

## Протокол конференц-звонка «Евразийского сообщества за доступ к лечению» с организацией «TB Alliance»

3 октября 2019 года, Ереван, Армения

### Представители организации:

- Stephanie S. Seidel, старший менеджер по работе с сообществом и ключевыми вовлеченными сторонами
- Sarah Cook-Scalise, старший программный специалист по вопросам доступа

### Представитель компании Mylan:

- Abhishek Datta, департамент по развитию бизнеса, Mylan Laboratories Limited, Hyderabad, India

### Участники встречи:

	Фамилия и имя	Организация	Страна
1	Игорь Кильчевский	Лига ЛЖВ Республики Молдова	Молдова
2	Андрей Лунгу	О.А. "Позитивная Инициатива"	Молдова
3	Алекс Шнайдер	Life4me.plus	Швейцария, Россия
4	Нурали Аманжолов	Центральноазиатская Сеть ЛЖВ	Казахстан
5	Любовь Воронцова	Центральноазиатская Сеть ЛЖВ	Казахстан
6	Елена Растокина	ОФ «Answer»	Казахстан
7	Сергей Бирюков	ОФ «AGER'S»	Казахстан
8	Татьяна Хан	ITPCru	Россия
9	Денис Годлевский	ITPCru	Россия
10	Наталья Егорова	ITPCru	Россия
11	Мария Шибаета	ITPCru	Россия
12	Меруерт Бектемисова	Ассоциация «Партнерская сеть»	Кыргызстан
13	Айбар Султангазиев	Ассоциация «Партнерская сеть»	Кыргызстан
14	Сергей Учаев	ISHONCH VA HAYET	Узбекистан
15	Анатолий Лешенок	РОО "Люди ПЛЮС"	Беларусь
16	Ирина Статкевич	БОО "Позитивное движение"	Беларусь
17	Марина Чохели	TB People/OSF Georgia	Грузия
18	Зоя Замиховская	100% LIFE	Украина
19	Евгения Конончук	100% LIFE	Украина
20	Надежда Савченко	100% LIFE	Украина
21	Ольга Клименко	TB People Украина	Украина
22	Никита Трофименко	100% LIFE	Украина
23	Анастасия Гоменюк	100% LIFE	Украина
24	Анастасия Рупчева	100% LIFE	Украина
25	Марина Копыленко	100% LIFE	Украина
26	Анаит Арутюнян	Армянская Сеть позитивных людей	Армения
27	Александра Колотуха	100% LIFE	Украина
28	Морган Ахмар	ITPC Global	Марокко

Фасилитатор: Сергей Головин

Начало встречи. Представление участников. Минута молчания в память о людях, которые умерли, не дождавшись лечения.

### **Начало презентации**

Меня зовут Стефани Сейдел, я представляю организацию «TB-Alliance» (далее – ТВА). Моя коллега, Сара Кук-Скализ будет также присутствовать на этом звонке. Я представлю сегодня информацию о работе ТВА, о клинических исследованиях и препаратах, в которые мы инвестируем. Как вы знаете, недавно был одобрен препарат претоманид, поэтому я также расскажу о программах по улучшению доступа к схеме BPaL (бедаквилин + претоманид + линезолид).

ТВА – это неприбыльная организация, основанная в 2000 году, для разработки и вывода на рынок новых, более эффективных препаратов для лечения туберкулеза (ТБ) с менее длительной продолжительностью курса лечения. Мы партнерство, которое занимается разработкой препаратов, мы находимся в Нью-Йорке и Южной Африке. Мы работаем в тесном партнерстве с фармацевтическими компаниями, исследовательскими институтами и активистами по всему миру.

Мы разрабатываем новые схемы лечения как лекарственно-чувствительного ТБ, так и ТБ с лекарственной устойчивостью, и наша миссия состоит в том, чтобы препараты, которые мы разрабатываем, были в наличии на рынке и были доступными по цене. Наш мандат – это три А: Adopted (препараты должны быть зарегистрированы и включены в программы лечения), Available (доступность на рынке) и Affordable (доступность по цене).

Наша стратегия по разработке препаратов – лечение новыми, более эффективными препаратами, упрощение схем и сокращение длительности курса лечения. Текущее лечение ТБ занимает 6-30 месяцев, курс лечения новыми препаратами – до 3-6 месяцев, а главная цель – чтобы туберкулез лечился как любая стандартная бактериальная инфекция (7-10 дней).

