЭФАВИРЕНЗОМ ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ <u>НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ</u> СО СТОРОНЫ **НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ПСИХИКИ** (48 НЕДЕЛЬ)



На протяжении 96 недель мы не получили каких-либо новых значимых негативных данных в отношении безопасности нашего препарата. То есть в наблюдательных исследованиях мы подтвердили информацию, заявленную в регистрационном исследовании.

Я хотел остановиться на том, какие НИОТ использовались в период с 48 по 96 неделю. Помимо «Трувады» (тенофовир/эмтрицитабин), которая была в регистрационном исследовании до 48 недели, далее использовали различные НИОТ: абакавир с ламивудином, тенофовир с ламивудином, тенофовир с эмтрицитабином, зидовудин с ламивудином. Был диданозин и даже ставудин.

От вас был вопрос по поводу того, какие данные мы получаем сейчас из исследований по безопасности, резистентности, иммунологической и вирусологической эффективности.

По поводу НЯ в период с 48 по 96 неделю информация следующая:

Серьезные НЯ были у трех пациентов, но они не были связаны с приемом препарата. У человека, который погиб во время исследований, причиной смерти была черепно-мозговая травма в результате ДТП. У одного пациента был инфильтративный туберкулез легкого, и ещё у одного пациента фурункул щеки.

Вопрос 1. Каковы результаты исследований пролонгированной формы элсульфавирина, а также комбинированных форм?

Мы инициировали два исследования — это пролонгированная инъекционная форма и фиксированная комбинация доз.

Фиксированная комбинация доз элсульфавирин/тенофовир/эмтрицитабин (VM 1500FDC), режим лечения — 1 таблетка в сутки. По результатам проведенного исследования препарат VM 1500FDC показал высокую безопасность и переносимость: никаких изменений на ЭКГ, в лабораторных, физикальных параметрах, проявления серьезных НЯ у добровольцев в исследовании мы не наблюдали. Случаев вынужденного прекращения приема препарата не было. Частота развития НЯ в группе добровольцев, получающих комбинированную форму, и в группе на «Элпида» + «Трувада», была статистически сопоставима. Регистрация фиксированной дозы запланирована на 2021 год.

По пролонгированной инъекционной форме активного метаболита элсульфавирина VM-1500A-LAI (лиофилизат с пролонгированным освобождением активного метаболита элсульфавирина VM 1500A) проходит исследование 1 фазы, по его окончании будут представлены результаты. Регистрация инъекционной пролонгированной формы запланирована на 2023 год.

Вопрос: Правильно ли я понял, что вы будете ждать с регистрацией комбинированного препарата элсульфавирин/тенофовир/эмтрицитабин, пока не истечет патент на «Труваду»?

Ответ: Нет, это связанно с длительностью самого исследования. Это предварительные даты, с учетом того, что мы на всякий случай сделали запас времени в отношении регистрации. На самом деле мы надеемся, что всё пройдет быстрее.

Вопрос: Этот вопрос частично экономический, частично патентный. Скажите, у вас есть некое соглашение с Gilead по поводу тенофовира/эмтрицитабина? Ведь патент действует до 2024 года.

Ответ: Я направлю этот вопрос компетентным людям, которые подробнее ответят на него.

Дополнение, включенное в протокол после встречи:

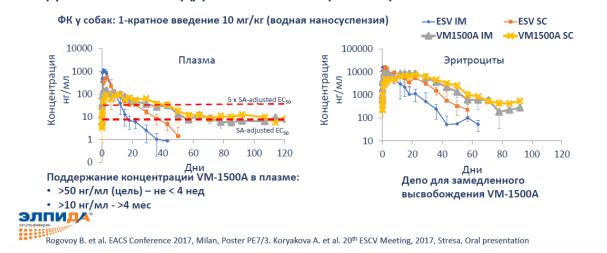
Интеллектуальная собственность на комбинацию фиксированных доз с элсульфавирином защищена, чужие права мы не нарушаем. Регистрация комбинированного препарата планируется по окончании исследований.

Данные по инъекционной форме мы получаем в ходе 1 фазы клинического исследования HIV-VM1500A-01. Они будут опубликованы позже. Мы демонстрировали данные доклинических исследований на собаках на различных конференциях, в том числе на CROI.

Тут вы можете видеть, что доказывается гипотеза по поводу депо замедленного высвобождения VM1500A-LAI. Это видно по данным поддержания распределения концентрации в плазме.

VM-1500A-LAI ДОКАЗАТЕЛЬСТВО КОНЦЕПЦИИ – ДЛИТЕЛЬНОЕ ПОДДЕРЖАНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ В ПЛАЗМЕ





По поводу исследования двухкомпонентной схемы лечения. Пока обсуждается этот вопрос.

Ниже приведен пример с сайта www.clinicaltrials.gov, чтобы было понимание, с чем дальше может быть исследована пролонгированная инъекционная форма на основе элсульфавирина.

исследования и двухкомпонентные схемы лечения



Как примеры:

- A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects
 Phase I Completed Sponsor: ViiV Healthcare
- Phase I/II Study of the Safety, Acceptability, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Long-Acting Injectable Rilpivirine in Virologically Suppressed HIV-Infected Children and Adolescents

Drug: Oral Cabotegravir (CAB)

Drug: Oral Rilpivirine (RPV)

Drug: Long-Acting Injectable Cabotegravir (CAB LA)

Drug: Long-Acting Injectable Rilpivirine (RPV LA)

Drug: Combination Antiretroviral Therapy (cART)

Sponsor: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)



Вопрос: Вопрос по пролонгированной форме. Если брать для примера каботегравир/рилпивирин, то перед назначением инъекционной формы пациент в течение месяца получает орально таблетированную форму препарата.

Ответ: Да, в этом случае сначала пациент будет принимать схему лечения препаратами перорально, до того момента пока не достигнет неопределяемой ВН, а уже затем перейдет на инъекционную форму в сочетании с 1 или 2 препаратами.

Вопрос 2. С чем связано изменение размера капсул «Элпиды»?

В первую очередь это связано с удобством применения препарата. Предлагаю вам для наглядности сравнить размеры капсул № 1 и № 4. В данный момент обе капсулы присутствуют

на рынке. И, как вы видите, капсулу № 4 из-за меньшего размера намного легче принимать. Количество активного вещества — элсульфавирина — во всех капсулах одинаково — 20 мг. Это можно увидеть в представленных регистрационных удостоверениях. Так же вы можете заметить, что в «новых» капсулах - меньше вспомогательных веществ — лактозы, стеарат магния и т.д.

ИЗМЕНЕНИЕ РАЗМЕРА КАПСУЛЫ ПРЕПАРАТА ЭЛПИДА





Вопрос 3. Продолжают фиксироваться случаи роста вирусной нагрузки у пациентов, принимающих «Элпиду». Какова позиция компании по этому вопросу?

Это сложный и неоднозначный вопрос. Мы специально в протоколе пострегистрационного исследования взаимодействуем с лабораторией по исследованию резистентности у пациентов в случае увеличения ВН. В этой лаборатории делают данный анализ и для дальнейшей стратегии и выбора тактики лечения переправляют данные врачам, чтобы те принимали решения на основании полученных результатов. Конечно, большая проблема, что в России не делается тест на резистентность перед началом лечения, и есть заявления, что процент резистентности меньше 10%. Данный анализ стоит 24 608 рублей, и отсутствие анализа объясняют нехваткой денег. Но это плохой аргумент, так как этот анализ позволит сэкономить средства, которые потом уходят на неоднократные изменения схем лечения. Нельзя во главу угла ставить бюджет, а не жизнь пациента. Когда врачи вынуждены менять 5-6 схем, то сам пациент теряет веру в свое лечение.

Вопрос: Как я понял, по результатам исследований нет перекрестной резистентности с ННИОТ первого поколения. Тогда, если мы говорим об исходной резистентности, то, например, резистентность к невирапину или эфавирензу не должна влиять на эффективность элсульфавирина.

Ответ: Да, не должна. Но может быть резистентность к НИОТам. Я приведу пример по этой ситуации. Пациент принимает ИП и два НИОТ, например, атазанавир, ламивудин и тенофовир. И потом его из-за НЯ переводят с атазанавира на элсульфавирин. Но у пациента при этом была исходная резистентность к НИОТ. По сути, у пациента работал лишь атазанавир и, например, тенофовир. То есть схема работала не полностью. И поэтому при переключении на элсульфавирин начался рост ВН, что не означает резистентность к элсульфавирину.

