

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

22 октября 2020 года, Казань

Представители компании АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»:

- Бардин-Денисов Илья, директор департамента специализированного портфеля препаратов
- Басова Анна, медицинский менеджер, ВИЧ-инфекция
- Зайцева Елена, менеджер по здравоохранению и взаимодействию с пациентскими организациями
- Кузнецов Сергей, региональный научный медицинский советник
- Сайткулов Камиль, руководитель департамента коммуникаций и связей с государственными органами.

Участники встречи:

№	Фамилия и имя	Организация	Город
1.	Баранов Николай	Ассоциация «Антинаркотические программы»	Пермь
2.	Вергус Григорий	«Коалиция по готовности к лечению»	Санкт-Петербург
3.	Верещагина Юлия	Движение «Пациентский контроль»	Санкт-Петербург
4.	Годлевский Денис	РОО «СПИД, статистика, здоровье»	Санкт-Петербург
5.	Головин Сергей	«Коалиция по готовности к лечению»	Санкт-Петербург
6.	Горбатова Екатерина	Пациентское сообщество ЛЖВ «Остров» г.	Новосибирск
7.	Евсеева Вера	РОФ ПРКН СО «Новая Жизнь»	Екатеринбург
8.	Журавлева Ксения	Пациентское сообщество ЛЖВ г. Владивосток	Владивосток
9.	Зарипов Альберт	РОО «Профилактика и инициатива» РТ	Казань
10.	Карсаков Дмитрий	ВРОО «ЕДИНСТВО»	Волгоград
11.	Круглова Анна	АНО «Центр содействия профилактике»	Воронеж
12.	Ладонкин Александр	КРОО «Статус плюс»	Калининград
13.	Лисенков Дмитрий	Благотворительный фонд «Вектор жизни»	Самара
14.	Малышев Максим	Фонд содействия защите здоровья и	Москва
15.	Михайлов Алексей	«Коалиция по готовности к лечению»	Санкт-Петербург
16.	Михалик Юлия	АНО «Пациенты Крыма»	Симферополь
17.	Муравьев Роман	Благотворительный фонд поддержки «ТАС»	Иркутск
18.	Новгородов Максим	АНО «Центр системных решений «Шаг»	Набережные
19.	Нуриахметова Жанна	РОО «Профилактика и инициатива» РТ	Казань
20.	Петров Дмитрий	РОО «Профилактика и инициатива» РТ	Казань
21.	Подопрелов Денис	Региональная общественная организация	Альметьевск
22.	Унгуриян Николай	Общественное объединение «Центр.Плюс»	Омск
23.	Устюжанина Наталья	АНО «РЦСППХ Натальи Устюжаниной»	Тюмень
24.	Чугров Владимир	ООО «ЭЙЧ-КЛИНИК»	Москва
25.	Чукавина Марина	РОФ ПРКН СО «Новая Жизнь»	Екатеринбург
26.	Шибеева Мария	«Коалиция по готовности к лечению»	Санкт-Петербург
27.	Шмелев Максим	МОО «Мельница»	Курск
28.	Яковлева Юлия	БФ «Источник надежды»	Челябинск

Фасилитатор встречи: Головин Сергей

Начало встречи. Представление участников.

Добрый день, коллеги. Представляю вам нашу группу. С нами представители медицинского отдела, специализирующиеся на лечении ВИЧ-инфекции – это Анна Басова и Сергей Кузнецов. Камиль Сайткулов, директор GSK России по коммуникациям и связям с государственными органами. Илья Бардин-Денисов, руководитель департамента специализированного портфеля препаратов. Меня зовут Елена Зайцева, я работаю в команде Камилля, занимаюсь общими вопросами здравоохранения и взаимодействия с пациентскими организациями.

Перейдем к списку вопросов.

Вопрос 1. Долутегравир. Дефект нервной трубки у женщин в первый триместр беременности. Новые клинические данные и разъяснение по данным последних исследований.