Наше видение: мы разрабатываем полностью пероральные, эффективные схемы лечения с длительностью лечения от 3 до 6 месяцев, они должны быть доступными, интегрированными в политики по лечению и доступны физически, чтобы миллионы людей, живущих с ТБ, были спасены. Это возможно только при тесном партнерстве с другими заинтересованными сторонами, и у нас есть партнеры по всему миру – организации по проведению клинических исследований, организации на базе сообществ, доноры и ассоциации партнеров.

Как вы уже знаете, ТВА получил одобрение FDA на претоманид в составе комбинированной схемы, в которую также входит линезолид и бедаквилин. Претоманид был разработан ТВА, и он исследовался в группе пациентов с ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). Базой для регистрационного досье послужило исследование Nix-TB. Результаты этого исследования продемонстрировали успех у 95 из первых 107 пациентов через 6 месяцев лечения схемой бедаквилин + претоманид + линезолид (BPaL). Участники данного исследования наблюдались в течение 24 месяцев после окончания курса лечения для мониторинга долгосрочной безопасности препарата или рецидива, об этом я расскажу чуть позже.

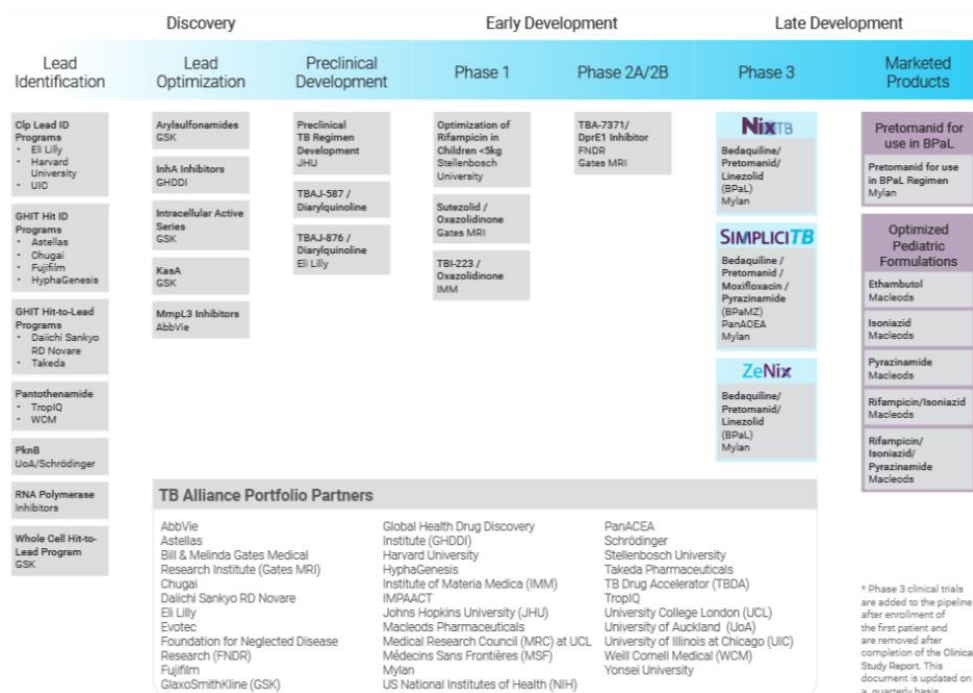
Стоит отметить, что претоманид был одобрен по процедуре LPAD (ускоренная процедура по регистрации антибактериальных и противогрибковых препаратов для ограниченных групп населения, для которых на момент начала клинического исследования эффективность доступных опций лечения была примерно 20%, так называемая «добедаквилиновая эра»).

Немного информации о претоманиде. Это третий препарат для лечения туберкулеза, получивший регистрацию FDA за последние 40 лет. Он принадлежит химическому классу,

известному как нитроимидазооксазины. Механизм действия препарата описан на сайте TBA: [www.tballiance.org/pretomanid](http://www.tballiance.org/pretomanid).

Как вы знаете, мы заключили глобальное коммерческое соглашение с компанией Mylan по претоманиду, а также комбинациям BPaL и BPaMZ (бедаквилин + претоманид + моксифлоксацин + пиразинамид).

Сейчас я расскажу о нашей научно-исследовательской программе. На слайде представлена линейка препаратов TBA в разработке.



Здесь представлены также препараты, которые находятся на самых ранних стадиях разработки (слева). Я представлю сегодня информацию о трех программах клинических исследований: NixTB, SimpliciTB и ZeNix.