Не всегда рост вирусной нагрузки связан с неэффективностью препарата, иногда причина в низкой приверженности пациента лечению. Далее мы подробно рассмотрим эти варианты.

Лаборатория СМD в рамках пострегистрационного исследования (ПРИБ) выполнит анализы в отношении подозрения на резистентность и того, что мы им пришлем, и того, что придет от врачей из СПИД центров. Исследование ПРИБ - это исследование безопасности в реальной клинической практике. Сейчас у нас 19 центров и порядка 1200 пациентов, и мы наблюдаем за этими пациентами. Если врач видит, что у пациента есть значительное возрастание ВН, а не просто всплеск на 200 копий, то возникает два вопроса. Первый - как пациент принимает препарат, второй – была ли исходная резистентность к НИОТ или к 3-ему компоненту терапии. В пострегистрационном исследовании безопасности (ПРИБ) включены пациенты без опыта приема АРТ, и те, кого переключили на «Элпиду» с других схем. И очень важно для врача иметь информацию о резистентности пациентов перед назначением лечения или переводе на другую схему терапии.

Вопрос: Правильно ли я понял, что сейчас идет пострегистрационное исследование безопасности, и оно обсервационное, наблюдательное? Оно не ослепленное?

Ответ: Да, это наблюдательное исследование.

Вопрос: Дело в том, что сейчас согласно Стандартам по лечению «Элпида» рекомендована в качестве первой линии альтернативной схемы лечения. И при этом мы видим в клинике, которая частично является исследованием, а частично клиникой, такие результаты.

Ответ: Это рутинная практика.

Вопрос: К сожалению, не могу согласиться, так как рутинная практика заключается в том, что такие большие испытания в рамках фазы III, в которых участвуют сотни, тысячи пациентов, проводятся в режиме ослепления, благодаря чему устраняется фактор случайности, личности, фактор врача, назначения.

Ответ: Мы говорим сейчас о пострегистрационных исследований. И во всем мире делается так - препарат, который вышел на рынок, должен пройти наблюдательный этап. В любом случае, контроль за лечением этих пациентов должен быть более пристальным. И мы тщательно собираем информацию по безопасности и эффективности препарата «Элпида», анализируем, публикуем в специализированных изданиях и докладываем на медицинских и пациентских Форумах. Так же мы хотим эту информацию направлять в международные базы данных, например, в Стэндфордскую базу (прим.: HIV Drug Resistance Database - база данных лекарственной устойчивости ВИЧ Стэндфордского университета).

Вопрос 4. Каковы последние рекомендации по условиям приема «Элпиды» в зависимости от приема пищи?

Вопрос: Не связываете ли вы рост вирусной нагрузки с тем, что в аннотации к «Элпиде» написано, что препарат нужно принимать натощак за 15 минут до еды. При этом за 15 минут до еды — это уже не натощак, учитывая, что так строго отследить время не всегда получается. Так какое условие основное — перед едой или же натощак? Ответ: Данная рекомендация сделана на основании результатов клинических исследований 1-2 фаз. Время в 15 минут взято потому, что это реальный промежуток времени, который может выдержать пациент. Он обозначен для удобства пациента и для обеспечения адекватной фармакокинетики препарата.

Вопрос: И всё-таки сами врачи говорят пациентам, что 15 минут недостаточно для того, чтобы препарат успел усвоиться, и просят не обращать внимания на указания в инструкции, и принимать «Элпиду» не раньше, чем за 30 минут до приема ищи. И если пациент строго

соблюдает предписания в инструкции и принимает препарат именно за 15 минут до еды, то потом врач говорит, что пациент неправильно принимал препарат и завтракал слишком рано. Когда вы проводили исследования, как пациенты принимали препарат? Они принимали пищу через 15 минут после приема «Элпиды»?

Ответ: Нет, в исследовании пациенты принимали за час до еды. Это было сделано в рамках протокола и было необходимо для интенсивного забора крови и медицинского наблюдения в первые часы после приема препарата. Так как препарат быстро всасывается, в течение 15 минут обнаруживается в плазме крови, мы указали интервал в 15 минут до приема пищи. Так как с одной стороны мы хотим сделать прием лекарства удобным для пациента, с другой стороны, сделать так, как это необходимо для эффективного лечения. Этот вопрос очень важен, и мы продолжаем его исследовать в рамках открытого исследования по оценке безопасности и фармакокинетики препарата «Элпида» у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции печени, а также по оценке влияния пищи и межлекарственных взаимодействий при совместном приеме с другими противовирусными препаратами у здоровых добровольцев. Будем обсуждать результаты со специалистами и ознакомим Вас с ними на следующих наших встречах.

Вернемся к вопросу по поводу роста вирусной нагрузки. Вышли рекомендации Марины Бобковой, и она выступала на различных конференциях, и говорила о том, что сейчас в России, к сожалению, изменилась система определения резистентности. Количество измерений сильно сократилось, и если раньше 10-20% пациентам делали генотипирование, то сейчас это количество упало до 3-5%.

Причина возникновения резистентных вариантов ВИЧ - это высокая скорость размножения вируса, очень высокая частота ошибок в силу мутагенности вируса, которые приводят к появлению мутаций в составе генома ВИЧ. И когда мутированный штамм перевешивает дикий штамм, это становится причиной неудач АРВ-терапии. Через некоторое время начинают преобладать резистентные штаммы, и лекарства уже не справляются со своей задачей. Причины этого многофакторны. В первую очередь это зависит от механизма действия лекарственного препарата, его генетического барьера. Также вы можете видеть вклад каждой мутации в снижение чувствительности и репликативной способности вируса.

Есть две вещи — генотипирование, когда определяется тип мутации, и фенотипирование - способность к репликации при разных концентрациях APB-препаратов. Грубо говоря, есть некая плашка с вирусом, куда постепенно по капле помещают APB-препарат и смотрят кратность резистентности. Это делает единственная лаборатория в США.

Такой анализ стоит в разы дороже генотипирования. Мы должны установить фенотип, чтобы определить кратность, как вещество кратно влияет на мутантный вирус. Метод фенотипирования не определяет индивидуальный тип мутации, но при этом в его основе лежит изменение генома.

Рассмотрим клинический пример. В состав предыдущей схемы пациента А входили атазанавир, тенофовир и ламивудин. Из-за непереносимости данной схемы был назначен элсульфавирин. Согласно выявленным мутациям, вирус ВИЧ оказался устойчив к тенофовиру и ламивудину. Это значит, что предыдущая схема работала благодаря лишь одному компоненту — атазанавиру, а НИОТ в этом случае не работали. Однако первичную резистентность никто не определял, и пациенту был заменен лишь один НИОТ из двух. И когда после переключения на элсульфавирин

врач увидел рост вирусной нагрузки, то связал это с нашим препаратом. Однако врач не посмотрел на то, что у пациента изначально не работали НИОТ.

Второй пример. Для пациента В был определен специфический профиль мутации, совпадающий с профилем резистентности к элсульфавирину. Позже пациент признался в своей неприверженности лечению, оказалось, что он принимал лишь 80% АРВ-терапии. Поэтому к проблеме роста ВН нужно подходить комплексно. Нельзя во всем винить только «Элпиду».

Третий пример. Пациенту неоднократно меняли схемы лечения. Перед назначением «Элпиды» он тоже принимал ИП, в данном случае атазанавир. И когда в Центре молекулярной диагностики, научная группы разработки новых методов диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов ЦНИИЭ Роспотребнадзора под руководством Д.Е. Киреева, стали смотреть результаты анализов, то увидели следующие результаты:

ПРИМЕР ПАЦИЕНТА



NRTI Resistance Mutations: K65R, M184I NNRTI Resistance Mutations: E138A, M230L Other Mutations: None

zidovudine (AZT) emtricitabine (FTC) lamivudine (3TC) tenofovir (TDF)

abacavir (ABC)

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors High-Level Resistance Susceptible High-Level Resistance High-Level Resistance

Intermediate Resistance

doravirine (DOR) efavirenz (EFV) etravirine (ETR) nevirapine (NVP) rilpivirine (RPV)

Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors High-Level Resistance Intermediate Resistance Intermediate Resistance High-Level Resistance High-Level Resistance

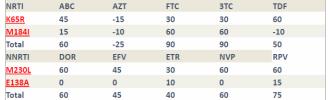
Comments NRTI

- M184V/I cause high-level in vitro resistance to 3TC and FTC and low-level resistance to ddI and ABC. However, M184V/I are not contraindications to continued treatment with 3TC or FTC because they increase susceptibility to AZT, TDF and d4T and are associated with clinically significant reductions in HIV-1 replication.
- K65R causes intermediate/high-level resistance to TDF, ddl, ABC and d4T and low/intermediate resistance to 3TC and FTC. K65R increases susceptibility to AZT

Comments NNRTI

- E138A is a common polymorphic accessory mutation weakly selected in patients receiving ETR and RPV. It reduces ETR and RPV susceptibility ~2-fold. It has a weight of 1.5 in the Tibotec ETR genotypic susceptibility score.
- M230L is an uncommon non-polymorphic mutation selected in persons receiving EFV, NVP, and RPV. It causes intermediate to high-level resistance to each of the NNRTIs.