Ответ: Многие из вас, наверняка, уже слышали последние данные из исследования в Ботсване - это широко освещалось на специализированных ресурсах. Данное исследование проводится с 2014 года. Свежие данные по нему были представлены на конференции AIDS-2020, проходившей в виртуальном формате. На данный момент уже имеются данные по более чем 3500 исходов родов у женщин, которые получали долутегравирсодержащий режим терапии. На сегодняшний день по данным исследования зафиксировано восемь случаев дефектов нервной трубки, распространенность составляет 0,19%. Исходная цифра была 0,9%, и, как вы видите, она снизилась практически в 5 раз. К маю 2018 года было зафиксировано четыре случая дефектов нервной трубки из 426 исходов беременности. С того момента было зафиксировано только четыре новых случая, при этом выборка существенно увеличилась. На сегодняшний день основной вывод, которые делают исследователи, курирующие исследование Тсерато, таков, что разница между теми женщинами, которые получали долутегравир во время зачатия, не является статистически значимой по сравнению с теми женщинами, которые получали не долутегравирсодержащие режимы. Таким образом, существенного риска нет. И мы надеемся, что данная информация найдет своё отражение при обновлении международных рекомендаций.

Вопрос: С чем исследователи связывают возникновение упомянутых восьми случаев дефектов нервной трубки? И задавался ли такой вопрос в исследовании?

Ответ: Конечно, каждый случай исследовался конкретно, пристально изучался. У исследователей есть подробное описание всех этих восьми случаев. Происходил поиск всех возможных факторов, которые влияли на появление дефекта нервной трубки. Среди них были такие банальные, как прием фолиевой кислоты, который в данном континенте и конкретно в Республике Ботсвана не является обязательной рекомендацией как для беременных женщин, так и женщин, планирующих беременность. Каких-то конкретных причинно-следственных выводов не сделано. Были зафиксированы только эти восемь случаев, и чего-то другого обнаружено не было.

Вопрос: Помимо констатации факта, хотелось бы, если это возможно, услышать и ваши рекомендации. Нам известно, что долутегравир является ингибитором рецепторов фолиевой кислоты в организме. Было бы интересно услышать какие-либо рекомендации для беременных женщин по увеличению дозировки фолиевой кислоты во избежание дефекта нервной трубки.

Ответ: Все рекомендации, которые даны по применению долутегравира во время беременности, отражены в инструкции по применению. Повторюсь, что информация по новым данным также будет включена в обновленную инструкцию. Когда в 2018 году появилось первое сообщение по Ботсване, вопрос по поводу фолиевой кислоты активно изучался, и было показано, что прием долутегравира не влияет на концентрацию фолиевой кислоты, то есть не ведет к снижению ее уровня, что могло бы привести к более высокому риску развития дефектов

нервной трубки. Межлекарственных взаимодействий между долутегавиром и фолиевой кислотой, которую принимает женщина, не обнаружено. Мы можем вернуться к этому вопросу по мере обновления инструкции.

Вопрос 2. Нежелательные явления (НЯ) со стороны центральной нервной системы (ЦНС) при приеме долутегавира. Новые клинические данные и разъяснение по данным последних исследований.

Этот вопрос поднимался не раз, в том числе, на международных конференциях. Связано это с тем, что в пострегистрационных исследованиях со стороны ЦНС при приеме долутегавира была несколько более высокая частота НЯ по сравнению с регистрационными исследованиями. Но если посмотреть на полученные данные, то частота этих НЯ в целом не превышала 5-7%. Да, были единичные исследования, где частота составляла порядка 15%, но следует с осторожностью относиться к интерпретации этих данных. Хочу обратить ваше внимание на то, что НЯ, которые возникают при приеме долутегавира, чаще имеют первую или вторую степень тяжести и связаны, прежде всего, не с психическими НЯ, а именно с воздействием на ЦНС. Это такие НЯ как головная боль и бессонница. Мы достаточно много обсуждаем эту тему со специалистами, потому что вопросов возникает много. Зачастую эти НЯ, как показывают данные международных исследований, не требуют какой-либо коррекции и с течением времени минимизируются или проходят, как, например, в двухлетнем исследовании K. Lеріk. Таким образом на сегодняшний день мы имеем следующие данные: при приеме долутегавира возможно развитие НЯ, связанных с воздействием на ЦНС, чаще всего это головная боль и бессонница, частота возникновения в реальной практике несколько превышает процент, показанный в регистрационных исследованиях, но в среднем составляет 5-7%, вопрос коррекции решается индивидуально, в зависимости от выраженности этих НЯ.