### NixTB и схема BPaL:

При лечении ШЛУ-ТБ возникает целый ряд проблем: высокая лекарственная нагрузка и длительность лечения составляет более 18 месяцев. Протоколы лечения как ШЛУ-ТБ, так и МЛУ-ТБ меняются, и за последние несколько лет с появлением новых препаратов показатели улучшаются даже для этих сложных пациентов. Я сейчас дам информацию о схеме BPaL, применяемой в течение 6 месяцев. Эта схема, состоящая из трех препаратов, используется для лечения легочного ШЛУ-ТБ или пациентов МЛУ-ТБ с лекарственной непереносимостью или отсутствием ответа на лечение. Все пациенты получали 200 мг претоманида один раз в день, по бедаквилину – сначала была усиленная доза бедаквилина в течение 2 недель, а потом – 200 мг три раза в неделю, начальная доза линезолида была 1200 мг в день с возможностью снижения до 600 мг. Исследование проводилось на 3 сайтах в Южной Африке. Изначально мы задумывали это лечение как исследование для пациентов, у которых не было других опций лечения, это была схема спасения. Мы планировали включить в это исследование до 200 пациентов. После завершения шестимесячного курса лечения пациентов наблюдали еще в течение 2 лет. Набор пациентов был закончен в ноябре 2017 года. Конечная точка исследования была через 6 месяцев после завершения курса лечения и определялась как излечение туберкулеза и отрицательный результат пробы с мокротой. При необходимости курс лечения мог быть продлен до 9 месяцев. По статусу этого исследования – последние результаты будут

опубликованы в ближайшее время, я поделюсь теми результатами, которые доступны на данный момент. 109 пациентов (все участники) завершили курс лечения. У нас есть первичные результаты анализа данных по методологии «intention-to-treat» для первых 75 участников, они были представлены на конференции Union в прошлом году. Результаты – 89% из этих 75 пациентов имели положительный результат (излечение, определяемое как отрицательный результат пробы с мокротой после 6 месяцев лечения и 6 месяцев последующего наблюдения). На момент начала исследования по оценкам ВОЗ средний показатель излечения при ШЛУ-ТБ составлял 34%, за последние годы этот показатель был улучшен.

На слайде данные по 107 пациентам: 89% (95 человек) излечились. Как вы видите, показатели излечения остались такими же, как и для первых 75 пациентов. Это относилось и к подгруппе пациентов со ШЛУ-ТБ, и к подгруппе пациентов с МЛУ-ТБ, которые не переносили или не отвечали на лечение МЛУ-ТБ. Здесь есть сводные данные по тем 12 пациентам, чье лечение окончилось неудачей. Если есть вопросы по этим случаям, я могу предоставить более детальную информацию. Было два рецидива уже после завершения лечения. Один пациент умер на 486 день исследования. Мы собираем данные по поводу того, был ли это рецидив или повторное инфицирование.

Известно, что в исследовании NixTB были проблемы, связанные с высокой токсичностью препарата, в первую очередь, линезолида. В этой связи было проведено дополнительное исследование, целью которого было установить оптимальную дозировку линезолида. Диапазон дозировок был от 300 мг до 1200 мг, исследовалась эффективность различных дозировок препарата. На слайде показаны различные дозировки линезолида (300 мг один раз в день, 300 мг два раза в день, 600 мг один раз в день, 600 мг два раза в день, 1200 мг один раз в день). Результаты этого исследования сформировали основу для исследования ZeNix-TB в отношении дозировок линезолида.

На следующем слайде показано [исследование ZeNix](#). В нем исследовалась та же схема, как и в исследовании Nix-TB (бедаквилин, претоманид и линезолид), однако участники были разделены на две группы, получающие сниженные дозировки линезолида, и более сокращенный курс лечения линезолидом. В этом исследовании мы пытаемся понять, насколько мы можем снизить дозировку линезолида, а также сократить курс лечения. В рамках этого исследования мы также смотрим на возможность оптимизации дозировки бедаквилина. На данный момент набор пациентов в это исследование проводится в Грузии, Южной Африке, России и Молдове.

В это исследование будут включены те же категории пациентов (ШЛУ-ТБ или МЛУ-ТБ с непереносимостью или отсутствием ответа на лечение), а также пациенты с пре-ШЛУ ТБ для лечения схемой BPaL. В этом исследовании будет 4 группы, и как было сказано ранее, мы стремимся упростить схему и не используем усиленную стартовую дозировку бедаквилина, а используем стандартную дозировку в 200 мг на протяжении всего исследования.

