

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

9 декабря 2020 года, Москва

### Представители компании ООО «Вириом»:

- Роман Юрьевич Арсиенко – медицинский советник компании ООО «Вириом»

### Участники встречи:

№	Фамилия и имя	Организация	Город
1.	Вергус Григорий	«Коалиция по готовности к лечению»	Санкт-Петербург
2.	Верещагина Юлия	Движение «Пациентский контроль»	Санкт-Петербург
3.	Годлевский Денис	РОО «СПИД, статистика, здоровье»	Санкт-Петербург
4.	Годлевская Мария	Ассоциация «Е.В.А.»	Санкт-Петербург
5.	Головин Сергей	«Коалиция по готовности к лечению»	Санкт-Петербург
6.	Горбатова Екатерина	Пациентское сообщество ЛЖВ «Остров» г. Новосибирск	Новосибирск
7.	Ефремов Денис	ОРОО «Центр охраны здоровья и социальной защиты «СИБАЛЬТ»	Омск
8.	Журавлева Ксения	Пациентское сообщество ЛЖВ г. Владивосток	Владивосток
9.	Зарипов Альберт	РОО «Профилактика и инициатива» Республика Татарстан	Казань
10.	Камалдинов Денис	НРОО «Гуманитарный проект»	Новосибирск
11.	Коваленко Никита	МОО «Вместе против гепатита»	Москва
12.	Круглова Анна	АНО «Центр содействия профилактике социально значимых заболеваний «Ты не один»	Воронеж
13.	Ладонкин Александр	КРОО «Статус плюс»	Калининград
14.	Легчилова Дарья	Ассоциация «Е.В.А.», МОО «Вместе против гепатита»	Анапа
15.	Лисенков Дмитрий	Благотворительный фонд «Вектор жизни»	Самара
16.	Малышев Максим	Фонд содействия защите здоровья и социальной справедливости им. Андрея Рылькова	Москва
17.	Михайлов Алексей	«Коалиция по готовности к лечению»	Санкт-Петербург
18.	Матюгин Александр	МОО «Вместе против гепатита»	Балашиха
19.	Муравьев Роман	Благотворительный фонд поддержки «ТАС»	Иркутск
20.	Новгородов Максим	АНО «Центр системных решений «Шаг навстречу»»	Набережные
21.	Писемский Евгений	АНО «Феникс ПЛЮС»	Орел
22.	Сапронов Денис	АНО содействию развития медицины и здравоохранения «Светозар»	Тамбов
23.	Ульянов Сергей	НРОО «Гуманитарный проект»	Новосибирск
24.	Устюжанина Наталья	АНО «РЦСППХ Натальи Устюжаниной «Поколение»	Тюмень
25.	Чугров Владимир	ООО «ЭЙЧ-КЛИНИК»	Москва
26.	Чукавина Марина	РОФ ПРКН СО «Новая Жизнь»	Екатеринбург
27.	Щенина Ксения	Сеть ТВ People, ТВ Europe coalition	Москва
28.	Яковлева Юлия	БФ «Источник надежды»	Челябинск
29.	Яцюк Александр	БФ «Надежда и спасение»	Симферополь

**Фасилитатор встречи:** Денис Годлевский.

## Начало встречи. Представление участников.

Добрый день, коллеги. Сегодня мы представим вам информацию, касающуюся медицинской части, и ответим на вопросы, касающиеся как медицинской темы, так и те, что были заданы на прошлогодней встрече.

«Элпида» была разработана на основе молекулы компании «Ф.Хоффманн-Ля Рош», вошла в национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных с ВИЧ-инфекцией, вошла в перечень ЖНВЛП и является стандартом первичной медико-санитарной помощи взрослым при болезни, вызванной ВИЧ.

Начало своей презентации я хотел бы начать с высказывания Конфуция, который сказал: «Не стоит бояться перемен, они случаются именно тогда, когда необходимы». Наша компания обновила инструкцию по применению препарата «Элпида» в соответствии с протоколами и отчетами проведенных клинических исследований, они в свою очередь были проверены и одобрены Минздравом РФ. После предоставленных отчетов по проведенным клиническим исследованиям в Минздрав РФ, мы получили запросы от экспертов, мы на них успешно ответили, и итогом стала обновленная инструкция, о которой мы говорили год назад.

Хотел бы обратить Ваше внимание в отношении изменения размера капсулы препарата «Элпида». Первоначально препарат имел размер капсул №1, сейчас запущено в производство и выпускается капсула меньшего размера - №4. Срок действия препарата, выпущенного в капсулах №1, истек 1 ноября 2020 года, и теперь на рынке представлен лишь препарат в капсулах №4. Качественный и количественный составы действующего вещества в капсуле №4 идентичен капсуле №1, различие заключается в уменьшении вспомогательных веществ, таких как лактоза, магния стеарат, желатин и пр.

На основе проведенной оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и лекарственных взаимодействий применения элсульфавирина у здоровых добровольцев, а также пациентов с нарушением функции печени, были внесены изменения в инструкцию по применению препарата. 19 октября 2020 года данные изменения были утверждены Минздравом.

На основании представленных отчетов и протоколов проведенных клинических исследований была написана статья. Автором статьи является Алексей Викторович Кравченко с соавтором (Роман Юрьевич Арсиенко).

Статья опубликована в журнале «Инфекционные болезни» за 2020 год, с которой вы можете ознакомиться. Количество групп респондентов для исследования было достаточно большим, также количество данных, которые мы должны были получить в ходе исследования было очень велико, было принято решения о проведении клинических исследований по двум протоколам. Отчеты, поданные в Минздрав РФ, включали в себя аналитические, фармакокинетические отчеты, отчеты по валидации методов, а также отчеты по безопасности.

Основной целью этих исследований было оценить параметры фармакокинетики элсульфавирина, в частности его активного метаболита VM-1500A, так как он метаболизируется в печени до активного метаболита, и уже сам метаболит ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ. Влияние нарушений функции печени легкой и умеренной степеней (классы А и В по классификации Чайлда — Пью) у пациентов с соответствующей патологией; влияние приема пищи у здоровых добровольцев; оценить безопасность препарата «Элпида» на основании частоты развития нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) различной степени тяжести по данным субъективных жалоб, физикального осмотра, инструментальных и лабораторных исследований.

Одной из задач было изучение активного метаболита в зависимости от приема пищи, этот вопрос являлся предметом многочисленных дискуссий. Также были изучены группы пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени класса А и В по шкале Чайлд-Пью, болеющие гепатитом С, ВИЧ и имеющие цирроз печени.

Кроме того, мы смотрели лекарственное взаимодействие эссульфавирина с несколькими препаратами.

В недавно вышедшей статье описано взаимодействие эссульфавирина в отношении рифампицина и рифабутина.

На основании результатов проведенных клинических исследований сформулированы следующие выводы: пациентам с ВИЧ-инфекцией эссульфавирина в составе антиретровирусной терапии (АРВТ) можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Хочу обратить внимание, что информация о том, что прием жирной пищи не оказывает влияния на фармакокинетические параметры препарата, и эссульфавирин можно применять вне зависимости от приема пищи также вошла в обновленную инструкцию по медицинскому применению «Элпиды».

Возможно назначение эссульфавирина пациентам с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени тяжести, а также больным с сочетанной инфекцией (ВИЧ и туберкулез), получающим рифампицин.

Группы участников исследования были следующие: 1 - группа здоровых добровольцев, получавших лечение однократно натощак; 2 - группа здоровых добровольцев, получавших эссульфавирин после приема пищи (в среднем 800-1000 калорий); 3 и 4 группы пациентов - с нарушением функции печени легкой и умеренной степени; 5 и 6 - добровольцы, принимающие рифампицин и рифабутин. Также в рамках этих протоколов нами были проведены исследования межлекарственного взаимодействия эссульфавирина с другими лекарственными препаратами (омепразолом, кларитромицином, аторвастатином, левоноргестрелом/этинилэстрадиолом (контрацептивы, женская когорта)). Эти протоколы и отчеты по ним были одобрены Минздравом РФ.

## ГРУППЫ РЕСПОНДЕНТОВ В ИССЛЕДОВАНИИ



### Участники исследования были распределены на 6 групп:

**Группа 1** – 6 здоровых добровольцев, получивших ESV 20 мг однократно натощак

**Группа 2** – 6 здоровых добровольцев, получивших ESV 20 мг однократно после приема пищи (800–1000 ккал)

**Группу 3** – 6 пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью), получивших ESV 20 мг однократно натощак

**Группа 4** – 6 пациентов с нарушением функции печени умеренной степени (класс В по шкале Чайлд-Пью), получивших ESV 20 мг однократно натощак.