Вопрос: Проводились ли какие-то дополнительные исследования среди разных целевых аудиторий? Нам интересно, что частота НЯ, связанных с воздействием долутегавира на ЦНС, гораздо выше у людей, имеющих в анамнезе заболевания ЦНС, психические заболевания, а также опыт приема психоактивных веществ (ПАВ). Есть ли у вас какие-либо рекомендации именно для этих групп пациентов?

Ответ: Хочу привести результаты крупного когортного исследования «OPERA», в котором принимали участие более 11000 пациентов, у которых в анамнезе были психические заболевания. При этом сравнивалось достаточно много препаратов, в том числе ингибиторы интегразы ВИЧ – долутегавир, ралтегавир, элвитегавир. И на долутегавире на протяжении периода наблюдения не было показано превышение частоты вновь возникших НЯ, несмотря на то что исходно практически 40% пациентов имели в анамнезе психические нарушения. По поводу различных целевых групп, исходя из данных исследований, нет каких-то четких рекомендаций, говорящих о том, что одной целевой группе можно принимать долутегавир, а другой группе его принимать не рекомендуется. Всё решается индивидуально, исходя из статуса пациента, мнения врача, анамнеза пациента и его желания принимать АРВ-препараты.

Вопрос: Возвращаясь к вопросу целевых групп. В клинической практике было замечено, что люди, имеющие опыт приема ПАВ, при приеме долутегавира получали такие НЯ, как депрессивное расстройство, которое перерастало впоследствии в тяжелую депрессию. Люди получали долутегавир в течение полутора лет, и с течением времени их состояние только ухудшалось. Также было замечено, что не все антидепрессанты совместимы с долутегавиром, при этом в инструкции не указано, какая может быть перекрестная реакция при их совместном приеме. Какая может быть рекомендация для этой группы пациентов? Может быть этим пациентам долутегавир менее рекомендован?

Ответ: Согласно инструкции по медицинскому применению, пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания и отклонения не противопоказано назначение долутегравира. При этом не стоит забывать, что помимо АРВ-терапии, в частности долутегравира, многие факторы приводят к развитию депрессии. Поэтому для каждого пациента следует взвешивать и оценивать каждый фактор риска, который может привести к усугублению его состояния, и уже на основании этого принимать решение. Что касается инструкции к долутегравиру, то там не обозначено, что данным пациентам следует назначать препарат с осторожностью.

Вопрос: Занимаетесь ли вы обобщением неких наработок по рекомендациям в части менеджмента нежелательных явлений и НЯ по ЦНС на основании клинической практики применения долутегравира? Можете ли вы сказать, что было бы полезно делать для менеджмента НЯ?

Ответ: Действительно, в каждом исследовании, которое спонсируется компанией по долутегравиру, проводится анализ НЯ со стороны ЦНС. Кроме того, как мы уже говорили, есть достаточно крупные когортные независимые исследования по оценке НЯ со стороны ЦНС. Необходимо индивидуально подходить к каждому случаю, к каждому пациенту. Я подчеркну, что даже в пострегистрационных исследованиях эти НЯ возникали не так часто. Это было значительно реже, чем в сравнении, например, с эфавирензом. На сегодняшний день четких рекомендации по какой-либо медикаментозной коррекции нет, потому что к каждому случаю нужно подходить с учетом всех факторов, которые могли привести к тем или иным НЯ со стороны ЦНС. На самом деле мы внимательно относимся ко всей поступающей информации по коррекции данных НЯ. По итогам итальянского исследования было показано, что пациенты, которые принимают долутегравиру в утренние часы, реже сообщают о бессоннице, по сравнению с тем, если бы они принимали препарат в вечернее время. Данное исследование демонстрирует некую коррекцию в отношении бессонницы, возникающей у пациентов, принимающих долутегравиру.

Вопрос: Это очень важное замечание. Скажите, будут ли внесены эти дополнения в инструкцию по применению? Так как среди ВИЧ-положительных людей не мало тех, кто имеет в анамнезе психические заболевания и/или опыт приема ПАВ, с нашей точки зрения, было бы правильно перед назначением долутегравира включить обязательное посещение психиатра. Мы, общаясь с пациентами в регионах, видим, что далеко не все врачи знают, как правильно назначать АРВ-препараты, какие нюансы нужно учесть, к какому специалисту направить перед назначением лечения. И не менее важно добавить в инструкцию в раздел «Способ применения» рекомендацию о приеме долутегравира в первой половине дня.