В первых двух группах мы используем ту же дозировку линезолида, которая была в первом исследовании (1200 мг один раз в день), в течение 6 месяцев и 2 месяцев. В двух других группах будет исследоваться схема 600 мг линезолида в день в течение 6 месяцев и 2 месяцев. Дозировка бедаквилина – 200 мг в течение 8 недель, потом – 100 мг в течение 18 недель. Мы надеемся, что эффективность будет сопоставимой с результатами исследования NixTB, но токсичность схемы будет уменьшена в связи с тем, что мы снижаем дозировку линезолида.

На данном этапе у нас набрано 139 пациентов. У нас один сайт в Грузии, один в Молдове и по четыре сайта в России и Южной Африке.

**Вопрос:** Планируется ли расширение списка стран?

**Ответ:** На данный момент мы планируем использовать те сайты, которые уже включены, и набрать 200 пациентов.

**Вопрос:** Соответствуют ли исследования в указанных странах стандартам надлежащей клинической практики или протоколам ВОЗ и другими регуляторными органами?

**Ответ:** Да, исследования проводятся в рамках требований надлежащей клинической практики и надлежащей лабораторной практики.

**Вопрос:** Вы не упомянули, что в данных исследованиях были какие-либо контрольные группы. Были ли какие-то группы сравнения?

**Ответ:** В исследовании ZeNix мы сравниваем результаты с группой из NixTV из предыдущего исследования. По сути, первая группа (1200 мг линезолида в течение 6 месяцев), это и есть группа сравнения, которая была в NixTV. В NixTV не было группы сравнения – с текущим стандартом лечения – так как на момент начала этого исследования мы считали, что по этическим соображениям нельзя давать пациентам схему для лечения ШЛУ-ТБ с такими низкими показателями излечения, которая была доступна на тот момент. Такой подход был одобрен регуляторными органами и многими экспертами. Сравнивая те данные, которые у нас есть по исследованию NixTV, с текущими схемами лечения ШЛУ-ТБ мы видим, что показатели излечения существенно выше по сравнению с другими схемами, доступными на данный момент.

**Вопрос:** Есть данные о том, что схема плохо переносится людьми с ко-инфекциями ВИЧ и гепатит. Можете ли вы предоставить больше информации, в чем это проявлялось, какие побочные эффекты и когда можно ожидать улучшения?

**Ответ:** Если вы имеете в виду ко-инфекцию с ВИЧ, то в рамках этих исследований цель была набрать 50% пациентов с ко-инфекцией с ВИЧ. В рамках NixTV показатели излечения у пациентов с ВИЧ были такими же, как и у пациентов без ВИЧ-инфекции. Наша общая стратегия по улучшению переносимости схемы – снижение дозировки линезолида для всех категорий пациентов, не только для пациентов с ко-инфекцией. Я не могу полностью согласиться, что переносимость у пациентов с ко-инфекцией была значительно хуже. Насколько нам известно, схема VPaL может применяться с долутегавиром, и на данный момент нет известных взаимодействий с АРВ-препаратами. Единственное переключение со схемы на схему было связано с бедаквилином, потому что его нельзя сочетать с эфавирензом.

**Вопрос:** Будет ли у вас детальная информация, какие схемы АРВ-терапии принимали пациенты в исследовании, будет ли эта информация включена в итоговый отчет? Второй вопрос – были ли включены пациенты с гепатитом С и получали ли они противовирусные препараты и были ли межлекарственные взаимодействия с препаратами для лечения гепатита С?

**Ответ:** По первой части вопроса – да, такая информация есть, она будет доступна публично. По поводу гепатита С – на данный момент у меня нет этой информации, но мы можем переслать ее позже, включая критерии включения пациентов с ВГС. По поводу включения пациентов в гепатитом С – я думаю, что это будет зависеть не так от наличия или отсутствия гепатита С, а от степени поражения печени.

**Информация, добавленная представителями компании в протокол после встречи:** Мы не проводили тестирование на антитела к гепатиту во время скрининга, поэтому у нас нет данных, сколько пациентов с хроническим гепатитом С у нас было во время исследования, однако на основании того, что нам известно о межлекарственном взаимодействии, мы не видим никаких проблем с лечением гепатита С во время прохождения данного курса лечения. Мы регулярно

это отслеживаем при проведении дальнейшего скрининга, в том числе, и для исследования SimpliсiTB.