**Группа 5** – 9 здоровых добровольцев, получавших RIF 150 мг вместе с ESV в течение 14 дней

**Группа 6** – 9 здоровых добровольцев, которые получали Rb 150 мг вместе с ESV 20 мг в течение 14 дней

Активация Windc

Теперь обратимся к слайду ниже. На данном слайде приведены большинство НИОТов, распространенных в настоящее время на рынке. Это НИОТы как первой генерации, так и следующих генераций.

Для примера я взял инструкции нижеперечисленных препаратов из ГРЛС, чтобы показать, что пациенты с ВИЧ принимают данные препараты в соответствии с их инструкцией, некоторые НИОТы принимаются только натощак, прием других НИОТов возможен как натощак, так и вне зависимости от приема пищи.

Например, абакавир можно применять вне зависимости от приема пищи. Прием пищи замедляет всасывание абакавира и уменьшает  $C_{max}$ , но не влияет на общую концентрацию в плазме крови.

Биодоступность зидовудина при приеме внутрь составляет 64% и не зависит от приема пищи. Препараты «Кивекса» (комбинированный абакавир/ламивудин), «Комбивир» (ламивудин/зидовудин), ламивудин, ставудин и фосфаладин можно принимать независимо от приема пищи.

Изучение тенофовира и эмтрицитабина показало, что их максимальная концентрация в сыворотке наблюдалась от 0,5 часа до трех часов после приема натощак, и прием тенофовира/эмтрицитабина с пищей приводил к увеличению значений AUC и  $C_{max}$  тенофовира приблизительно на 35% и 15% по сравнению с приемом натощак. Для оптимизации всасывания тенофовира предпочтительно принимать тенофовир/эмтрицитабин вместе с пищей.

В тоже время диданозин и фосфазид принимают натощак.

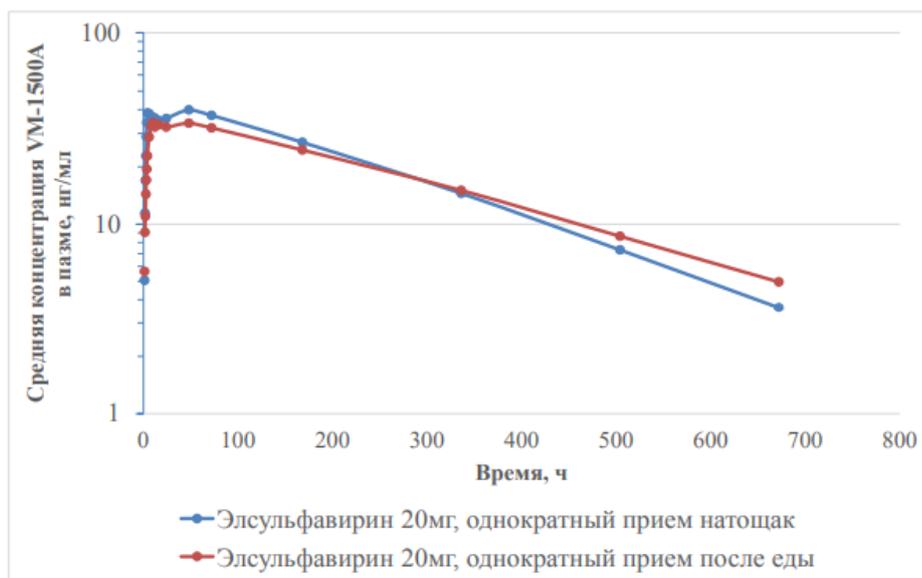
Как Вы видите режим приема НИОТов в отношении приема пищи разный, пациенты с ВИЧ в составе комбинированной терапии могут получать различные нуклеозидные основы (НИОТы). Поэтому препарат «Элпида» на данный момент является универсальным с точки зрения возможности его приема независимо от приема пищи и совместно с другими НИОТами.

Препарат	Аббревиатура	Торговые названия
Абакавир	ABC	Зиаген, Олитид
Диданозин	ddI	Видекс
Зидовудин	AZT, ZDV	Азидотимидин, Зидо-Эйч, Зидовирин, Зидовудин-Ферейн, Ретровир, Тимазид, Виро-Зет
Ламивудин	3TC	Зеффикс, Эпивир, Эпивир ТриТиСи, Гептавир-150, Виролам, Ламивудин-3TC, Амивирен
Ставудин	d4T	Актастав, Веро-Ставудин, Зерит, Стаг, Вудистав, Ставудин
Тенофовир	TDF	Виреад, Тенвир
Фосфазид	PhAZT	Никавир
Эмтрицитабин	FTC	Эмтрива
Абакавир+Ламивудин	ABC/3TC, KVX	Кивекса (Эпзиком в США)
Тенофовир/эмтрицитабин	TDF/FTC, TVD	Трувада
Фосфазид+ламивудин	PhAZT/3TC	Фосфаладин
Зидовудин+Ламивудин	ZDV/3TC, CBV	Комбивир, Вирокомб, Дизаверокс, Зилакомб



На слайде ниже видно, что основании проведенного анализа между группами респондентов получавших эсульфавирин в дозе 20 мг натощак и получавших эсульфавирин в дозе 20 мг после приема пищи (800-1000 ккал) можно сделать вывод, что значимого влияния фактора приема пищи на фармакокинетику препарата «Элпида» выявлено не было.

## СРЕДНЯЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ VM-1500А У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ И ГРУППЫ, ПРИНИМАВШЕЙ ЭЛСУЛЬФАВИРИН ПОСЛЕ ЕДЫ.



1. Оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики и лекарственных взаимодействий применения препарата элсульфавирин у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции печени  
А.В.Кравченко<sup>1</sup>, Р.Ю.Арсенко<sup>2</sup>, В.Н.Азарова<sup>3</sup>, А.В.Покровская<sup>1</sup>, У.А.Куимова<sup>1</sup>, Е.В.Якубова<sup>2</sup>  
1. Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;  
2. ООО «Вириум», Москва, Российская Федерация;  
3. ООО «ИФАРМА», Москва, Российская Федерация

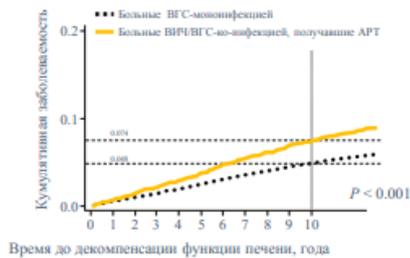
Активна  
Чтобы ак  
раздел "Г"

Следующая часть моей презентации касается сочетанной инфекции ВИЧ и гепатита С. Поговорим про хронические вирусные гепатиты. Среди больных ВИЧ-инфекцией доля пациентов с хроническим вирусным гепатитом С составляет в зависимости от групп риска от 40% до 90%, в среднем 60% (Кравченко А.В., Куимова У.А., Канестри В.Г., Максимова С.Л., Голиусова М.Д., Ефремова О.С., «20 лет терапии хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации». Инфекционные болезни. 2019 год). Среди факторов развития гепатотоксичности в процессе АРВТ отмечены: исходно повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), наличие хронического вирусного гепатита. Достаточно высокая гепатотоксичность проявлялась особенно у больных, принимающих препараты класса ННИОТ первой генерации (эфавиренз, невирапин). У пациентов с нарушенной функцией печени, фармакокинетика препаратов может быть существенно изменена. И 17 февраля 2005 года на эту тему было выпущено Руководство СРМР/EWP/2339/02 Европейского Агентства по лекарственным средствам по оценке фармакокинетики медицинских продуктов.

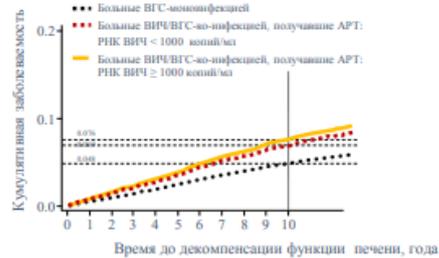
Ниже показаны графики по увеличению распространенности декомпенсированного цирроза печени у больных с ко-инфекцией ВИЧ и вирусный гепатит С (ВГС) по сравнению с больными ВГС-моноинфекцией. В период с 1997 по 2010 годы была проанализирована частота декомпенсированного цирроза у более чем 10 000 ВГС-инфицированных пациентов из реестра ветеранов США и отмечено, что больных ВГС с ко-инфекцией ВИЧ было более значительное увеличение риска декомпенсации функции печени, чем у пациентов с ВГС-моноинфекцией. Кумулятивная частота декомпенсированного цирроза за 10 лет: 7,4% против 4,8%;  $p < 0,001$ . Вирусная нагрузка ВИЧ также имеет значение, чем она выше, тем труднее лечить гепатит С. У больных ВИЧ/ВГС-ко-инфекцией, у которых РНК ВИЧ  $< 1000$  копий/мл, частота декомпенсации оставалась выше по сравнению с больными ВГС-моноинфекцией.