Ответ: На сегодняшний день в инструкции этой информации нет. Чтобы добавить информацию в инструкцию, необходим достаточно большой объем данных, который демонстрирует то или иное изменение, преимущества или НЯ. Этот вопрос будет решаться по мере накопления опыта по применению препарата в утренние часы. На сегодняшний день исследование (прим.: итальянское), в котором была выявлена данная корреляция по меньшей выраженности НЯ при приеме в утренние часы, единственное. На сегодняшний день внесение изменений в инструкцию с учетом данной информации не планируется. Тем не менее, эту информацию знают практики, врачи, и применяют ее.

Вопрос: На самом деле многие врачи в регионах РФ не знают эту информацию. Найдет ли озвученная вами информация отражение в новой редакции российских клинических рекомендаций по лечению ВИЧ-инфекции у взрослых? Ведется ли какое-либо взаимодействие между вашей компанией и авторами данных рекомендаций на предмет внесения в них таких важных нюансов? Если нет возможности изменить инструкцию, то можно ли полученную в ходе исследования информацию упомянуть в тексте клинических рекомендаций по лечению ВИЧ?

Ответ: Мы ведем диалог и работаем с научными ассоциациями, в том числе с теми, которые разрабатывают протоколы и рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции в России. Хочу подчеркнуть, что клинические рекомендации – это независимое мнение экспертов и ассоциаций, основанное на данных исследований, обзоров и метаанализов, и с нашей стороны есть лишь задача по предоставлению необходимых данных. Спасибо за вопрос. Мы обязательно примем его во внимание.

Вопрос 3. Значимый набор веса при применении долутегравира. Новые клинические данные и разъяснение по данным последних исследований.

Данная тема на сегодняшний день очень популярна. Ее поднимают и на российских национальных, и на международных конференциях. Действительно, в ряде исследований было продемонстрировано, что при применении ингибиторов интегразы второго поколения, которые сейчас, в соответствии с международными рекомендациями, входят в первую линию лечения ВИЧ-инфекции, наблюдается такое НЯ, как повышение веса. При этом авторы исследований обращают внимание на то, что необходимо помимо АРВ-терапии учитывать и другие факторы риска. В ряде исследований были найдены такие факторы риска, как женский пол, афроамериканское происхождение, высокий уровень вирусной нагрузки, низкий уровень CD4-лимфоцитов. Это направление изучается, и во всех исследованиях, которые спонсируются компанией по долутегравиру за последние годы, у участников оценивается вес. На сегодняшний день действительно следует принимать во внимание все факторы риска повышения веса у пациентов, помимо приема АРВ-терапии, в частности, долутегравира.

Вопрос: Насколько нам известно, проводились исследования, которые показали, что набор веса в большей степени связан с накоплением подкожного, а не абдоминального жира. А это несет существенно меньшие риски, связанные с развитием различных заболеваний.

Ответ: Совершенно верно. При повышении веса больше всего боятся, что это будет повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Как Вы правильно заметили, в исследованиях по изменению веса на фоне приема долутегравира было показано, что именно повышается вес подкожно жировой клетчатки, а пропорция его с долей висцерального жира, который является метаболически неблагоприятным, не изменяется. В одном из последних исследований, которое было озвучено в Глазго, авторы, помимо распределения жира, рассмотрели его плотность, и сделали вывод, что увеличение жировой массы на фоне применения долутегравира не является метаболически неблагоприятным.

Вопрос: Получается странная логика ответа - исследователи сообщают о том, что есть проблемы с набором веса, вы это подтверждаете, но не говорите, что с этим делать. Каковы ваши рекомендации? Можете ли вы дать более конкретные ответы?

Ответ: Да, мы констатируем факты, что на фоне применения долутегравира возможно повышение веса, и это указано в инструкции. Повторюсь, что было показано, что это не метаболически неблагоприятный жир, а значит не требуется коррекция со стороны минимизации риска ССЗ. И те рекомендации, которые есть на сегодняшний день носят общий характер, например ведение здорового образа жизни, отказ от курения, более пристальное внимание к рациону питания и контроль за увеличением объема талии и приростом массы тела. Хочу подчеркнуть, что практически во всех исследованиях мы сейчас очень внимательно относимся к этому параметру. При этом превышение веса было от 1,5 до 4 кг, и только в единичных исследованиях этот показатель был выше, но там играли роль и другие факторы риска, которые показали корреляцию, такие как женский пол и афроамериканское происхождение.