Еще одно исследование – **исследование SimpliсiTB** – как для лекарственно-чувствительного, так и для лекарственно-устойчивого туберкулеза. Это полностью пероральная схема, которая включает в себя бедаквилин, претоманид, моксифлоксацин и пипразинамид (ВРамZ). По лекарственно-чувствительному туберкулезу мы оцениваем эффективность схемы лечения в течение 4 месяцев по сравнению с 6-ти месячной схемой лечения текущим стандартом лечения (изониазид, рифампицин, пипразинамид и этамбутол (HRZE)). Также мы оцениваем безопасность, переносимость и эффективность 6-ти месячного курса лечения схемой ВРамZ у пациентов с лекарственно-устойчивым ТБ. Это исследование проводится на 27 сайтах в 8 странах на 4 континентах (Бразилия, Грузия, Россия, Южная Африка, Уганда и Танзания, а также Азия).

**Дизайн исследования:** Это частично ослепленное исследование, пациенты рандомизированы в две группы. Сравниваются две группы с лекарственно-чувствительным туберкулезом, одна получает схему ВРамZ в течение 4 месяцев, вторая – стандарт лечения, схему HRZE в течение 6 месяцев. Группа с лекарственно-устойчивым ТБ получает одну схему (ВРамZ) в течение 6 месяцев.

У нас уже было исследование NC-005, это исследование второй фазы, в котором оценивалась эффективность этой схемы в указанных группах пациентов в течение 8 недель. В этом исследовании мы оценивали разные способы комбинирования бедаквилина и претоманида, данные по нему опубликованы. В рамках этого исследования мы увидели статистически значимую разницу при использовании этой схемы у пациентов с лекарственно-устойчивым ТБ (96%), это значительно выше, чем при лечении текущим стандартом. Эти данные были приняты и будут обязательно опубликованы. Мы провели промежуточный анализ в группах лекарственно-устойчивого ТБ в исследовании SimpliсiTB, и ожидаем, что набор пациентов в это исследование закончится до конца этого года.

### Вопросы доступа к препарату

Мы работаем с разными заинтересованными сторонами, отвечающими за политику и включение новых препаратов в рекомендации по лечению, как на международном, так и на национальном уровне. Мы проводим исследования, которые призваны показать добавочную ценность новых препаратов, а также их эффективность с точки зрения затрат. Мы также сотрудничаем с поставщиками, например, компанией Mylan, чтобы препарат был доступен для пациентов, чтобы были поставки.

Шаги, которые предпринимает организация, чтобы препарат попал к пациентам:

- Включение в протоколы лечения ВОЗ.
- Включение в национальные протоколы лечения, особенно в странах с высоким бременем заболевания.
- Mylan работает над тем, чтобы эта схема была включена в каталог GDF.
- В странах, где это возможно, Mylan работает над тем, чтобы зарегистрировать препарат либо получить специальное разрешение для ввоза препарата, в том числе, и используя механизмы GDF.
- Мы понимаем, что препарат должен быть доступен по цене, и в партнерстве с Mylan мы провели переговоры с большим количеством заинтересованных сторон, чтобы выработать максимально приемлемую ценовую политику.



- Вопросы финансирования крайне важны для того, чтобы препарат мог использоваться и закупаться.
- Мы сотрудничаем с большим количеством доноров, чтобы решить вопрос финансирования, так или иначе. В том числе, мы работаем с агентством по развитию в Южной Корее (Korean Development Agency). Есть еще организация TB Reach. Также мы общаемся с большим количеством организаций, включая пациентские организации.

Я хотела бы отдельно показать зоны ответственности ТВА и компании Mylan.

ТВА отвечает за генерирование и подачу в ВОЗ клинических и неклинических данных по препарату и вовлечение таких заинтересованных сторон как ВОЗ, Stop TB, Глобальный Фонд, USAID. Также ТВА отвечает за адвокацию на уровне стран, в том числе, направленную на те организации, которые первыми будут применять препарат, и фокусируемся мы, в первую очередь, на странах с высокой пораженностью ТБ. Мы также сотрудничали в странах региона, чтобы разработать планы внедрения перехода на этот препарат. Мы пытаемся играть роль «независимого брокера», имеется в виду то, чтобы благодаря нашей работе формировался рынок схем для лечения ТБ.

Зоны ответственности компании Mylan: компания отвечает за преквалификацию ВОЗ и подачу регистрационных досье за исключением FDA и EMA, за это отвечает TB Alliance. Mylan будет работать по генерированию спроса и адвокации на уровне стран, а также отвечать за программу доступа к препарату до регистрации. Также компания отвечает за все тендеры и ценовые переговоры, производство и дистрибьюцию претоманида.