# Увеличение распространенности декомпенсированного цирроза печени у больных ко-инфекцией (ВИЧ/ВГС) по сравнению с больными ВГС-моноинфекцией

Декомпенсированный цирроз



Декомпенсированный цирроз,  
РНК ВИЧ < 1000 копий/мл

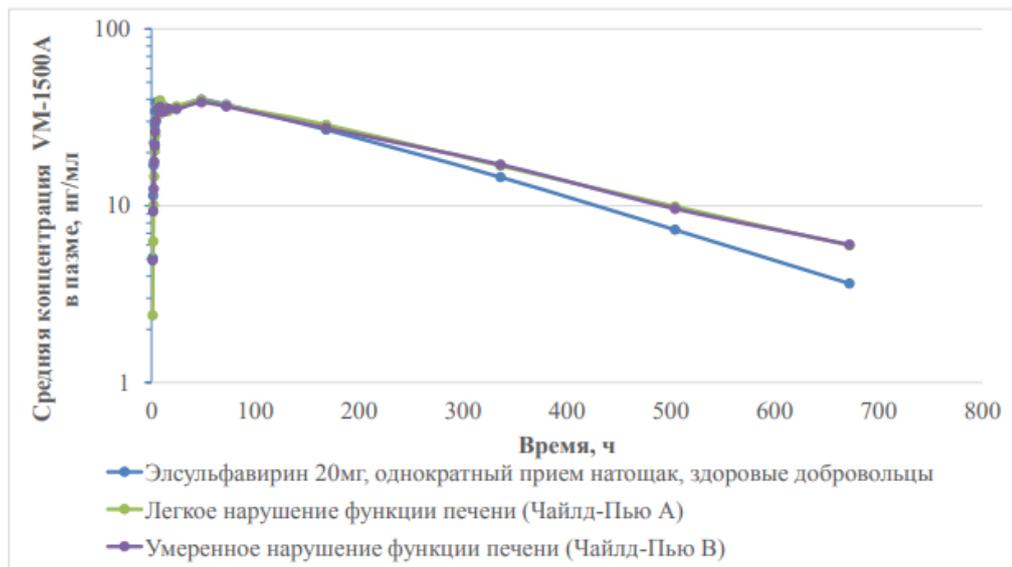


Дизайн проведенного нами исследования безопасности и фармакокинетики у пациентов с гепатитом с и нарушением функции печени был следующим. Это было открытое исследование в параллельных группах у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (Child-Pugh Pugh A и Child-Pugh B), в котором принимали участие по 6 человек в каждой группе пациентов со схожими показателями в анамнезе. Основной целью исследования было оценить влияние нарушений функции печени легкой и умеренной степеней (классы А и В по классификации Чайлда — Пью) у пациентов с соответствующей патологией на фармакокинетику элсульфавирина и его активного метаболита VM-1500A.

Дополнительной целью являлось оценить безопасность элсульфавирина на основании частоты развития нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ (СНЯ), в т.ч. со стороны печени, и впоследствии выявить есть ли связь с препаратом или нет.

На графике ниже показаны кривые, которые показывают практически одинаковые концентрации активного метаболита элсульфавирина, ингибирующего обратную транскриптазу ВИЧ, у пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени (Чайлд-Пью А и Чайлд-Пью В) при однократном приеме элсульфавирина в дозе 20 мг и здоровых добровольцев) при однократном приеме элсульфавирина в дозе 20 мг. Кривые концентраций пациентов с нарушением печени как легкой, так и умеренной степени практически совпадают (накладываются друг на друга) с кривой концентрации активного метаболита элсульфавирина у здоровых добровольцев.

Необходимо отметить, что у пациентов, имеющих заболевания печени, элсульфавирин выводился из организма медленнее, чем у здоровых людей, остальные же показатели фармакокинетических данных практически не различались.



1. Оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики и лекарственных взаимодействий применения препарата элсультфавирин у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции печени  
А.В.Кравченко<sup>1</sup>, Р.Ю.Арсенко<sup>2</sup>, В.Н.Азарова<sup>3</sup>, А.В.Покровская<sup>1</sup>, У.А.Куимова<sup>1</sup>, Е.В.Якубова<sup>2</sup>  
1. Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;  
2. ООО «Вирiom», Москва, Российская Федерация;  
3. ООО «ИФАРМА», Москва, Российская Федерация

Активна

В результате проведенного исследования, в инструкцию по применению были внесены изменения, в частности в раздел по фармакокинетике, касающиеся особых групп пациентов с нарушением функции печени:

1. Нарушение функции печени легкой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) не оказывает значимого влияния на фармакокинетические (ФК) параметры препарата «Элпида», в связи с чем коррекции дозы препарата у таких пациентов не требуется. Лечение необходимо проводить под контролем активности сывороточных аминотрансфераз. У пациентов с появлением клинических признаков заболевания печени или с устойчивым увеличением активности сывороточных аминотрансфераз, превышающим более чем в 5 раз верхнюю границу нормы, польза от продолжения терапии препаратом «Элпида» должна сопоставляться с возможным риском в отношении возникновения гепатотоксичности;

2. Фармакокинетика препарата «Элпида» у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась. Клинические исследования представляет большой риск у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), так как такие, и довольно часто таким пациентам уже требуется трансплантация печени. Применение препарата у этой категории пациентов противопоказано, что необходимо обязательно принимать во внимание лечащему врачу.

Следующий слайд представляет информацию о надежном профиле безопасности у пациентов с гепатитом С и нарушением функции печени, согласно которому видно, что мы не зафиксировали ни одного серьезного нежелательного явления (СНЯ), связанного с приемом элсультфавирина. Как Вы знаете к СНЯ относятся явления, которые могут привести к смерти пациента, жизнеугрожающим состояниям пациента, госпитализации или ее продлению, привести к стойкой или выраженной нетрудоспособности/инвалидности, привести к врожденным порокам плода. К СНЯ может также относиться значимое с медицинской точки зрения событие, если это оговорено в протоколе исследования или рассматривается врачом как серьезное. Также нами не было выявлено ни одного нежелательного явления, которое могло бы привести к отмене препарата. У одного пациента преклонного возраста из группы

Child-Pugh B было зафиксировано легкое повышение АЛТ, однако нужно понимать, что этот показатель не был в норме и до исследования в связи с имеющимся заболеванием.

## 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%) (легкое, не связанное с препаратом)
↑ АСТ	0	0



1. Оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики и лекарственных взаимодействий применения препарата эсульфавирина у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции печени  
 А.В.Кравченко<sup>1</sup>, Р.Ю.Арсенко<sup>2</sup>, В.Н.Азарова<sup>3</sup>, А.В.Покровская<sup>1</sup>, У.А.Куимова<sup>1</sup>, Е.В.Якубова<sup>2</sup>  
 1. Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;  
 2. ООО «Вириом», Москва, Российская Федерация;  
 3. ООО «ИФАРМА», Москва, Российская Федерация

Активал

## ПАЦИЕНТЫ С КО-ИНФЕКЦИЕЙ стр. 15 ИМП ЭЛПИДА®



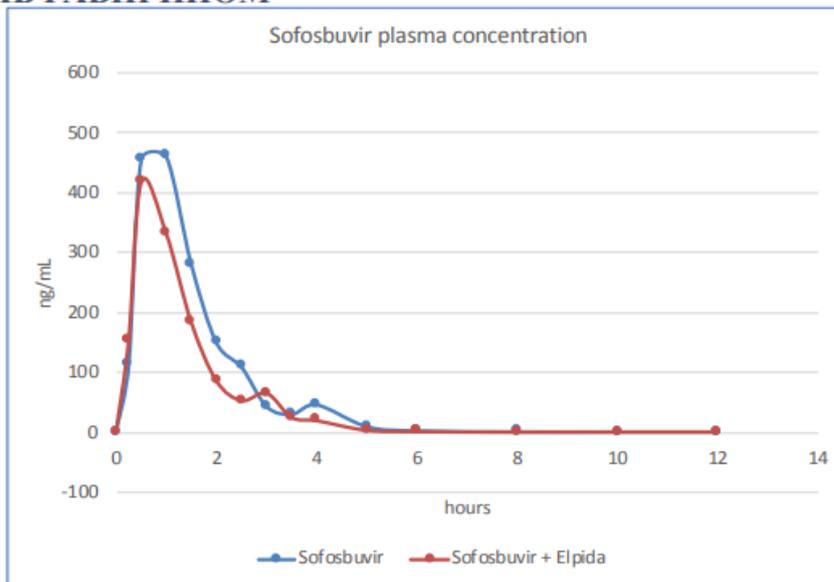
- Исследования препарата ЭЛПИДА® у пациентов с коинфекцией ВИЧ-1 и вирусами гепатита В не проводились.
- Пациенты с хроническим гепатитом В или С, принимающие комбинированную АРТ, входят в группу риска развития тяжелых нежелательных реакций со стороны печени, которые могут привести к летальному исходу. У пациентов с нарушением функции печени в анамнезе, включая хронический гепатит, повышается частота развития нарушений функции печени при комбинированной АРТ, поэтому такие пациенты должны находиться под наблюдением.
- У пациентов с ухудшением течения заболевания печени или с устойчивым увеличением активности сывороточных аминотрансфераз, превышающим более чем в 5 раз верхнюю границу нормы, польза от продолжения терапии препаратом ЭЛПИДА® должна сопоставляться с возможным риском в отношении возникновения гепатотоксичности.
- В отношении таких пациентов следует рассмотреть вопрос о целесообразности прерывания или отмены АРТ. При одновременном применении других лекарственных препаратов с известной гепатотоксичностью рекомендуется проводить контроль активности сывороточных аминотрансфераз.