Вопрос: Как сильно выражен фактор набора веса среди женского пола?

Ответ: Среди женского пола он как раз таки показал корреляцию, то есть в отношении повышения веса женский пол выступал как фактор риска.

Вопрос: Насколько значимым был набор веса среди женского пола? Среди пациенток немало тех, кто говорит, что они хотели бы принимать долутеграви́р, но боятся набора лишнего веса.

Вопрос: Мы получаем сообщения от потребителей ПАВ о проблемах с возникновением депрессии на фоне приема долутеграви́ра. Я понимаю, что по вашему мнению этой проблемы не существует, и мы знаем, что в инструкции нет противопоказаний для данной группы пациентов, но практика использования показывает, что противопоказания всё-таки есть. Собираетесь ли вы обсуждать со своими коллегами вопрос по поводу данной когорты пациентов? Может быть вы каким-то образом исследовали этот вопрос на примере использования заместительной терапии?

Ответ: В данных случаях решение принимает врач на основании инструкции по применению и оценивая исходные данные пациента. На сегодняшний день в инструкции нет противопоказаний по весу для пациентов, получающих долутеграви́р, ни по каким-либо расстройствам со стороны ЦНС для пациентов, которые начинают получать долутеграви́р. Если эти риски действительно были бы высоки, и они были бы доказаны на большой массе исследования, но достаточной доказательной базе, то это было бы внесено в инструкцию по медицинскому применению. Но этого на сегодняшний день нет.

Вопрос: Вы не видите этих рисков, так как вы не занимаетесь изучением этих тем. Но это не означает, что их нет на самом деле.

Ответ: Я повторю, что во всех исследованиях, которые спонсирует компания по долутеграви́ру, оценивается вес и НЯ со стороны ЦНС. При накоплении базы данных все какие-либо значимые НЯ вносятся в инструкцию по медицинскому применению.

Вопрос: Есть ли какие-либо схемы АРВ-терапии, которые дополнительно усиливают эффект набора веса? Может быть в исследованиях были получены такие данные?

Ответ: Да, в ряде исследований было показано, что тенофовира алафенамид (ТАФ) способствует увеличению набора веса, и у группы пациентов, которые принимали долутеграви́р в комбинации с этим препаратом, действительно, набор веса был более значимым. Хотелось бы добавить о том, что в России идут работы в отношении изучении вопроса по набору веса и действия на ЦНС при применении долутеграви́ра. Год назад мы говорили об этом, и в этом году уже стартовало локальное клиническое исследование по изучению применения долутеграви́ра на российской популяции пациентов, в том числе среди потребителей инъекционных наркотиков, в котором как раз особое внимание будет уделяться эффектам со стороны ЦНС и фиксации информации по динамике веса.

Вопрос: Где именно проходит данное исследование?

Ответ: Исследование на сегодняшний день ведется в России в 14 клинических центрах, и в него будет набрано порядка 1000 пациентов. Набор мы планируем закончить на этой неделе. Исследование продолжится в течение трех лет. Ожидается, что в течение этого времени, на ежегодной основе, будет презентоваться свежая информация по этой когорте пациентов.

Вопрос: В это исследование включены люди, употребляющие ПАВ?

Ответ: Да, употребление ПАВ не является критерием исключения для набора в исследование.

Вопрос: Каким образом идет отбор пациентов? Как можно принять участие в нем?

Ответ: Это наблюдательное исследование, и в него включались и включаются пациенты, которые только начали получать долутегравиру, а не те, которые уже получали его. Это правильно с точки зрения дизайна исследования для оценки эффективности и безопасности.

Вопрос: Расскажите, каким образом в это исследование идет набор пациентов из группы лиц, употребляющих ПАВ? Чтобы пациент был включен в него, он должен лично заявить врачу о том, что имеет опыт употребления ПАВ?

Ответ: Употребление ПАВ не является основным критерием включения в это исследование, также как и не является критерием исключения. Опираясь на эпидемиологические данные, в том числе анамнез, которые будут известны лечащему врачу, и которые он будет фиксировать в электронной карте, мы будем оценивать, в том числе, группы пациентов, которые употребляли ПАВ и которые не употребляли ПАВ. Соответственно, данная информация будет получена от врача, который, в свою очередь, узнал ее от пациента.