Вопрос: Вопрос к предыдущему слайду. Вы говорите, что в первом пример у пациента была первичная резистентность к НИОТ. На каком основании вы можете это утверждать это, как вы доказали этот факт? Вполне возможно обратное, что у пациента изначально была, например, мутация Е138А, после перехода на элсульфавирин добавилась M230L, а потом уже выработалась резистентность к НИОТ.

Ответ: В том-то и дело, что у нас недостаточно данных из-за отсутствия теста на резистентность перед стартом лечения. Потому мы не можем это утверждать.

Вопрос: Тогда почему вы говорите, что в первом случае работал только один атазанавир?

Ответ: Посмотрим ещё раз на предыдущий слайд. Как видите, перекрестной резистентности нет.

Вернемся к третьему примеру. Мутация M184V вызывает высокий уровень резистентности к ламивудину и эмтрицитабину и низкий уровень резистентности к диданозину и абакавиру. Однако мутация M184V или M184I не является противопоказанием для продолжения лечения ламивудином или эмтрицитабином, поскольку они повышают восприимчивость к зидовудину. Это данные из Стэндфордской базы. И эта выкладка пишется не врачами, это заключение делается после разбора данного анализа.

Вопрос: Скажите, это пациенты, которые получили рост ВН при приеме «Элпиды» или это случаи из клинических исследований?

Ответ: Это пациенты, которые участвовали в пострегистрационном исследовании по безопасности,

Я веду этот разговор к тому, что мутации и ННИОТ и НИОТ могут как ослаблять, так и усиливать действие терапии. И нужно выяснить причину скачка ВН, а не снимать пациента с терапии. Если дело в приверженности, то и когда пациент правильно принимает препараты, то ВН начнет снижаться (имеется в виду приверженность пациента). Если причина в резистентности, то нужно четко подбирать препараты, анализируя те мутации, которые у пациента выявились, А затем подбирать эффективную терапию.

Вопрос: «Элпида» показана как для пациентов без опыта АРТ, так и для переключения?

Ответ: При переключении логично идти от простого к сложному. При непереносимости других ННИОТ можно оставить пациента в этом же классе, переключив на «Элпиду», там, где нет перекрестной резистентности. Например, 100-я, 101-я перекрестна практически. Также можно переключить на «Элпиду» при возникновении сложности с другими классами АРВ-препаратов, например, при непереносимости ИП пациента переводят на ННИОТ. Сейчас мы можем переключать только по непереносимости, по НЯ, но не по неэффективности. Это прописано в рекомендациях и протоколах. Сейчас мы собираем и анализируем данные по эффективности.

Вопрос: То есть в регистрационных клинических испытаниях вы испытывали «Элпиду» только на наивных пациентах, и у вас не было переключений?

Ответ: Да, конечно, в регистрационных исследованиях участвовали только наивные пациенты. Я покажу вам, какая именно была выборка в пострегистрационных исследованиях безопасности среди наивных и опытных пациентов. Важно, что опытные пациенты отбирались только по непереносимости, а не по неэффективности. В предыдущих примерах, которые я вам привел, у пациентов была непереносимость ИП, и врачи приняли решение переключить их на ННИОТ. Решения по переключению принимают только врачи.

Вопрос: Вы много рассказали о резистентности, но я так и не поняла по каким причинам на «Элпиде» растет ВН. Можете объяснить в двух славах, не опираясь на эти три клинических случая. Ведь сообщения о росте ВН массовые. Или вы считаете, что во всем виноваты неприверженные пациенты?

Ответ: Нет, совершенно не так. Мы опираемся на информацию, которую фиксируют в медицинских картах врачи. Я никогда не обвиняю пациентов, я говорю о том, что нужно установить причину. Если вы знаете о случаях роста ВН, возникновения резистентности, то сообщаете об этом. В компании Вириом я являюсь контактным лицом по фармаконадзору.

Вопрос: То есть вы считаете, что непосредственно «Элпида» ни в одном случае не стала причиной увеличения ВН?

Ответ: Нет, я этого не говорил. Я сказал, что имеющихся данных недостаточно, так как пациентам перед началом приема «Элпиды» не делали тест на резистентность.

Вопрос: Сколько нужно собрать таких данных, чтобы понять, что «Элпида», например, слишком рано вышла на рынок?

Ответ: Я не могу сказать, рано или поздно препарат вышел на рынок. И вопрос лежит не в этом ключе. Нужно применять клинические рекомендации так, как это делается во всем мире, и при увеличении ВН не назначать препараты наугад, надеясь, что они подойдут, а устанавливать причину, в том числе резистентности. И если причиной стала резистентность к «Элпиде», то отменять ее и назначать другой препарат.

Вопрос: Можете ли вы, не концентрируясь на отдельных кейсах, дать общую выжимку. Какой вывод можно сделать, суммируя все кейсы?

Ответ: Вывод такой, что нужно изначально определять резистентность, как это делается во всем мире. Это мое глубокое убеждение. Даже если уровень резистентности менее 10%, во всем мире делают этот анализ, также, как делают исследование аллели 5701 на абакавир.

Вопрос: Хорошо, мы поняли, что для того, чтобы сделать доказанный вывод по поводу причин роста ВН, необходимо изначально делать тест на резистентность.

Вопрос: Действительно, есть много пациентов, которым не был проведен анализ первичной резистентности, и как раз эти пациенты попали в ваши случаи. Думаю, что та ошибка в инструкции по поводу указания в приеме за 15, а не за 30 минут до еды тоже сыграла роль в каких-то случаях. Мы бы хотели услышать от вас процентное соотношение.

Ответ: У меня есть письмо от научной группы разработки новых методов диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора по исследованиям в Санкт-Петербурге. И я покажу вам количество набранных пациентов в ПРИБ, чтобы можно было соотнести данные.

ТЕКУЩИЙ СТАТУС ИССЛЕДОВАНИЯ (ПРИБ)*: HIV-VM1500-06 ФАЗА IV ПОСТ-РЕГИСТРАЦИОННОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



| | № Центра | Город | Внесено в ИРК* |
|--------------|----------|--------------------------|----------------|
| | 01 | Москва | 305 (305) |
| | 02 | Новосибирск | 87 (87) |
| | 03 | Хабаровск | 24 (24) |
| | 04 | Ленинградская область | 9 (9) |
| | 05 | Санкт-Петербург | 479 (479) |
| | 06 | Краснодар | 5 (5) |
| | 07 | Астрахань | 4 (4) |
| | 08 | Барнаул | 69 (69) |
| | 09 | Горно-Алтайск | 4 (4) |
| | 10 | Ростов-на-Дону | 2 (2) |
| | 11 | Челябинск | 20 (20) |
| | 12 | Больница им. Боткина СПБ | 32 (32) |
| | 13 | Сургут | 9 (9) |
| | 14 | Нижневартовск | 4 (4) |
| | 15 | Москва (Фед. Центр) | 118 (114) |
| | 16 | Магадан | 5 (5) |
| | 17 | Ханты-Мансийск | 4 (4) |
| элпида | 18 | Ноябрьск | 22 (22) |
| псульфавирии | 19 | Пыть-Ях | 7 (7) |
| | | ВСЕГО | 1209(1205) |

*Статус исследования от 09 августа 2019 года

10

Санкт-Петербург, 479 пациентов, 2,5%. Наталья Сизова на конференции представляла эти данные.

Ниже, на слайде, выявленные мутации, например, G190S. И возвращаясь к прошлому слайду, видим тот же G190S. Здесь практически весь класс НИОТ. Локальная проблема была по 138 мутации. Мое глубокое убеждение, что нужно вводить проведение теста на резистентность всем пациентам, и наивным, и не наивным,

Вопрос: Вы сейчас озвучиваете позицию компании, что при назначении «Элпиды» нужно проводить тест на резистентность?

Ответ: Это моя позиция, как медицинского советника.