Противопоказаниями к приему эсульфавирина являются: детский возраст (не изучались пациенты младше 18 лет); чувствительность к препарату или его компонентам; непереносимость лактозы, дефицит лактозы; нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью); нарушение функции почек средней и тяжелой степени (СКФ менее 60 мл/мин). Также эсульфавирин нельзя принимать совместно с аторвастатином, омега-3, кларитромицином, рифабутином, левоноргестрелом/этинилэстрадиолом.

Перейдем к слайду, на котором показаны результаты приема эсульфавирина совместно с препаратами для лечения гепатита С. В проведенном исследовании с участием шести

здоровых добровольцах, в рамках которого они принимали эссульфавирин 20 мг и софосбувир 400 мг + даклатасвир 60 мг на протяжении двух недель натошак в соответствии с протоколом КИ.

## ФК КОНЦЕНТРАЦИИ СОФОСБУВИРА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ МОНОТЕРАПИИ И СОЧЕТАНИИ С ЭЛСУЛЬФАВИРИНОМ



Исследуемый препарат: Элпида® ООО «Вирион» Протокол HIV-VM1500-07 07 мая 2018 г.  
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

Актив  
себя ак

На основании проведенного исследования о лекарственном взаимодействии эссульфавирина с софосбувиром и даклатасвиром были сделаны следующие выводы: существенного влияния софосбувира и даклатасвира на ФК эссульфавирина и VM-1500A не обнаружено; существенного влияния эссульфавирина на ФК софосбувира и его метаболита GS-331007 не выявлено; при одновременном приеме 1 таблетки препарата софосбувир 400 мг, 1 таблетки препарата даклатасвир 60 мг и 1 капсулы препарата эссульфавирин 20 мг здоровыми добровольцами натошак после 7 дней ежедневного приема препарата отмечено снижение Стах даклатасвира на 24%, среднее значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» AUC0-t на 64%. Таким образом, при одновременном назначении препарата «Элпида» и комбинации даклатасвира и софосбувира пациентам с ко-инфекцией ВИЧ и гепатита С, коррекции доз эссульфавирина и софосбувира не требуется, а доза даклатасвира должна быть увеличена до 90 мг 1 раз в сутки.

Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) – препарат «Элпида» должен применяться с осторожностью.

Далее мы переходим к результатам протокола открытого исследования фармакокинетики, межлекарственных взаимодействий и безопасности совместного приема препарата «Элпида» и других лекарственных препаратов у здоровых добровольцев HIV-VM1500-08.

Ниже на слайде представлена таблица по группам пациентов, используемым препаратами в соответствии с дизайном клинического исследования.

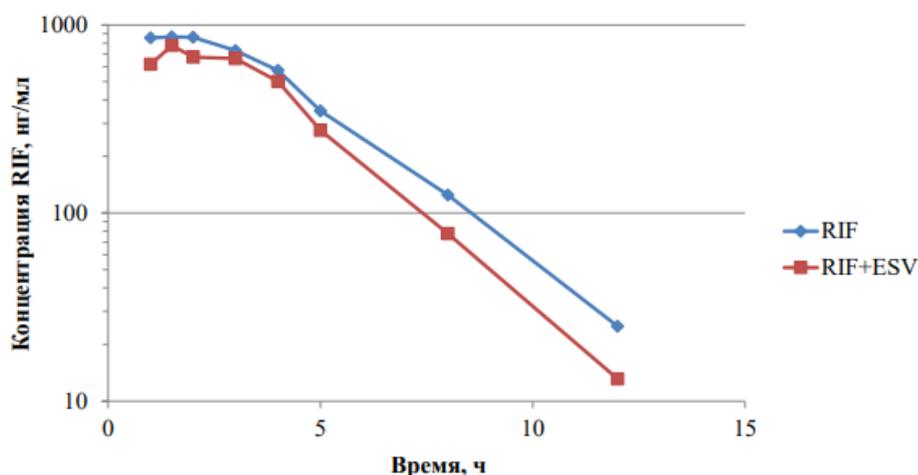
Группы	Скрининг	Период 1 (монотерапия)	Отдых	Индукционный период	Период 2 (комбинированная терапия)	Наблюдение
Группа 1. ЭЛПИДА® 6 здоровых добровольцев	2 недели	ЭЛПИДА® 20 мг однократно				4 недели
Группа 2. Рифампицин 9 здоровых добровольцев	2 недели	Рифампицин 150 мг 14 дней	7 дней		ЭЛПИДА® 20 мг Рифампицин 150 мг 14 дней	4 недели
Группа 3. Рифабутин 9 здоровых добровольцев	2 недели	Рифабутин 150 мг 14 дней	14 дней		ЭЛПИДА® 20 мг Рифабутин 150 мг 14 дней	4 недели
Группа 4. Кларитромицин 6 здоровых добровольцев	2 недели	Клацид® 250 мг однократно	7 дней	ЭЛПИДА® 20 мг в сутки, натошак в течение 7 дней	ЭЛПИДА® 20 мг Клацид® 250 мг однократно	4 недели
Группа 5. Омепразол 7 здоровых добровольцев	2 недели	ЛОСЕК®МАПС® 20 мг однократно			ЭЛПИДА® 20 мг ЛОСЕК®МАПС® 20 мг 14 дней	4 недели
Группа 6. Аторвастатин 6 здоровых добровольцев	2 недели	Липримар® 80 мг однократно	7 дней	ЭЛПИДА® 20 мг в сутки, натошак в течение 7 дней	ЭЛПИДА® 20 мг Липримар® 80 мг однократно	4 недели
Группа 7. Левоноргестрел+ Этинилэстрадиол 6 здоровых добровольцев	2 недели	Микрогинон 150 мкг+30 мкг однократно	7 дней	ЭЛПИДА® 20 мг в сутки, натошак в течение 7 дней	ЭЛПИДА® 20 мг Микрогинон 150 мкг+30 мкг однократно	4 недели
Группа 8. ЭЛПИДА® 6 здоровых добровольцев	2 недели	ЭЛПИДА® 20 мг 14 дней				4 недели

Активай

На следующем слайде представлен график фармакокинетического профиля рифампицина при приеме в течение суток как в качестве монопрепарата, так и в сочетании с элсульфавирином.

### ФК ПРОФИЛЬ РИФАМПИЦИНА

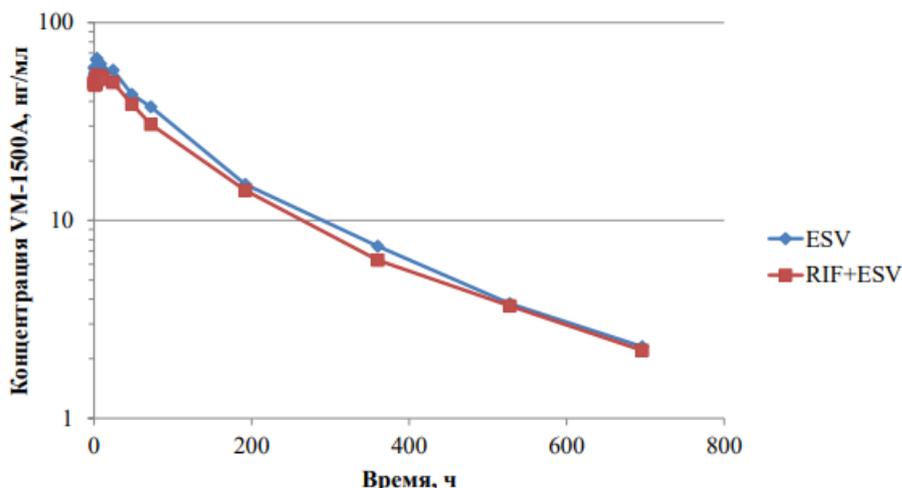
ФК профиль Рифампицина (нг/мл) при приеме в течение суток в дозе 150 мг в виде монопрепарата и в сочетании с Элсульфавирином в дозе 20 мг.



1. Оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики и лекарственных взаимодействий применения препарата элсульфавирин у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции печени  
А.В.Кравченко<sup>1</sup>, Р.Ю.Арсенко<sup>2</sup>, В.Н.Азарова<sup>3</sup>, А.В.Покровская<sup>1</sup>, У.А.Куимова<sup>1</sup>, Е.В.Якубова<sup>2</sup>  
1. Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;  
2. ООО «Вириом», Москва, Российская Федерация;  
3. ООО «ИФАРМА», Москва, Российская Федерация

На следующем графике представлен ФК профиль активного метаболита элсульфавирина, которое проводилось в течение 14 дней.

ФК профиль метаболита ESV VM-1500A (нг/мл) при приеме ESV в течение 14 дней в дозе 20 мг в виде монопрепарата и в сочетании с Рифампицином в дозе 150 мг.

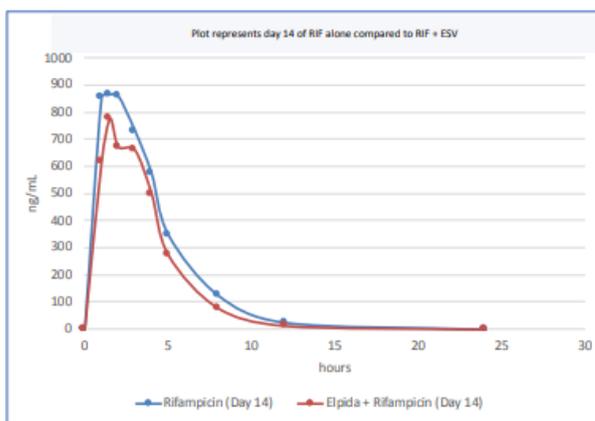


1. Оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики и лекарственных взаимодействий применения препарата элсульфавирина у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции печени  
 А.В.Кравченко<sup>1</sup>, Р.Ю.Арсенко<sup>2</sup>, В.Н.Азарова<sup>1</sup>, А.В.Покровская<sup>1</sup>, У.А.Куимова<sup>1</sup>, Е.В.Якубова<sup>2</sup>  
 1. Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;  
 2. ООО «Вириум», Москва, Российская Федерация;  
 3. ООО «ИФАРМА», Москва, Российская Федерация

Ниже представлен слайд, на котором отображены кривые фармакокинетических показателей анализов рифампицина и рифампицина элсульфавирином.

На основании ФК показателей анализов мы видим, что коррекции доз как рифампицина, так и элсульфавирина не требуется.

**ФК ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭЛСУЛЬФАВИРИН - РИФАМПИЦИН.  
 КОРРЕКЦИЯ ДОЗЫ НЕ ТРЕБУЕТСЯ  
 РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ**



Группа	Скрининг	Введение однократной дозы (1)	Отмывочный период	Индукционный период	Однократное введение дозы (2)	Последующее наблюдение	
Группа 2 Рифампицин 9 здоровых добровольцев	2 недели	Рифампицин 150 мг 14 дней	7 дней	---	ЭлпидА 20 мг + Рифампицин 150 мг 14 дней	4 недели	
Drug		AUC0-12 h*ng/ml	AUC0-4 h*ng/ml	Cmax ng/ml	t <sub>1/2</sub> h	T <sub>1/2</sub> h	Tmax h
Rifampicin	Mean	4188	4026	1254	0.40	1.83	2.17
	SD	3104	3072	1085	0.08	0.42	1.23
	SE	1035	1024	362	0.03	0.14	0.41
	Min	885	813	176	0.28	1.39	1
	Median	2989	2816	893	0.42	1.63	2
Max	10384	10325	3830	0.50	2.51	4	
Rifampicin + Elpida	Mean	3313	3192	974	0.49	1.51	2.11
	SD	1885	1835	513	0.13	0.40	1.24
	SE	628	612	171	0.04	0.13	0.42
	Min	1096	998	392	0.30	0.97	1
	Median	2683	2338	893	0.49	1.42	1.5
Max	6418	6198	2030	0.71	2.31	4	

Далее приведена таблица, лекарственного взаимодействия рифабутина и рифампицина с АРВ-препаратами. При взаимодействии как рифампицина так и рифабутина с НИОТами и ННИОТами может концентрация, что может приводить к изменению доз.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АРВП И РИФАБУТИНА И РИФАМПИЦИНА

	Рифампицин	Рифабутин
<b>НИОТ</b>		
TDF	Нет значимого взаимодействия	Нет значимого взаимодействия
TAF	Прием TAF 2 p/сут Примечание: Применение TAF 1 p/сут приводит к внутриклеточным концентрациям дифосфата тенофовира, которые все еще выше, чем те, которые достигаются с TDF. Для оценки эффективности приема TAF 1 p/сут при приеме рифампицина необходимы дополнительные клинические данные	Ожидаемое снижение воздействия TAF. На основе исследования взаимодействия TAF-рифампицин рассмотреть возможность приема TAF 2 p/сут
<b>ННИОТ</b>		
EFV 600 мг или альтернатива 400 мг	Концентрация EFV на ↓ 20–30% EFV в стандартной дозировке, не зависит от веса тела Рифампицин в стандартной дозировке	Концентрация рифабутина ↓ на 38% Увеличение дозы рифабутина до 450 мг в сутки EFV в стандартной дозировке
NVP	Концентрация NVP ↓ 20–55% Рифампицин без изменений Не рекомендовано	Применяйте стандартные дозировки, но доступно слишком мало данных, поэтому не рекомендуется
ETR	Нет данных	Применяйте стандартные дозировки, но доступно слишком мало данных, поэтому не рекомендуется
RPV	Концентрация RPV ↓ 90% Не применять	Концентрация RPV ↓ 50% Удвоить дозировку не рекомендуется
DOR	Концентрация DOR ↓ 56% с устойчивой концентрацией рифампицина Не применять	Увеличить DOR до 100 мг 2 p/сут. Продолжать в течение по крайней мере еще 2 недель после прекращения приема рифабутина из-за сохраняющегося индуцирующего эффекта

Однако, это не касается совместного использования «Элпиды» и рифампицина. Значимого взаимного влияния препаратов элсульфавирин и рифампицин на ФК параметры не выявилось, и коррекция доз не требуется. При совместном применении препаратов «Элпида» и «Фарбутин» (рифабутин) выявлено, что «Элпида» значительно влияет на уровень концентрации препарата рифабутина в плазме. Совместное применение препаратов «Элпида» и «Фарбутин» (рифабутин) противопоказано. Хочу обратить внимание, что рифампицин, в отличие от рифабутина, препарат предпочтительной схемы лечения.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АРВП И РИФАБУТИНА И РИФАМПИЦИНА

	Рифампицин	Рифабутин
<b>ИП</b>		
ATV	Концентрации ATV ↓ 80% Не применять	Уменьшить рифабутин до 150 мг 3 раза в неделю
ATV/r	↓ концентрацию ATV Не применять	Уменьшить рифабутин до 150 мг 1 p/сут
DRV/r	Нет данных Не применять	Уменьшить рифабутин до 150 мг 1 p/сут
LPV/r	75% ↓ концентрации LPV Более высокие дозы вызывают гепатотоксичность Применение не рекомендовано (Если нет других вариантов - применять RTV 400 мг 2 p/сут или двойную дозировку бустированного LPV)	Уменьшить рифабутин до 150 мг 1 p/сут
ИПх	Нет данных Не применять	Нет данных Не применять
<b>ИИ</b>		
EVG/c	Концентрация EVG ↓ Не применять	Уменьшить рифабутин до 150 мг 3 раза в неделю
RAL	Концентрация RAL ↓ 60% Можно применять 400 или 800 мг 2 p/сут, но с осторожностью	Применяйте стандартные дозировки
DTG	Применять 50 мг 2 p/сут	Применяйте стандартные дозировки
BIC	Снижает концентрацию на 80% Не применять	Снижает на 38% Не применять
<b>Ингибиторы CCR5</b>		
MVC	Применять с осторожностью Концентрация MVC ↓ Удвоить дозировку MVC до 600 мг 2 p/сут	Применяйте стандартные дозировки
<b>Ингибитор слияния</b>		
ENF (T20)	Нет взаимодействия Применяйте стандартные дозировки	Нет взаимодействия Применяйте стандартные дозировки

Беременность и период грудного вскармливания являются противопоказаниями для применения «Элпиды». Бывает, что женщина принимает препарат в первый триместр беременности, не подозревая о своей беременности, но после установления факта беременности терапия меняется и препарат исключается. Компания ООО «Вирим» имеет реестр ведения беременных женщин до их родоразрешения, наши партнеры АНО ННЦ «Фармаконадзора» фиксируют все случаи беременности у пациенток, которые принимали

препарат «Элпида» на различных сроках не подозревая о наступлении беременности. Статистика показывает положительные результаты, в отношении того, что роды происходили в расчетные сроки, большинство родов прошло естественным путем, новорожденные получали высокую оценку по шкале Апгар, и у рожденных детей не было выявлено ВИЧ-инфекции.