Вопрос: Правильно ли я понял, что в рамках этого исследования запланирована группа людей употребляющих ПАВ?

Ответ: Да, запланирована.

Вопрос: Вернусь к вопросу набора веса. Было замечено, что в инструкции к долутегравиру указано изменение лабораторных показателей, а именно, увеличение креатинкиназы, АЛТ, АСТ и внутривенного билирубина. Также было замечено, что у пациентов, принимающих долутегравиру продолжительное время, уровень глюкозы находится или на верхней границе, или был чуть выше нормы. Мы знаем, что повышенный уровень глюкозы способствует набору веса. Влияет ли долутегравиру на этот уровень глюкозы, и можно ли корректировать это назначением каких-либо других препаратов? Да, вы сказали, что пока исследований на российской популяции нет, но возможно в мировой практике такие данные уже имеются.

Ответ: По вопросу с глюкозой нужно ориентироваться на клиническую практику врача. Никто не запрещает назначать пациенту препараты, способствующие снижению уровня глюкозы, если ее уровень выше нормы. Есть определенные рекомендации по приему препарата метформин совместно с долутегравиру, также есть и другие препараты, которые снижают уровень глюкозы.

Вопрос: Вы говорили про влияние на ЦНС, но нет ли какой-то четкости понимания, что именно способствует проявлению таких НЯ?

Ответ: На сегодняшний день механизм действия, способствующий появлению данных НЯ, не известен.

Вопрос: Вопрос по планируемому исследованию. Расскажите, какие ещё группы пациентов, помимо употребляющих ПАВ, планируются для включения в него?

Ответ: В наших силах проанализировать со всех сторон и выделить в этом исследовании все возможные группы пациентов. Поэтому мы исходно, когда планировали протокол, выделяли как классические группы по возрасту, уровню вирусной нагрузки и CD4-лимфоцитов, так и группы по приему ПАВ – синтетических, инъекционных. Пока не ясно, насколько большие группы мы сможем набрать из этой когорты пациентов, в любом случае, даже если статистически для анализа они будут не сильно значимы, информацию по ним мы покажем. Также разделение будет по сопутствующим заболеваниям, коморбидным состояниям, приему сопутствующих препаратов. Вирусных гепатитов, насколько я знаю, как отдельной подгруппы в дизайне исследования нет. Если у вас есть группы повышенного интереса и вам есть что предложить, то мы всегда готовы эти предложения рассмотреть и дополнить свой протокол исследования.

Вопрос: Да, нам интересны пациенты, у которых изначально в анамнезе имеются психические заболевания, а также интересуют расовые отличия.

Ответ: По пациентам с исходными нарушениями со стороны ЦНС вопрос может быть учтен при разбивке группы по сопутствующим заболеваниям. Я для себя зафиксировал, что эта группа является группой повышенного интереса, и мы можем выделить эту группу и проанализировать ее отдельно. По поводу расовых различий трудно пока ответить, насколько будет презентативна эта группа, и какие именно подгруппы, с точки зрения рас, имеют повышенный интерес. В России, как правило, эта информация не фиксируется.

Вопрос: Меня смутило количество пациентов в исследовании - 1000. Учитывая, что сейчас количество пациентов, принимающих долутегавир в России составляет порядка 60000, брать в исследование только 1000 – это как-то совсем немного.

Ответ: Мы не гонимся за количеством, мы ориентируемся прежде всего на качество. Объем в 1000 человек – это вполне стандартный набор для качественного клинического исследования. Чтобы была возможность проанализировать всю когорту пациентов, необходим доступ к определенным регистрам, чтобы фиксировать уже имеющуюся информацию о десятках тысяч пациентов. К сожалению, для проведения этого анализа у нас нет доступа к данному регистру. Для примера могу сказать, что недавно были представлены данные по аналогичному наблюдательному исследованию в Германии, где группа пациентов, которая анализировалась, составила порядка 300 человек.

Вопрос 4. Есть ли информация по обновлению инструкции к долутегавиру в части включения информации о двухкомпонентной терапии долутегавир и ламивудин? Для каких категорий пациентов рекомендована данная терапия?