Вопрос: Данная история напоминает ситуацию с маравироком, который назначают при проведении теста на ССR5. И это занесено в инструкцию к препарату. Может ли ваше мнение быть занесено в инструкцию? В таком случае никаких вопросов возникать не будет.

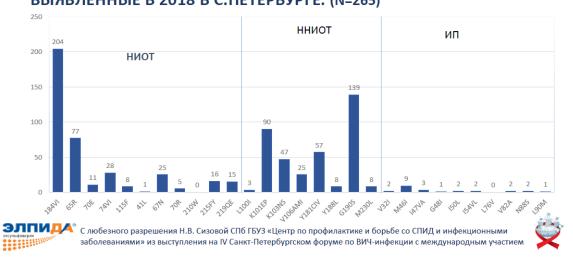
Ответ: Я имел в виду, что тест на резистентность нужно назначать любому пациенту, независимо от того, будет ли он принимать схему с «Элпидой» или с другими АРВ-препаратами. Данную рекомендацию т.е. определение резистентности у пациента необходимо закрепить в протоколах лечения ко всем АРВ-препаратам, в том числе к ИИ и ИП. Проведение теста на резистентность было бы правильным решением как с медицинской, так и с пациентской точки зрения, и помогло бы подбирать эффективную схему лечения. Ведь человеческое здоровье и жизнь невосполнимый ресурс. Потому данную рекомендацию нужно внести в клинические протоколы по лечению.

Вопрос: Мы прекрасно понимаем эту необходимость и разделяем вашу позицию. Но нам ответ на вопрос, что делать сейчас в ситуации роста ВН. Сейчас идут исследования, насколько четким будет вывод после их завершения? И что сейчас делать врачам и пациентам?

Ответ: Перед вами данные выборки ПРИБ. Вот данные по Санкт-Петербургу, данные по 265 пациентам, которые были на лечении, и это была не «Элпида», а эфавиренз и т.д. И, как вы видите, пошли резистентности у ННИОТ и НИОТ. Какой вывод делает Наталья Сизова: «За последние годы значительно изменился спектр мутаций лекарственной устойчивости в связи с применением новых препаратов. Динамика выявленных мутаций демонстрирует увеличение количества случаев одновременной устойчивости и к НИОТ и к ННИОТ».

МУТАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ, ВЫЯВЛЕННЫЕ В 2018 В С.ПЕТЕРБУРГЕ. (N=265)





Лечить стали больше, и идет эффект снежного кома, который будет расти. Резистентность будет продолжать расти, если не подходить к решению этой проблемы. Поэтому нужно изначально у всех пациентов брать анализ для определения резистентности. Из мутаций гена обратной транскриптазы по НИОТ лидером по частоте является М184 VI (77%). Второе место занимает К65R, доля которой возросла с 4% до 29%. Вероятно, это и есть те 25%, про которые вы слышали. И когда у пациента выявляется рост ВН, то врач и лаборатория должна выявить конкретные мутации и исключить те препараты, которые не эффективны. Активное применение препаратов с низким генетическим барьером усугубляет ситуацию, и мы должны их постепенно выводить и заменять более современными препаратами. Это тоже лично мое глубокое убеждение, как медицинского советника.

Дополнение, включенное в протокол после встречи: На данный момент мы получили данные в отношении влияния пищи на прием препарата «Элпида». Согласно отчету протокола Открытого исследования по оценке безопасности и фармакокинетики препарата «Элпида» у здоровых

добровольцев и пациентов с нарушением функции печени, а также по оценке влияния пищи и межлекарственных взаимодействий при совместном приеме с другими противовирусными препаратами у здоровых добровольцев. На основании полученных результатов в отношении влияния пищи на всасывание препарата «Элпида» в текущую редакцию инструкции по медицинскому применению (ИМП) «Элпида» планируется подать изменение.

В данный момент мы руководствуемся текущей редакцией ИМП, в которой указано, что препарат «Элпида» рекомендовано принимать натощак за 15 минут до еды».

Вопрос 5. Планируется ли получение одобрения FDA или преквалификация ВОЗ для «Элпиды»?

Проведены две преквалификационных встречи в ВОЗ в Женеве. Так же подано досье в FDA США, получена положительная обратная связь. Препарат прошел преквалификационную встречу, подписано лицензионное соглашение с Индонезией. Готовится подача досье в Таиланд, Китай, Колумбию. Получено заключение о безопасности, и на днях мы получаем регистрационное удостоверение на элсульфавирин в Казахстане (получено 31/10/2020, прим. Р. Арсиенко)

Вопрос: Есть данные, что было отказано в регистрации в Беларуси. У вас есть какая-то информация по этому поводу?

Ответ: Мы сами отозвали регистрационное досье на доработку на основании того, что было представлено недостаточное количество пациентов в III регистрационной фазе. Поэтому мы запустили ПРИБ, и мы хотим показать данные на выборке около 1300 (прим. на январь 2020 года в исследование ПРИБ включено 1240 пациентов) пациентов. Вы видели дизайн исследования, в котором принимали участие 89 пациентов, и эксперты рягуляторных органов Республики Беларусь отметили, что этого недостаточное количество пациентов. К тому же Беларусь уже перешла на требования ЕАЭС.

Теперь о том, что было в пострегистрационном исследовании, Пациенты будут находиться на терапии 96 недель, 2 года. Естественно, пациенты не могли одновременно прийти в исследование, набор пациентов идет постепенно. Было задействовано 19 центров. Я хочу отметить следующее, что тут наивные пациенты и ранее леченые пациенты с непереносимостью в предшествующих режимах первой линии.

В рамках данного исследования мы планируем оценить частоту развития НЯ и их степень тяжести, отследить динамику ВН/резистентности, определить долю пациентов с неопределяемой ВН с 24 недели, вирусологических неудач, в том числе неполной супрессии или возобновления ВН, динамику абсолютного числа Т-лимфоцитов и долю пациентов, у которых развилась резистентность к «Элпиде».

Вопрос: Скажите, за чей счет проводится исследование резистентности в ПРИБ? Вы финансируете эти исследования?

Ответ: Все анализы оплачивает компания «Вириом». Независимо от того, какое количество анализов пациентов, которые включены в наблюдательное исследование ПРИБ, попадет в лаборатории, стоимость анализа порядка 25 000 рублей. Если врачам будет известно о случаях роста ВН пациентов включенных в ПНРИБ, необходимо сообщать о данных случаях и проводить данный анализ. Важно сказать, что тест на резистентность будет результативен при уровне ВН не менее 100 копий/мл.

На слайде список этих 19 центров, где наблюдаются порядка 1200 пациентов, принимающих элсульфавирин в дозировке 20 мг 1 раз в сутки. Эти пациенты подписывают информированное согласие, и они выбираются по определенным критериям включения. Здесь же представлен

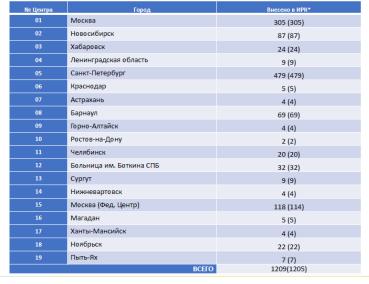
Федеральный центр, где на 9 августа 2019 набрано 118 человек (см. слайд ниже). Основное количество пациентов находится в Санкт-Петербурге и Москве. В исследование планируется включить 1291 пациента. На момент августа 2019 включен 1209 пациент. На последующем слайде представлены критерии включения и не включения.

ТЕКУЩИЙ СТАТУС ИССЛЕДОВАНИЯ (ПРИБ)*:

HIV-VM1500-06 ΦΑ3Α IV

ПОСТ-РЕГИСТРАЦИОННОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ









ЭЛСУЛЬФАВИРИН ПОСТРЕГИСТРАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ (ПРИБ) КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

- Мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом ВИЧинфекции
- Пациенты
 - ранее не леченные
 - переводимые с других схем АРТ 1-й линии в связи с непереносимостью при вирусологической эффективности предшествующих схем АРТ – неопределяемом уровне вирусной нагрузки)
 - с других ННИОТ
 - с ингибиторов протеазы, в т.ч. бустированных (в связи с нарушениями липидного обмена или другими НЯ)



10



- Текущее участие в другом клиническом исследовании
- Алкогольная или наркотическая зависимость
- Повышение уровней АСТ/АЛТ более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормальных значений на неделе 0
- Наличие хронического гепатита С в репликативной фазе (HCV PHK +), требующего лечения
- Назначение элсульфавирина с нарушением инструкции по применению



109

Вопрос: Какова разбивка по наивным и ранее леченым пациентам?