Отдельно хочу отметить, что препарат «Элпида» не провоцирует возникновение ложноположительных реакций на каннабиноиды. Этот вопрос поднимался на прошлой нашей встрече.

Резюмируя вышесказанное, хочу сказать, что полученные данные исследований позволят расширить показания к применению у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести, пациентов с ко-инфекциями ВИЧ и ВГС, ВИЧ и туберкулез, а также повысить приверженность пациентов к АРТ. Кроме того, эти данные были внесены в регистрационное досье, и изменения были приняты Минздравом согласно ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств». Инструкция по применению препарата уже обновлена и ей можно пользоваться.

**Вопрос:** Вопрос про график о средней концентрации метаболита VM-1500A при приеме элсульфавирина после еды. Какое время пациент должен пропить «Элпиду», чтобы достичь до показателя 10 по шкале «средняя концентрация»?

**Ответ:** В графике указана средняя концентрация VM-1500A контрольной группы, принимающей элсульфавирин 20 мг однократно натощак и после еды. Было рассмотрено время, в течение которого у добровольцев полностью выведется препарат. Он быстро метаболизируется в печени, определяется метаболит элсульфавирина, он накапливается в эритроцитах и потом постепенно высвобождается в плазме. Это пролонгированный эффект высвобождения.

*[примечание: данная информация добавлена после встречи] Вирусная нагрузка показывает количество вирусных частиц в 1 мл крови. Для того чтобы достичь неопределяемой вирусной нагрузки (ВН) требуется время и приверженность пациента к лечению. Неопределяемая ВН у ВИЧ-инфицированных пациентов – это показатель эффективного качества лечения. Динамика и время для достижения пациентом неопределяемой ВН зависит от исходной ВН конкретного пациента. Если изначально у пациента имеется высокая ВН, например, свыше 100000 копий/мл, то для снижения ВН потребуются больше времени, чем у пациентов с более низким уровнем ВН в 10000 копий/мл.*

**Вопрос:** На графике изображена шкала времени, где есть отметка в 600 часов. Мы ориентируемся на данные, которые были ранее представлены в инструкции и на вашем сайте. На графике мы видим значительную разницу в концентрации препарата в первые 1-2 часа. 9 здоровых добровольцев, принимающих элсульфавирин однократно имеют концентрацию 12-16. Согласно обновленным данным, линии, обозначающие однократный прием натощак и однократный прием после еды, почти совпадают. С чем связано такое различие новой информации со старыми данными?

**Ответ:** Нам нужно время для изучения этого вопроса. Мы сможем ответить на него позже.

*[примечание: данная информация добавлена после встречи] Между группами респондентов получавших элсульфавирин в дозе 20 мг натощак и получавших элсульфавирин в дозе 20 мг после приема пищи (800-1000 ккал) было проведено сравнение параметров с помощью непарного t-теста для логарифмически преобразованных параметров AUC<sub>0-t</sub> и C<sub>max</sub> и непреобразованного параметра T<sub>max</sub>. Элсульфавирин быстро метаболизируется в печени с образованием активного метаболита VM-1500A, который является ННИОТ ВИЧ-1, в следствии депонирования активного метаболита VM-1500A в крови, последующий прием пищи не сказывается на общей экспозиции препарата на протяжении как минимум 600 часов при однократном приеме как показано на графике выше. На основании проведенного анализа*

был сделан вывод, что значимого влияния фактора приема пищи на фармакокинетические параметры AUC<sub>0-t</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> элсульфавирина выявлено не было. Прием жирной пищи не оказывает значимого влияния на фармакокинетические (ФК) параметры препарата «Элпида». Таким образом, препарат «Элпида» можно принимать вне зависимости от приема пищи.

**Вопрос:** Ваше исследование было исследованием первой фазы, оно проводилось на шести участниках. Вы считаете достаточным такое количество людей в исследовании?

**Ответ:** Исследования первой фазы проводятся на ограниченном количестве людей, и нам удалось получить гомогенную картину.

*[примечание: данная информация добавлена после встречи] В клинических исследованиях с использованием статистических методов так или иначе встает вопрос о необходимости расчета размера выборки для контроля между ошибкой первого и второго рода. Ответ на вопрос о достаточности данных в исследуемой выборке зависит от четырех характеристик исследования: величины различия и частоте исходов между группами,  $p$  (ошибки первого рода альфа), и тип данных. Это должно быть учтено в исследовании при его планировании.*

Эксперты часто задают вопросы о достаточности пациентов для получения доказательной базы, наш ответ был, что шести человек достаточно. Об этом у нас есть отчет, в котором освещается мощность исследования. Также этот вопрос задавался регулятором, при подготовке и подаче протокола исследования, протокол исследования был им [регулятором] утвержден, что говорит о том, что доказательная база является достаточной. В международной практике проведения исследований первой фазы до 10 респондентов часто используется. В группах, где принимался рифампицин и рифабутин в исследование было привлечено уже по девять человек.

**Вопрос:** Можно ли ознакомиться с проведенным исследованием?

**Ответ:** Эта информация является конфиденциальной. Компания ООО «Вириом» подает все отчеты по проведенным исследованиям в регуляторные органы РФ, третьим лицам данная информация не предоставляется.

**Вопрос:** Мы благодарим вас за то, что ваша компания заботится о пациентах с точки зрения комфортного приема элсульфавирина. Однако вопрос об эффективности препарата. Скажите, проводились ли исследования относительно растущей вирусной нагрузки при приеме препарата?

**Ответ:** Немного позже мы об этом расскажем. В журнале «Инфектология» в декабре этого года планируется к выходу статья о резистентности.

*[примечание: данная информация добавлена после встречи] Ниже, приведена выдержка из статьи «Оценка лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к элсульфавирину и эффективность его применения среди российских пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты». С полным текстом данной статьи, Вы можете ознакомиться на сайте «ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ», Том 12, №5, 2020*

*В исследование были включены 578 больных ВИЧ-инфекцией, которые были распределены в 3 группы. Первая группа состояла из 354 ВИЧ-инфицированных пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов, для которых были получены нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 в рамках рутинного тестирования на лекарственную устойчивость. Вторая исследуемая группа включала 111 ВИЧ-инфицированных пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов, обследованных на лекарственную устойчивость перед назначением антиретровирусной терапии, содержащей элсульфавирин. Третья исследуемая группа включала 113 ВИЧ-инфицированных пациентов,*

ранее не имевших опыта приема антиретровирусных препаратов, каждому из которых была назначена схема антиретровирусной терапии, содержащая элсульфавирин, без предварительного теста на лекарственную устойчивость. Период наблюдения за пациентами второй и третьей группы, получившими лечение, составил 24 недели. Для оценки эффективности антиретровирусной терапии у пациентов оценивались вирусная нагрузка, количество CD4+-лимфоцитов и приверженность терапии. Для выявления мутаций резистентности и субтипирования ВИЧ-1 использовали базу данных Стэнфордского университета HIVdb (v. 8.9-1). Для уточнения полученных результатов субтипирования проведен филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей. Результаты.

Уровень распространения мутаций, ассоциированных со снижением чувствительности к элсульфавирину, среди ВИЧ-инфицированных пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов составил 1,7% и 4,5% для первой и второй группы пациентов соответственно. У всех пациентов были выявлены только одиночные мутации резистентности, что, согласно результатам доклинических исследований, не может вызвать лекарственную устойчивость к препарату. Применение элсульфавирин в реальной клинической практике среди пациентов, ранее не получавших антиретровирусных препаратов, продемонстрировало хорошую вирусологическую и иммунологическую эффективность препарата. В результате 24 недель терапии у пациентов второй группы не наблюдали неэффективности лечения и развития резистентности вируса.

Среди пациентов третьей группы у 6 пациентов (5,3%) был установлен вирусологический неуспех терапии, связанный с резистентностью вируса к применяемой схеме. У всех пациентов с вирусологическим неуспехом был выявлен профиль мутаций резистентности, ассоциированный с высоким уровнем лекарственной устойчивости к одному из препаратов применяемой схемы, ламивудину. Кроме того, у 1 пациента была выявлена комбинация мутаций, снижающая чувствительность к элсульфавирину, и у 4 пациентов были выявлены мутации, которые способны снижать чувствительность к элсульфавирину в комбинации с другими мутациями.