Следующий слайд касается обновлений рекомендаций ВОЗ. Мы ожидаем, что пересмотренные протоколы будут опубликованы в первом квартале 2020 года, февраль-март. В ближайшее время мы подадим в экспертную группу наше досье, включающее анализ эффективности с точки зрения затрат и ценовой доступности. Все клинические данные уже поданы. ВОЗ при оценке будет смотреть на все данные, когда-либо доступные. Мы ожидаем, что встреча экспертной группы по оценке данных ожидается в ноябре.

**Вопрос:** Разработка препарата шла на различные гуманитарные средства, но лицензия на производство была выдана только одной компании. Почему была выдана эксклюзивная лицензия?

**Ответ:** В большинстве стран лицензия Mylan не является эксклюзивной. Эксклюзивность лицензии первично распространяется только на США и ЕС. Мы также выдаем лицензию на дистрибьюцию, которая покрывает большинство стран. Как Mylan, так и мы, считаем, что доступ к генерикам очень важен для доступа и снижения цен. Mylan будет первым поставщиком, но мы ожидаем, что будет еще 2-3 поставщика глобально, и, возможно, будут еще поставщики на региональном уровне.

**Вопрос:** Вопрос не так про поставщиков, как про производителей данного препарата.

**Ответ:** Это касается и производителей, и поставщиков препарата.

**Вопрос:** ТВА говорил о сотрудничестве с пациентскими группами и активистами. Фактически большинство активистов, работающих в сфере ТБ, не вовлечено в коммуникацию с ТВА. Вопрос в том, как происходит это сотрудничество на практике?

**Ответ:** Вы правы, изначально ТВА вовлекал сообщество в процесс клинических исследований там, где они проводились. На глобальном уровне мы общались с отдельными ТБ-активистами, в основном из TBСAB, который координируется Treatment Action Group. На самом деле мы очень

заинтересованы в расширении такого сотрудничества, и мы очень хотим работать с большим количеством активистов в тех странах, где мы хотим внедрять схему BPaL. Мы сейчас ищем партнеров в странах, которые могут составить часть консультативных групп в странах, в которых будет запускаться схема BPaL. Мы также будем вести широкий диалог с разными заинтересованными сторонами, в том числе, с привлечением наших партнеров, компании Mylan и, возможно, Janssen. Мы благодарны за возможность принять участие в этой встрече, и мы надеемся, что это взаимодействие на региональном уровне будет продолжаться. В Украине недавно был одобрен проект TB Reach, информация об этом есть на нашем веб-сайте, мы будем там работать с датским фондом по туберкулезу и PATH. Более детальную информацию мы сможем переслать позднее.

**Вопрос:** Вы сказали, что будут и другие компании, у которых будут права на претоманид. Подскажите, в какие сроки это может случиться в нашем регионе? Мы обеспокоены, что права будут принадлежать монополисту, и мы в регионе останемся без препарата.

**Ответ:** Это хороший вопрос. Сейчас мы находимся на финальной стадии переговоров с одной компанией, которые вот-вот завершатся.

**Вопрос:** Наш регион – один из самых пораженных туберкулезом. Новые медикаменты и схемы очень важны с точки зрения того, что это меньшее количество таблеток и более короткие курсы лечения, но для того, чтобы в будущем не сталкиваться с вопросом о приверженности лечению, важно иметь полную информацию о препарате, о качестве, побочных эффектах, рисках и правильно подавать эту информацию пациентам, чтобы не было мифов и сопротивления пациентов лечению. Это просьба о получении и распространении детальной информации о препарате и данной схеме лечения.

**Ответ:** Мы полностью с вами согласны. Мы как раз сейчас занимаемся разработкой тренинговых материалов по использованию этой схемы, которые будут в ближайшее время финализированы и доступны для врачей и медицинского персонала.

**Комментарий:** Очень важно, чтобы эти материалы содержали также информацию о межлекарственном взаимодействии с АРВ-препаратами, препаратами для лечения гепатита С и опиоидно-заместительной терапии и пр.

**Ответ:** Да, конечно, эта информация будет включена.

**Комментарий представителя компании Mylan:** Как мы уже сказали, стоимость курса лечения претоманидом будет стоить примерно 400 долларов.

**Комментарий, добавленный после встречи:** 28 октября 2019 года GDP объявили, что стоимость 6 месячного курса лечения претоманидом в составе схемы BPaL будет составлять 364 доллара США.

Завершение встречи.