Ответ: Здесь вы можете увидеть эту разбивку

ЭЛСУЛЬФАВИРИН ПОСТРЕГИСТРАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ (ПРИБ)

| Пациенты (n≈1300, 19 центров) | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|
| Наивные | Ранее леченные: с непереносимостью эфавиренза или ингибиторов протеазы в 1-й линии | | | | |
| Режим лечения 96 недель: элсульфавирин 20 мг (ННИОТ) + 2 НИОТ (выбор НИОТ в соответствии с практикой) | | | | | |
| Цели: | | | | | |
| Основная - оценка безопасности лечения (частота нежелательных явлений) Дополнительная – оценка эффективности (динамика ВИЧ РНК, числа CD4+-клеток) | | | | | |



Вопрос: По какой причине критерием исключения стало наличие хронического вирусного гепатита С?

Ответ: Сейчас отчет по безопасности протокола «Открытое исследование по оценке безопасности и фармакокинетики препарата «Элпида» у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции печени, а также по оценке влияния пищи и межлекарственных взаимодействий при совместном приеме с другими противовирусными препаратами у здоровых добровольцев» подан в Минздрав РФ и сейчас ждем от них решения. Мы должны сначала получить одобрение, чтобы включать этих пациентов, так как этот критерий не прописан в инструкции. В инструкции прописано, что исследования препарата у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и вирусами гепатита В, С не проводились.

Количество ранее леченых пациентов оказалось даже больше, чем количество наивных пациентов. Критериями были длительность течения ВИЧ-инфекции, количество копий, количество СD4-клеток, пол и возраст. Популяция— все пациенты, которые хотя бы один раз приняли какой-то препарат и у них хотя бы один раз делали анализ на РНК ВИЧ. То есть это выборка максимально приближенная к реальной практике.

Вопрос 6. На прошлой встрече говорилось о сборе данных НЯ в отношении ЦНС, связанных с приемом препарата «Элпида», в том числе по головной боли. Появились ли новые данные?

Мы подтвердили в исследовании ПРИБ (прим.: срез по пациентам завершивших 24 недели терапии ННИОТ «Элпида») высокий уровень безопасности и отсутствие серьезных НЯ реакции. Вы можете увидеть график по НЯ в отношении кожных покровов, ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и ЦНС этого пула пациентов.



Из НЯ в отношении ЦНС были выявлены головная боль и головокружение. Других НЯ, связанных с изменениями психики и нервной деятельности, не было. Как вы видите, процент по тому пулу пациентов, который был заявлен, показывает достаточно хороший профиль безопасности.



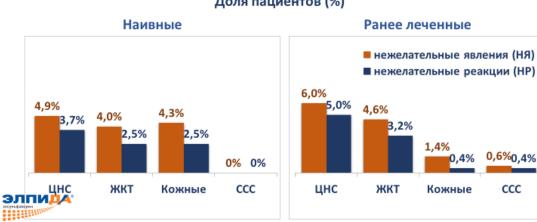
ЭЛСУЛЬФАВИРИН (ПРИБ) ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ (24 НЕДЕЛИ)



Если сравнить наивных и ранее леченых пациентов, то у наивных картина более благоприятная. Нужно, конечно, учесть, что именно принимали ранее леченые пациенты, и с какими сопутствующими заболеваниями они вошли в это исследование. Подводя итоги по НЯ, расскажу, какие именно отмечались серьезные НЯ.

ЭЛСУЛЬФАВИРИН ПРИБ ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ (24 НЕДЕЛИ)





Доля пациентов (%)

У одного пациента СНЯ, не связанное с препаратом «Элпида» - инфаркт миокарда, причем у этого пациента в схеме присутствовал абакавир.

Мы подтвердили эффективность и хороший вирусологический ответ после 24 недель лечения. На 4 неделе, доля наивных пациентов, принимавших препарат «Элпида» составила 91%. ВИЧ РНК снизился на один десятичный логарифм от начальной, а к 12 неделе снизилась на три десятичных логарифма. Это быстрое мощное противовирусное действие.



→наивные

-3,0 log₁₀

12

недели

ранее леченные

p<0,001

Динамика ВИЧ РНК, log₁₀

(медиана)

5

4,5

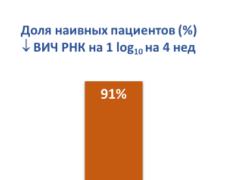
2,5

2 1,5

ЭЛПИДА 0

4 3,5 3 4,8

1,7



4

недели

121

Доля пациентов без опыта приема APT и ранее леченных, которые достигли по PHK ВИЧ ниже 50 копий/мл, -62 из 76 (81,6%) и 100 из 111 (90,1%) человек соответственно.

24

ЭЛСУЛЬФАВИРИН ПРИБ ВЫСОКАЯ ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ (24 НЕДЕЛИ)

Доля пациентов (%) с ВИЧ РНК <50 копий/мл 81,6% 62/76 100/111 ранее леченные

Число CD4+-лимфоцитов тоже увеличилось и у наивных, и у ранее леченых пациентов. У ранее леченых пациентов число клеток по медиане увеличивалось медленнее, чем у наивных.



ЭЛСУЛЬФАВИРИН ПРИБ ВЫСОКАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ (24 НЕДЕЛИ)



Вопрос 7. Каковы данные по приему препаратов на основе элсульфавирина у беременных женщин? Есть ли данные по их влиянию на плод?

Некоторые женщины принимающие «Элпиду», узнавали о своей беременности на 5-7 неделе, то есть в первом триместре гестации. Эти данные были представлены на экспертном совете ADVISORY BOARD, который состоялся в сентябре 2019 года в Южной Африке.



У всех женщин, у которых была выявлена беременность в период, когда они принимали препарат «Элпиде, беременность прошла без осложнений, роды прошли естественным путем, у рожденных детей не фиксировалась ВН. Сейчас мы наблюдаем ещё двух пациенток, у которых роды запланированы на октябрь и декабрь этого года. Все данные по этим пациенткам мы тоже внесем в базу. И если такие пациентки будут выявляться далее, то мы тоже будем фиксировать информацию. Сейчас в инструкции по применению беременность и период грудного вскармливания указаны как противопоказания к препарату «Элпида».

Представляю вам информацию по проекту «Открытое исследование по оценке безопасности и фармакокинетики препарата «Элпида» у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции печени, а также по оценке влияния пищи и межлекарственных взаимодействий при совместном приеме с другими противовирусными препаратами у здоровых добровольцев (заболеваний печени)». Исследование было обусловлено возможным расширением показаний, так как большое количество пациентов имеют ко-инфекцию вирусного гепатита С и ВИЧ

ЭЛСУЛЬФАВИРИН БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕПАТИТОМ С И НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ



| | Child-Pugh A (n=6) | Child-Pugh B (n=6) |
|--------------------------------|--------------------|---|
| Нежелательные явления (НЯ) | 26 (72,2%) | 10 (27,8%) |
| НЯ, связанные с препаратом | 0 | 0 |
| НЯ 3 и 4 степени | 0 | 0 |
| Серьезные НЯ (СНЯ) | 0 | 0 |
| НЯ, приведшие к отмене лечения | 0 | 0 |
| ↑ АЛТ | 0 | 1 (16,7%) (мягкое, не связанное с препаратом) |
| ↑ ACT | 0 | 0 |



Было важно провести эти исследования и проанализировать полученные результаты, чтобы понять, возможно ли использовать препарат «Элпида» для таких пациентов, в том числе при хронической печеночной недостаточности класса А и В по Чайлд-Пью. Была исследована фармакокинетика и безопасность. Второй частью исследования, был анализ межлекарственного взаимодействия.

В данное исследование было включено 36 пациентов. Серьезных НЯ не было, никому из пациентов не пришлось отменять препарат. В некоторых случаях было отмечено незначительное повышение АЛТ и АСТ, которые были связаны с наличием цирроза.