**Вопрос:** Вы внесли изменения в инструкцию по применению элсульфавирин с софосбувиром и даклатасвиром. Но гепатит С в России лечат не только этими препаратами. Скажите, есть ли у вас информация о взаимодействии элсульфавирин с «Викейрой», симепревином и другими препаратами для лечения гепатита С?

**Ответ:** Протокол писался в 2017 году, не все препараты, которые есть на рынке сейчас, были в то время. Мы приняли решение внести и в протокол, и в инструкцию золотой стандарт лечения, - софосбувир/даклатасвир. В дальнейших исследованиях мы планируем учесть появившиеся новые лекарства.

**Вопрос:** Мы просим вас обратить пристальное внимание на новые препараты, и по возможности, как можно скорее заняться вопросами их лекарственного взаимодействия с «Элпидой».

**Вопрос:** Какая терапевтическая концентрация элсульфавирин?

**Ответ:** В инструкции по применению указана максимальная концентрация элсульфавирин.

[примечание: данная информация добавлена после встречи] После приема внутрь препарат «Элпиды» быстро всасывается в системный кровоток. Максимальная концентрация (Стax) активного метаболита при однократном приеме препарата «Элпиды» в дозе 20 мг составляет в среднем 98 нг/мл и достигается в течение 3,5 ч. При многократном приеме препарата в дозе 20 мг/сут Стax активного метаболита в плазме крови составляет 164 нг/мл и достигается за 7-8 дней. **Вопрос:** Какова минимальная эффективная концентрация элсульфавирин? Если говорить об ингибировании вируса или фермента в размере 90 нг/мл.

**Ответ:** На представленном графике нет такой информации, так как на нем показана логарифмическая, а не линейная зависимость. Данные по максимальной концентрации можно посмотреть в инструкции по применению.

**Вопрос:** Уточню вопрос. Какая минимальная эффективная концентрация элсульфавирина в нг/мл? Это стандартное значение для определения эффективности препарата.

**Ответ:** Точно на этот вопрос мы сможем ответить позже.

*[примечание: данная информация добавлена после встречи] Максимальная концентрация (С<sub>тах</sub>) активного метаболита при однократном приеме препарата «Элпида» в дозе 20 мг составляет в среднем 98 нг/мл и достигается в течение 3,5 ч. При многократном приеме препарата «Элпида» в дозе 20 мг/сут С<sub>тах</sub> активного метаболита в плазме крови составляет 164 нг/мл и достигается за 7-8 дней. У пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой, получавших препарат в суточной дозе 20 мг, средняя минимальная эффективная концентрация активного метаболита элсульфавирина VM-1500A в образцах плазмы составляла 60, 81 нг/мл. Образцы крови у этих пациентов были собраны во время визитов в интервале с 93 по 100 неделю при проведении регистрационного исследования.*

**Вопрос:** Скажите, пожалуйста, неопределяемая вирусная нагрузка достигается на каких числах, при какой концентрации элсульфавирина в крови?

**Ответ:** При приеме препарата вирусная нагрузка снижается, это временная зависимость. В этом вопросе имеет значение и количество копий вируса в крови, есть ли первичная резистентность и другие факторы.

*[примечание: данная информация добавлена после встречи] Вирусная нагрузка измеряется при выявлении ВИЧ-инфекции перед началом АРТ (антиретровирусной терапии), через 4 недели после начала или смены схемы АРТ, далее при наблюдении пациента с определенной периодичностью (1 раз в 12-24 недели) на фоне лечения. Как правило, у пациентов, у которых впервые выявлена ВИЧ-инфекция, и которые еще не получали АРТ, выявляется высокая вирусная нагрузка – это несколько десятков, сотен тысяч, а иногда и миллионов копий вируса в 1 мл крови. Прием антиретровирусных препаратов подавляет размножение вируса, и постепенно показатели вирусной нагрузки падают.*

**Вопрос:** Рассмотрим пример с плохим пациентом с вирусной нагрузкой более 10 000 копий, принимающим элсульфавирин один раз в день. По какой-то причине он перестает принимать препарат. Учитывая снижение концентрации, получается, что в определенный момент риск возникновения резистентности возрастает согласно вашему графику, так как препарат находится у пациента в крови более 30 дней. Скажите, это так? Будет ли через 400 часов та концентрация, которая показана на вашем графике?

**Ответ:** Нет, это не так. Возможно, вы путаете логарифмическую зависимость с линейной.

**Вопрос:** Для доступности понимания информации мы просим вас предоставить нам разъяснение значений этого графика в письменном виде для понимания.

**Вопрос:** Когда появится инструкция по применению софосбувир/даклатасвир с «Элпидой» в иностранных документах?

**Ответ:** Мы работаем над этим вопросом, но надо понимать, что на это нужно время и ресурсы.

**Вопрос:** Мы правильно понимаем, что повторное проведение исследования по фармакокинетике по приему «Элпиды» натошак было вызвано вопросами, связанными с инструкцией? Почему компания занялась проведением этого исследования во второй раз?

**Ответ:** В связи с возникающими вопросами в отношении формулировки в разделе «Способ применения и дозы» предыдущей ИМП «Элпида» от 30.06.2017 года, имела место следующая формулировка, «Препарат «Элпида» принимается внутрь. Рекомендуется принимать препарат

натошак за 15 минут до еды». Компанией ООО «Вириом» было принято решение провести повторное исследование в отношении влияния пищи на фармакокинетику препарата «Элпида».

*[примечание: данная информация добавлена после встречи] В регистрационном исследовании препарата «Элпида» было исследовано про-лекарство (pro-drug), его безопасность и эффективность, в первичной редакции инструкции по медицинскому применению (ИМП) «Элпида» было рекомендовано использовать препарат натощак. Про-лекарство быстро всасывается и метаболизируется в печени до активного метаболита. В дальнейшем было решено провести дополнительное расширенное исследование влияния пищи на активный метаболит. Исследование показало, что прием жирной пищи не оказывает значимого влияния на ФК параметры препарата «Элпида». Таким образом, препарат можно принимать вне зависимости от приема пищи.*

**Вопрос:** У пациентов возникает вопрос о том, с чем были связаны изменения в инструкции. Произошла ошибка или это вопрос к интерпретации данных? Эта ситуация является достаточно редкой, данные в инструкциях разнятся и нам хотелось бы понять, что отвечать на этот вопрос пациентам. Элсульфавирин находится в одном классе с рилпивирином, их часто сравнивают. И рилпивирин довольно чувствителен к приему пищи, и мы неоднократно слышим, что несоблюдение пищевой приверженности может значительно повлиять на эффективность лечения.

**Ответ:** информацию в отношении влияния пищи при приеме препарата «Элпида» можно найти в статье, о которой мы говорили выше.

*[примечание: данная информация добавлена после встречи] Прямых сравнительных исследований между эдлсульфавирином и рилпивирином мы не проводили.*

В следующей части встречи мы расскажем об эффективности и безопасности «Элпиды» в рутинной практике и предоставим данные пострегистрационного исследования безопасности (ПРИБ) 48 недель. Рутинная практика – это практика, при которой пациенты принимают «Элпиду» и находятся под наблюдением. Исследователи из двадцати центров посещают пациентов, их в исследовании порядка 1250 человек (количество может меняться). В рамках исследования мы делаем срезы по динамике, и это происходит довольно часто.

Элсульфавирин был зарегистрирован в России 30.06.2017 года, в ноябре 2019 года, были осуществлены первые поставки и пациенты начали его принимать. Хотим отметить эффективность и безопасность данного препарата. В отношении нежелательных явлений (НЯ) и лекарственной устойчивости (ЛУ) к препарату «Элпида», эльсульфавирин имеет высокий генетический барьер резистентности. Данные по НЯ включающие ЛУ публикуются в периодических отчетах по безопасности (ПООБ). А наш последний периодический отчет по ПООБ был принят Минздравом без замечаний. Любой пациент может направить свой комментарий о нежелательном явлении, возникшем при приеме препарата, эти комментарии потом собираются у держателя регистрационного удостоверения. Мы, в свою очередь проводим расследование с установлением причинно-следственной связи возникновения нежелательного явления. Также мы каждый месяц сравниваем свою базу информации по НЯ с информацией поступающей в Росздравнадзор.

**Вопрос:** Скажите, эти исследования проводились в Санкт-Петербурге в больнице им. Боткина, а саму статью готовили сотрудники федеральных структур?

**Ответ:** Данные по ПРИБ были предоставлены из Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Санкт-Петербурга, Московского Городского Центра профилактики и борьбы со СПИДом, Федерального научно – методического центра по профилактике и борьбе со СПИД федеральных и других СПИД-Центров РФ.

1250 пациентов из 20 центров делятся на две группы: наивные пациенты и ранее леченные с непереносимостью эфавиренза и ингибиторов протеазы первой линии. Период лечения – 96 недель. Данный срез представлен нами на 48 неделе. Многие пациенты уже прошли лечение более 72 недель и некоторые приближаются к 96. Главной целью исследования является оценка безопасности лечения, дополнительной – оценка эффективности (динамика ВИЧ РНК, числа CD4+ клеток).