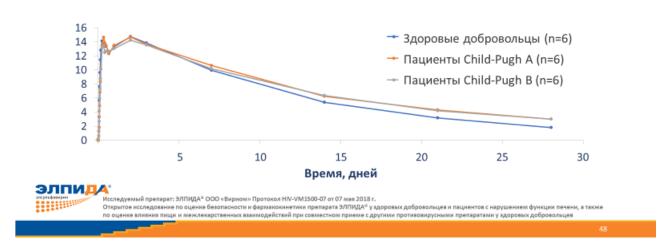
Перед вами сравнительные данные по концентрации активного метаболита в плазме у здоровых пациентов и у пациентов с нарушениями работы печени. Как вы видите, кривые графиков практически одинаковые. Мы получили весьма обнадёживающие результаты. Данные по безопасности в исследовании у здоровых добровольцев и пациентов с гепатитом и нарушениями печени представлены в таблице выше. Был пристальный контроль этих пациентов. Все НЯ разрешались самостоятельно и не требовали никакого лечения. Лабораторные и жизненные показатели, данные ЭКГ не показали каких-либо системных тенденций. В ходе исследования прием дозы 20 мг продемонстрировал благоприятный уровень печеночной безопасности и хорошую переносимость. Вывод - возможность применения препарата у пациентов с ко-инфекцией. Сейчас мы подали этот отчет в Минздрав, и он находится на рассмотрении. Мы уже подготовили изменения для внесения в инструкцию по применению данных по гепатиту С. Кроме того, у здоровых добровольцев мы также изучали однократный прием натощак и после приема пищи. А у пациентов с нарушениями печени - однократный прием натощак.

СХОДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ И У ПАЦИЕНТОВ С ГЕПАТИТОМ С И НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ



Концентрация VM-1500A в плазме, нг/мл



Вопрос: Какой был режим приема «Элпиды» в этом исследовании?

Ответ: Натощак за час до приема пищи. Конечно, час, это большой интервал, но по клиническому протоколу необходимо было сделать именно так в связи с интенсивным забором крови и медицинским наблюдением за добровольцами в течение первых часов после приема препарата. Я зафиксировал ваши предложения внести эти данные по поводу режима приема в инструкцию. И, как я уже говорил, мы с фармакокинетиками тщательно проработаем этот вопрос и обязательно дадим обратную связь (прим.: см. описание данных в отношении food effect выше на стр.20).

В этом же исследовании мы изучали вопрос, связанный с тестом на каннабиноиды, в связи с тем, что некоторые пациенты дают ложноположительный анализ при приеме различных препаратов. Исследование показало, что у всех респондентов, включенных в это исследование, тесты на каннабиноиды были отрицательными.

Также было инициировано открытое исследование фармакокинетики, лекарственных взаимодействий и безопасности совместного приема препарата «Элпида» и других лекарственных препаратов у здоровых добровольцев (исследование межлекарственного взаимодействия). Оценить лекарственное взаимодействие препарата «Элпида» и других лекарственных препаратов (рифампицина, рифабутина, кларитромицина, омепразола, аторвастатина и комбинации левоноргестрела и этинилэстрадиола) по изменению фармакокинетических параметров изучаемых веществ при их однократном или многократном совместном приеме у здоровых добровольцев.

Коротко в отношении дизайна исследования. В исследовании было включено восемь групп из добровольцев. «Элпида» однократно, с препаратами рифампицин и рифабутин (противотуберкулезные препараты), кларитромицин, аторвастатин, омепразол, комбинация левоноргестрела и этинилэстрадиола (женские контрацепция) и последняя, группа «Элпида» - 14 дней, многократное применение.

ОТКРЫТОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ, МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ И БЕЗОПАСНОСТИ СОВМЕСТНОГО ПРИЕМА ПРЕПАРАТА ЭЛПИДА® И ДРУГИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ HIV-VM1500-08



Группа 1. ЭЛПИДА® - однократно - 6 добровольцев

Группа 2. Рифампицин / Рифампицин + ЭЛПИДА® – 14 дней – 9 добровольцев

Группа 3. Рифабутин / Рифабутин + ЭЛПИДА® - 14 дней - 9 добровольцев

Группа 4. Кларитромицин / Кларитромицин + ЭЛПИДА® - однократно - 6 добровольцев

Группа 5. Омепразол / Омепразол + ЭЛПИДА® – 14 дней – 7 добровольцев

Группа 6. Аторвастатин / Аторвастатин + ЭЛПИДА® - однократно - 6 добровольцев

Группа 7. Левоноргестрел +Этинилэстрадиол / Левоноргестрел+Этинилэстрадиол + ЭЛПИДА® — однократно — 6 добровольцев (только женщины)

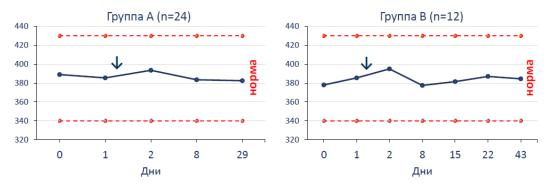
Группа 8. ЭЛПИДА® — 14 дней — 6 добровольцев ЭЛПИДА® — 14 дней — 6 добровольцев

Был вопрос по поводу влияния на интервал QT, удлиняется ли он под воздействием препарата или нет. Результаты показали, что удлинения нет, нет влияния на сердечно-сосудистую систему.

ЭЛСУЛЬФАВИРИН ОТСУТСТВИЕ ВЛИЯНИЯ НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИНТЕРВАЛА QT



Длительность интервала QT ЭКГ, мсек (медиана)



↓ Элсульфавирин 20 мг 1-кратно в День 1 (значение QT в День 1 - до приема препарата) ЗЛДКО ДЛЯ всех изменений vs День 1 Норма = 340-450 мсек (женщины), 340-430 мсек (мужчины)

НЯ, приведших к досрочному прекращению препарата, не было зафиксировано. По результатам данного исследования будут внесены изменения в инструкцию «Элпиды».

Вопрос 8. Каковы перспективы снижения цены на «Элпиду»?

Как я уже говорил, я не смогу ответить на коммерческие вопросы.

Вопрос: Хочу поблагодарить вас за ваш профессионализм и доходчивые ответы на вопросы. У меня вопрос по поводу пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и гепатита С, а также ВИЧ и туберкулеза. Принимают ли они сейчас участие в исследовании?

Ответ: Эти группы пациентов не принимают участие в исследовании ПРИБ. В исследовании печеночной безопасности в 2 -х группах принимали участие добровольцы с хр. Печеночной недостаточностью, в остальных группах, как я показывал на слайде, препарат принимали именно добровольцы.

Результаты этих исследований продемонстрируют возможность назначать «Элпиду» для пациентов с ко-инфекцией как гепатита, так и туберкулеза.

Вопрос: Уточняющий вопрос по пострегистрационному исследованию. Показатель подавления вирусной нагрузки менее 50 копий/мл среди наивных пациентов был 81%, и среди ранее леченых, переведенных пациентов - 90%. Прокомментируйте, как эти данные коррелируют с данными регистрационного исследования. Второй вопрос по поводу 90%. Одним из критериев включения была исходно подавленная ВН у пациентов с непереносимостью предыдущей схемы лечения. Какой был исходный уровень ВН у переведенных пациентов? Можете прокомментировать в сравнении, например, исходная ВН была 85%, а после переключения стала 90%?

Ответ: Чтобы ответить на этот вопрос, мне нужно сопоставить данные регистрационных исследований с пострегистрационными. Но я хочу сказать, что 85 % - это результат. Я зафиксировал этот вопрос и так как он требует дополнительной проработки, я подробно отвечу на него позднее, подготовив кратко резюме.

Дополнения, включенные в протокол после встречи: Слайд из регистрационного исследования 48 недель:



(прим.: дополнения, включенные в протокол после встречи) Слайд из ПРИБ 24 недели, 13.02.2020 г.



ЭЛСУЛЬФАВИРИН ПРИБ ВЫСОКАЯ ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ (24 НЕДЕЛИ)



Дополнения, включенные в протокол после встречи: В регистрационном исследовании 48 недель в протокол исследования включались только наивные пациенты, опытные пациенты (получавшие ранее лечение) не принимали участие в данном регистрационном исследовании.

В исследование ПРИБ (пострегистрационное исследование по безопасности) были включены как наивные, так и опытные пациенты.

Как видно из двух представленных выше графиков в отношении наивных пациентов у всех наивных пациентов, принимавших участие в регистрационном исследовании, включая пациентов с исходно высокой вирусной нагрузкой ВИЧ РНК >100 тыс. копий препарат элсульфавирин показал высокую вирусологическую эффективность 81%.

В пострегистрационном исследовании по безопасности у наивных пациентов, включая также пациентов с исходно высокой вирусной нагрузкой ВИЧ РНК >100 тыс. копий, мы подтвердили эффективность препарата элсульфавирин с даже еще более высоким показателем вирусологической эффективности с цифрой 81,6%.

Что касается опытных пациентов в исследовании ПРИБ, вирусологическая эффективность на 24 неделе у них была выше, и составила 91% по сравнению с наивными пациентами в ПРИБ, у которых вирусологическая эффективность была 81,6%. Это ожидаемо и подтверждает, что пациенты, переведенные в связи с непереносимостью других препаратов на препарат элсульфавирин, показали более высокий процент (91%) в отношении вирусологической эффективности на 24 неделе, т.к. у них была уже заведомо снижена вирусная нагрузка в процессе антиретровирусной терапии до перевода на препарат «Элпида».

Вопрос: Вы сказали, что будете вносить изменения в инструкцию по поводу режима приема «Элпиды» относительно пищи. В какие сроки это произойдет? В течение месяца, года?

Ответ: Изменения в ИМП «Элпиды» будут внесены до конца 2020 года.

Вопрос: Я хочу продолжить этот вопрос. Мы обсудили, что в исследовании до приема пищи проходил 1 час. Просим вас дать четкое определение понятия натощак. Какой промежуток времени должен пройти после приема пищи перед приемом препарата?

Ответ: Это было связано с забором крови и медицинским наблюдением после приема препарата.

Вопрос: Можно ли сделать так, что бы элсульфавирин появился в Ливерпульской базе по лекарственному взаимодействию (прим.: сайт HIV Drug Interactions Ливерпульского университета - портал, на котором собраны данные по взаимодействию различных препаратов с APB-терапией)?

Ответ: Да, мы заинтересованы во включении данных по межлекарственому взаимодействию «Элпиды» в Ливерпульскую базу данных.

Вопрос: Чтобы закрыть вопрос режима приема «Элпиды» и что означает понятие натощак. Правильно ли я понял, что принимать препарат можно через 8 часов после приема пищи? Правильно было бы написать в инструкции, что препарат нужно принимать отдельно от пищи, а именно, не ранее чем через столько-то времени после приема еды и не менее чем за столько-то времени до приема пищи.

Ответ: Не совсем так, 8 часов - это был ответ на вопрос «что такое «натощак». Чтобы дать точный ответ по поводу временного интервала в отношении «Элпиды», я должен посоветоваться с фармакокинетиками

Вопрос: Среди НЯ вы указывали острые менингиты, энцефалиты, обострение гепатита С. Чем это было вызвано, снижением CD4+-лимфоцитов?

Ответ: Нет. Это было связано не со снижением, а изначально низким уровнем CD4-клеток у пациента и присоединением оппортунистических инфекций. У пациента, которого вязли в исследование, изначально уровень CD4+-лимфоцитов был 65 клеток/мкл.

Вопрос: При каком уровне CD4+-лимфоцитов можно назначать «Элпиду»? Имеет ли значение уровень иммунитета?

Ответ: В написании текущей инструкции я не принимал участие, но я бы рассмотрел эти вопросы более тщательно. Вы видели данные о том, как увеличивается количество CD4+-лимфоцитов при приеме «Элпиды», динамика роста хорошая. И при количестве CD4+-лимфоцитов выше 250-350 клеток/мкл, я не вижу проблем в назначении препарата. Однако если уровень ниже 200 клеток/мкл, то это несет высокий риск присоединения опасных оппортунистических инфекций. Я зафиксировал этот вопрос, и мы обратим на него пристальное внимание.

Вопрос: Правильно ли я понимаю, что элсульфавирин был зарегистрирован, выпущен и внесен в Перечень ЖНВЛП, не имея какого-то профиля по взаимодействию с другими препаратами?

Ответ: Да, это так.

Вопрос: Чем тогда была обусловлена такая срочность в выпуске и введения в оборот препарата «Элпиды», который, на мой взгляд, не достаточно исследован? Сейчас в отношении взаимодействия с противотуберкулезными препаратами, препаратами для лечения гепатита С, антидепрессантами и т.д. написано, что данных по взаимодействию нет. К препарату появилось много вопросов уже после того, как он был внесен в Перечень ЖНВЛП. Но это не единственный АРВ-препарат в России, и не было срочной необходимости в спасения многих пациентов именно «Элпидой». Тем более, что препарат далеко не дешевый. В чем была причина такой спешки? Учитывая, что планируется комбинированные варианты, в чем инновационность элсульфавирина? Складывается ощущение, что единственная причина - это то, что препарат отечественного производства.

Ответ: Решение по поводу включения в Перечень ЖНВЛП принимает Минздрав. Мы подали заявку, включив в отчет все имеющиеся на тот момент данные. И всё, что возможно было представить в виде доклинических и клинических исследований, было рассмотрено. Не все

препараты сразу исследуются на взаимодействие с другими препаратами. Многие компании после регистрации возвращаются к первым фазам и делают на добровольцах исследования по лекарственному взаимодействию. Выходят новые препараты, препараты исследуются по другим нозологиям, расширяются их показания. Нельзя всё сделать сразу. Мы за 7 месяцев инициировали порядка 5 клинических исследований. И это немало. По поводу «Элпиды» хочу сказать, что чем больше будет АРВ-препаратов, тем больше будет выбор, как у врача, так и у пациентов, а значит больше шансов на эффективное лечение.

Вопрос: Спасибо, что пояснили по поводу Перечня ЖНВЛП. Однако не понятно, почему малоисследованный препарат попал в Стандарты лечения, тем более в первую линию (прим.: в альтернативную APB-терапию 1-го ряда)?

Ответ: Помимо «Элпиды», в альтернативных схемах лечения первой линии присутствуют и другие ННИОТ - невирапин, эфавиренз, а также ингибитор интегразы — долутегравир. При этом эфавиренз в предпочтительной схеме первой линии, тогда как в Европе и в США он вынесен в альтернативную схему. Это вопрос будет правильным адресовать не компании, а людям, принимающим решения. Мы, как компания, стремимся исследовать препарат дальше и представлять отчеты регулятору. В любом случае, врачи и пациенты используют препарат, и всё, что мы должны дополнительно исследовать, мы сделаем.

Вопрос: Мне, как равному консультанту, важно знать, какие давать ответы на вопросы, поступающие от пациентов сегодня. Есть ли какие-то показатели иммунного статуса, при которых препарат «Элпида» будет более эффективен? Я согласна, что нужно увеличивать охват лечением. Сейчас все движутся к цели 90-90-90, Минздрав тоже поддержал эту инициативу. Но мне, как консультанту, нужно опираться на достоверные данные по препаратам, чтобы я могла однозначно отвечать на вопросы пациентов.

Ответ: Использование «Элпиды» возможно без учета ВН, то есть препарат может использоваться при любых значениях ВН, в том числе выше 100 000 копий/мл. В исследованиях были пациенты с уровнем CD4+- лимфоцитов ниже 200 клеток/мкл. Например, у одного пациента уровень был 119 клеток/мкл, и этот показатель вырос до 600-700 клеток/мкл.

Вопрос: Вы привели 2 случая, но ведь этого недостаточно, чтобы делать выводы.

Ответ: Два года, что препарат находится на рынке, он показал хорошие результаты. У всех препаратов есть те или иные вопросы, которые нужно закрывать. Взять для примера долутегравир, у которого вопрос по влиянию на нервную трубку до сих пор не закрыт, но при этом его назначают женщинам фертильного возраста. Каждому пациенту нужно подбирать препарат индивидуально, ставя во главу угла не бюджет, а здоровье человека.

Вопрос: Сейчас наблюдается рост случаев деменции и болезни Альцгеймера, которая развивается на фоне приема АРВ-терапии. Многие препараты, которые входят через гематоэнцефалический барьер, в частности, эфавиренз и элсульфавирин, разрушают связи в гиппокампе. Люди, как правило, не замечают начальных этапов изменений. Не получите ли вы в перспективе такие результаты лет через 10 после приема препарата?

Ответ: В отношении прохождения препарата «Элпида» через гематоэнцефалический барьер связи ещё не установлено. Это будет изучено в ходе дальнейших исследований.

В отношении эфавиренза проведены исследования, и эфавиренз проникает через гематоэнцефалический барьер, отсюда и риск возникновения НЯ, связанных с ЦНС. Однако у этого есть и свои плюсы, так как в головном мозге существуют очаги ВИЧ-инфекции, которые могут активироваться. Как вы видели, по НЯ в отношении ЦНС есть очень существенная разница

между эфавирензом и элсульфавирином, и даже в сравнении с другими лекарственными препаратами класса ННИОТ и ИИ, у элсульфавирина очень хороший профиль безопасности. Не исключено, что развитие деменции связано с воздействие самого вируса иммунодефицита человека на мозг, а не лекарств.