Критерии включения пациентов следующие: 1. Мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции; 2. Пациенты, ранее не леченные, и пациенты, переводимые с других схем АРТ 1-й линии в связи с непереносимостью при вирусологической эффективности предшествующих схем АРТ (при неопределяемом уровне вирусной нагрузки); 3. Пациенты, переводимые с других ННИОТ; 4. Пациенты, переводимые с ингибиторов протеазы, в т.ч. бустированных (в связи с нарушениями липидного обмена или другими НЯ).

Критерии невключения: 1. Текущее участие в другом клиническом исследовании; 2. алкогольная или наркотическая зависимость; 3. повышение уровней АСТ/АЛТ более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормальных значений на неделе 0; 4. наличие хронического гепатита С в репликативной фазе (HCV РНК +), требующего лечения; 5. назначение элсульфавирина с нарушением инструкции по применению.

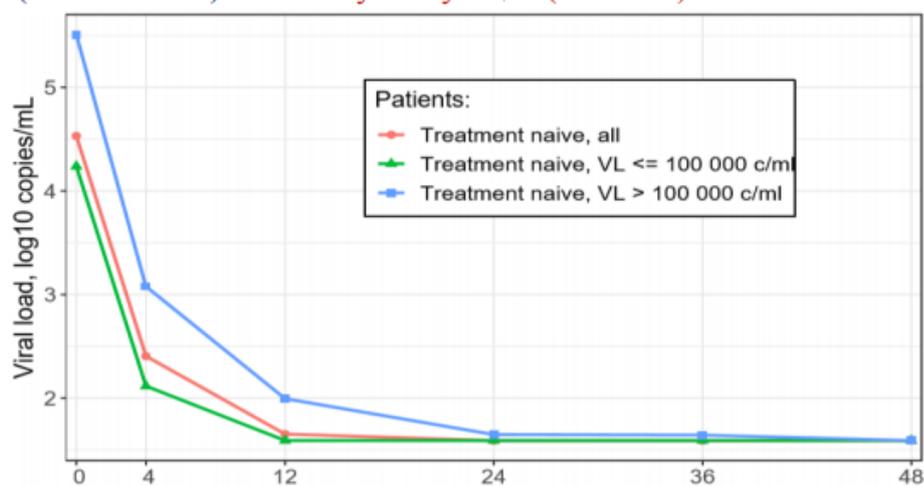
Мы исследовали 460 наивных и 705 ранее леченных пациентов, завершивших 48 недель лечения. Это мужчины и женщины европеоидной расы возрастом около 35,5 лет и 38,5 лет соответственно. Длительность постановки диагноза ВИЧ-инфекция у наивных пациентов составила от 1 года, и от 5,7 лет у ранее леченных. ВИЧ РНК log<sub>10</sub>, копий/мл у наивных пациентов, медиана у ранее леченных - 4,8 и 1,6 (неопределяемой вирусной нагрузкой по международным стандартам считается 50 копий). Количество CD4 клеток также разное, у наивных пациентов – 439, ранее леченных – 589.

**Вопрос:** Мы правильно понимаем, что выборка была сделана из наивных пациентов с довольно низкой вирусной нагрузкой, а препарат заявляется как независимый от исходной вирусной нагрузки. С чем это связано?

**Ответ:** Это средние значения, которые были получены при подсчете, то есть были взяты все пациенты, посчитаны и записана медиана. Мы учитываем все показатели при подсчетах, а сейчас приведена краткая информация.

MITT популяция пациентов – это пациенты, принявшие хотя бы одну дозу элсульфавирина с замеренной один раз вирусной нагрузкой. Эти пациенты попадают в выборку, однако затем они могут выйти из исследования по разным причинам. ПРИБ это некий гибрид между клиническим исследованием и рутинной практикой, но в нем мы более четко и жестко отслеживаются критерии, что представляет большую информативность. Например, на четвертой неделе приема идет снижение вирусной нагрузки до 400 копий, на 12 неделе нагрузка должна упасть до показателей 1,6 и 1,3 и стать неопределяемой. Если она начинает возрастать, то у пациента вырабатывается резистентность и лечение становится неэффективным.

Динамика РНК ВИЧ-1 ( $\log_{10}$  копий/мл) в процессе терапии больных, завершивших 48 недель (МТТ-анализ) – МТТ-субпопуляция (наивные). N=397



**Вопрос:** При какой концентрации элсульфавирина вирусная нагрузка не растет?

**Ответ:** Важно, чтобы пациент придерживался назначенного ему лечения.

Также мы исследовали субпопуляцию из наивных пациентов МТТти проанализировали данные о безопасности элсульфавирина у 356 человек.

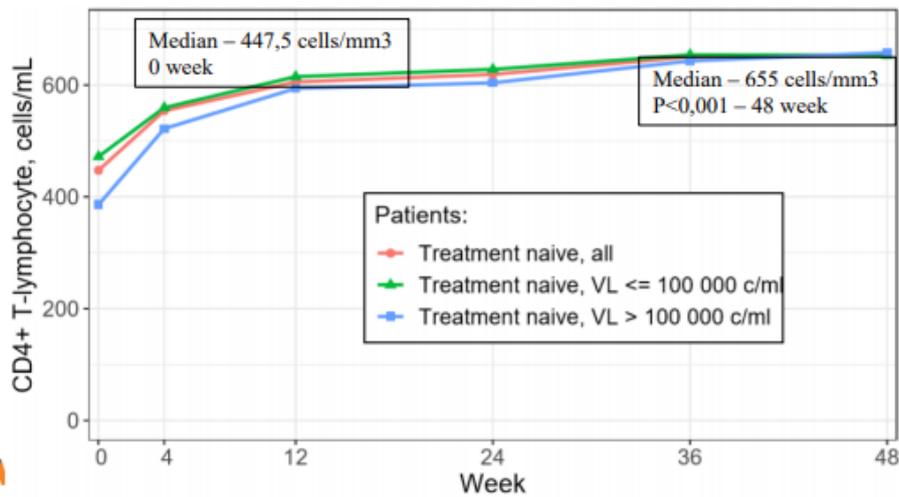
Также нами был проведен анализ пациентов с вирусной нагрузкой меньше 100 00 копий и больше 100 000 копий и сделан вывод о быстрой вирусологической эффективности «Элпиды». В частности, у субпопуляции наивных пациентов (337 человек) эффективность составила 88,9%, у пациентов с вирусной нагрузкой меньше 100 00 копий – 88,6%, у пациентов с вирусной нагрузкой больше 100 000 копий - 93,1%.

**Вопрос:** Вы можете указать более конкретные цифры по вирусной нагрузке? Известно, что для многих ННИОТов верхней границей вирусной нагрузки является 100 000 копий, а у вас это нижняя граница высокой вирусной нагрузки, что странно. Выдержит ли элсульфавирин нагрузку в 1 млн копий, и исследовали ли вы пациентов с такой вирусной нагрузкой? Есть ли ограничение по вирусной нагрузке?

**Ответ:** В ИМП «ЭЛПИДА» нет ограничений для назначения данного препарата в отношении уровня вирусной нагрузки. Пациентов с 1 млн копий могли быть в исследовании единицы. Были также пациенты и с вирусной нагрузкой менее 100 000 копий. Согласно имеющейся у нас первичной документации, информацию о количестве пациентов с такой большой вирусной нагрузкой можно найти.

Иммунологическая эффективность препарата, согласно графику, также опосредованно возрастает при снижении вирусной нагрузки и иммунитет восстанавливается. Это касается наивных пациентов из субпопуляции.

## ДИНАМИКА КОЛИЧЕСТВА CD4+ЛИМФОЦИТОВ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ, ЗАВЕРШИВШИХ 48 НЕДЕЛЬ (МИТТ-АНАЛИЗ) MITT-SUBPOPULATION. N=397



Хотим отметить, что новых находок в отношении данных по безопасности НЯ и эффективности в ПРИБе на момент представленного среза нами выявлено не было.

Ниже слайд об отсутствии у элсульфавирина серьезных нежелательных явлений.

**Высокий уровень безопасности (48 недель), отсутствие серьезных нежелательных явлений (СНЯ)**

Доля пациентов (%) МИТТ популяция N=1141

Наивные (n=450)



Ранее леченные (n=691)



Промежуточные результаты 48 недель таков: высокий уровень безопасности и эффективности в условиях реальной практики в 1-й линии лечения как у наивных пациентов, что подтверждает результаты ранее проведенных исследований; так и у ранее леченных пациентов с непереносимостью предшествующих режимов 1-й линии лечения.

**Окончание встречи.**