Вопрос: Наша встреча посвящена вопросу улучшения доступности лечения. Как мы можем говорить о лечении препаратом, к которому такое огромное количество вопросов, и, к сожалению, вы не можете дать на большинство из них ответы. Как мы, будучи равными консультантами, можем помочь пациенту развеять страхи и сомнения по отношению к препарату, если сами не можем получить ответы на наши вопросы.

Ответ: Я представил те данные, которые есть на сегодняшний день, которые доказаны и обоснованы. Вирусологическая и иммунологическая эффективность, профиль безопасности - на этом строятся доказательства. Есть доказательная медицина, когда есть, например, мета-анализ рандомизированных клинических исследований и есть мнение эксперта. Мнение эксперта и всего остального самая последняя степень доказательности, а мета-анализ рандомизированных исследований имеет самую высокую степень доказательства. Задача фармкомпании разрабатывать и выводить на рынок хорошие лекарственные препараты, задача врача назначать правильные схемы, задача пациента - быть приверженным лечению. Да, необходимо провести дополнительные исследования, но мы этим занимаемся, проводим эти исследования и постепенно собираем данные и доказательства. Если вы посмотрите, как давно был зарегистрирован эфавиренз, и при этом с ним до сих пор проводят исследования, как с референтным препаратом, и до сих пор пишут статьи. Препарат «Элпида» сравнительно недавно зарегистрирован, его пока нужно исследовать и показывать результаты. Только таким образом, опираясь на доказательную базу, можно показать, что препарат безопасен и эффективен и может применяться в широкой практике. Мы не стоим на месте, мы развиваем наш препарат. И с 30 июня 2017 года по сегодняшний день сделано достаточно много.

Вопрос: Вопрос не только в том, что препарат не достаточно исследован, но и в том, что его не все врачи знают, в том числе очень хорошие врачи. После того как препарат вошел в Перечень ЖНВЛП, мне звонили из ряда регионов и спрашивали: «Кого вы можете посоветовать в качестве консультанта, который расскажет нам, как переключать пациентов на препарат «Элпида»? Когда я разговаривал с Сизовой Натальей Владимировной по поводу роста ВН, она сказала, что в основном причиной стал неправильный переход с одной схемы на другую. В тех регионах, где не проводились исследования по «Элпиде» о ней вообще ничего не знают. Я считаю, что это ваше упущение, что вы не работали в тех регионах, где раньше не было «Элпиды», и этих регионов подавляющее большинство. У некоторых врачей нет информации по некоторым препаратам, которые вышли на рынок 4-5 лет назад, не говоря уже об «Элпиде».

Ответ: Вы совершенно правы. Страна большая, и в этих регионах необходимо провести работу по информированию врачей по поводу «Элпиды», знакомить их с доказательной базой, чтобы они могли принимать правильные решения в отношении лечения пациентов.

Вопрос: Запланирована ли данная работа по обучению врачей?

Ответ: Я занимаюсь обучением команды, Лично я с удовольствием езжу в любой регион РФ, если меня туда приглашают и я также открыто, как и с вами, общаюсь с врачами, делюсь с ними информацией.

Вопрос: Я помню, что мы договаривались не обсуждать коммерческие вопросы, но я задам один, который меня очень беспокоит. Я понимаю, что нельзя ставить во главу угла бюджет, а не здоровье пациента. Но мы живем в реальном мире, и у нас есть реальный бюджет. Цена на

«Элпиду» выше 6000 рублей, цена на эфавиренз порядка 600 рублей. И очевидно, что если мы переведем половину пациентов, принимающих эфавиренз, на «Элпиду», то из-за нехватки бюджета охват терапий уменьшиться как минимум вдвое. С кем общаться по поводу ценовой политики по данному препарату? Кому адресовать эти вопросы — «Фармстандарту» или «Вириому»?

Ответ: По этим вопросам и по всей коммерческой политики вопросы следует общаться с «Фармстандартом». Перед встречей с вами я говорил с коллегами из АО «Фармстандарт» и говорил, что не буду отвечать на вопросы по поводу цен и рынка, и что если эти вопросы будут звучать, то я буду их фиксировать и передавать компетентным людям в «Фармстандарт».

Вопрос: Чтобы пояснить, почему сегодняшняя дискуссия периодически шла в очень оживленном режиме и вопросы звучали весьма тревожно. На сегодняшней встрече представители пациентских организаций с разных регионов. И с нашей пациентской стороны ситуация по «Элпиде» выглядит не вполне ясно. Выходит препарат, к которому постепенно, по мере введения в клиническую практику, возникают всё больше и больше вопросов. И ответы на эти вопросы порой не успевают. Я понимаю, что это вопрос не к компании «Вириом», а к регуляторной системе в принципе. Но с точки зрения доказательной медицины у «Элпиды», по сравнению с другими инновационными препаратами, которые сейчас выходят, уровень доказательств разный. У этих препаратов в слепых исследованиях принимают участие тысячи пациентов, а «Элпида» выходит на 60 пациентах. Для пациентов и пациентских организаций это вызывает сильное беспокойство, так как нам нужно быть уверенными, что препарат, который мы получаем, эффективен. Я понимаю, что следующий вопрос частично относится к регуляторной системе, но сейчас наше основное беспокойство состоит в том, что с точки зрения политики мы видим значимое увеличение использования «Элпиды» в закупках. Препарат на рынке чуть более двух лет, но с каждым годом объем препарата растет. И пусть в процентном соотношении это не очень большие цифры, но в абсолютных цифрах речь идёт о тысячах пациентах. Причем не все они включены в ПРИБ, многие из пациентов в реальной клинической практике. Мы видим, что, несмотря на существующие пробелы, препарат активно вводится, и скорее всего это будет продолжаться. Кто это инициирует, мы не знаем, возможно, это делает регулятор, Минпромторг, Минздрав и т.д. При этом нам адекватно хотелось бы видеть соответствующее увеличение данных по препарату, в первую очередь для первой линии лечения, так как это вызывает особую обеспокоенность. В свое время мы поддержали включение «Элпиды» в Перечень ЖНВЛП для пациентов с непереносимостью других опций для первой и второй линии, то есть, в качестве резервного препарата. И при условии, что будут проведены дополнительные исследования. И если этот препарат будет активно продвигаться в первую линию, то это большая ответственность, так как препарат будут получать огромное количество пациентов, особенно, с учетом постоянного увеличения охвата лечением. И нам очень хотелось бы услышать данные по резистентности, туберкулёзу, гепатиту С, беременным женщинам и женщинам детородного возраста - и это нормальная практика для ВОЗ. Очень сложная ситуация с жёсткой привязкой к еде, тем более, что она вызывает столько вопросов. Дело в том, что усредненный пациент не будет строго следить за интервалами приема пищи. Поэтому ВОЗ очень не любит для первой линии препараты, которые привязаны к еде. Учитывая, что пища так серьезно влияет на фармакокинетику, абсорбцию препарата и терапевтическую концентрацию в крови, нам нужно точно знать временные интервалы. Может быть, проблема роста ВН связана с неправильным приемом препарата. И этот вопрос особо остро стоит в рамках равного консультирования, так как условие «через 8 часов поле приема пищи или за 1 час до еды», практически невыполнимо. Сейчас мы не можем продолжать рекомендовать препарат для

более широкого использования, пока не будут получены ответы на наши вопросы. И мы настоятельно просим компанию провести ослеплённые исследования, потому что боимся, что ПРИБ может не дать ответ на некоторые вопросы, в частности, переключения. Всё-таки международный стандарт - ослеплённые исследования. Я понимаю, что это дорого, и это не требуется от компании, но я хочу озвучить свою позицию, и я думаю, что ее разделяет пациентское сообщество. Хотелось бы увидеть данные, которые получены на большем количестве пациентов, подписавших информированное согласие на участие в исследовании, и чтобы исследования провелись на стандартах доказательной медицины, чтобы было именно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Мы хотим получить больше информации до того, как препарат будет введен в более широкую практику.

Ответ: Обычно двойные ослепленные исследования проходят в фазе 3 - регистрационной. Пострегистрационные исследования не заслепляются. Те данные, что мы получили в последних проведенных исследованиях по оценке безопасности и фармакокинетики препарата «Элпида» у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции печени, а также по оценке влияния пищи и взаимодействий, и исследованию по лекарственному взаимодействию, мы обязательно внесем в инструкцию. По поводу увеличения объемов препарата, с одной стороны это радует, так как больше пациентов получают АРВ-терапию, с другой стороны, есть некоторые вопросы. Полностью согласен с вами в отношении наполнения инструкции, в том числе по взаимодействию препарата с едой. Я буду делать всё, что зависит от меня, как от медицинского советника.

Завершение встречи.