Информация о двухкомпонентном режиме терапии долутегавир и ламивудин была внесена в инструкцию по медицинскому применению в марте 2019 года. В разделе «Особые указания» есть информация о том, что возможно применять долутегавир в комбинации с ламивудином пациентам, у которых в анамнезе не было подтвержденной или заподозренной резистентности к этим компонентам. Этот режим, согласно клиническим исследованиям, рекомендован как для пациентов, начинающих терапию, так и есть достаточно большой пул исследований в реальной клинической практике, который демонстрирует ее эффективность и безопасность у пациентов, которые переключаются на этот режим на фоне вирусологической супрессии.

Вопрос: Есть ли данные о том, через какое количество времени после начала этой двухкомпонентной схемы терапии может возникнуть резистентность? Есть ли какие-либо рекомендации, что по истечении определенного срока времени нужно переходить с битерапии на тритерапию или полностью менять все препараты?

Ответ: На сегодняшний день есть данные, полученные из исследования, которое подтверждает эффективность и безопасность двухкомпонентной схемы лечения долутегавир и ламивудин, продолжительностью 144 недели. В нем приняло участие порядка 1500 пациентов, и это было наиболее крупное, основополагающее исследование. На протяжении 144 недель только у одного пациента была выявлена резистентность к данному режиму терапии. На 96 неделе резистентности не было выявлено ни у одного пациента. В целом, если взять данные и из реальной клинической практики, то резистентность к двухкомпонентному режиму - это очень редкий случай. Поэтому каких-либо рекомендаций о том, что пациент через какой-то промежуток времени должен перейти на тройную терапию, нет.

Вопрос: Вопрос оптимизации схем лечения становится всё более важным. Скажите, планируется ли со стороны вашей компании более пристальное внимание к тем пациентам, которые сейчас принимают двухкомпонентную схему? Я это спрашиваю в связи с тем, что мы наблюдаем в

регионах РФ всё больше проблем с тестированием на вирусную нагрузку и на резистентность. Будете ли вы разрабатывать стандарт тестирования для тех пациентов, которых будут переключать на долутеграви́р и ламивудин, чтобы избежать появления резистентности?

Ответ: Мы очень внимательно относимся к вопросу резистентности на фоне применения режима долутеграви́р и ламивудин, который изучался и в клинических исследованиях, и в процессе применения режима в реальной клинической практике, также получены данные ряда исследований у пациентов, у которых исходно была мутация M184V. В основном опасения есть в отношении этой мутации, которая резко снижает чувствительность вируса ВИЧ к ламивудину. На сегодняшний день есть исследования, в которых показана эффективность двухкомпонентного режима, несмотря на наличие этой мутации. На сегодняшний день есть данные по распространённости этой мутации - она не превышает 1% в общей популяции и 10% в популяции, которая имеет резистентность к НИОТ. Каких-либо рекомендаций в отношении проведения обязательного тестирования на наличии мутаций резистентности перед назначением двухкомпонентного режима нет ни в международных, в частности, европейских, ни в российских рекомендациях. В России с 2019 года двухкомпонентный режим включен в клинические рекомендации общества инфекционистов.

Вопрос: По данной схеме есть исследование CoRIS, которое было недавно опубликовано, и к нему у меня очень противоречивое отношение, так как оно показало, что при использовании двухкомпонентной схемы у пациентов наблюдался синдром хронического воспаления. Либо это были какие-то неправильные исследования, либо они незакончены и ещё продолжаются? Можете прокомментировать этот вопрос?

Ответ: Да, такое исследование было, и оно было озвучено на международной конференции летом этого года, и потом достаточно широко обсуждалось, в том числе в СМИ. Следует обратить внимание на то, что это исследование было немногочисленное, то есть небольшое количество образцов крови пациентов оценили на наличие маркеров воспаления, кроме того, только небольшая часть из них были образцы крови пациентов, получавших долутеграви́р и ламивудин. И этих данных недостаточно, для того чтобы делать выводы, увеличивается ли риск возникновения хронического воспаления на фоне применения двухкомпонентной терапии по сравнению с трехкомпонентной терапией.

В исследованиях двухкомпонентных схем, результаты которых имеются в настоящее время, это и исследования долутеграви́ра с ламивуди́ном, и долутеграви́ра с рилпивири́ном, проводился анализ маркеров воспаления, при этом не было показано, что есть какое-либо негативное влияние на эти маркеры. Я говорю о исследовании TANGO, где было переключение на долутеграви́р с ламивуди́ном, и исследовании SWORD, где назначался долутеграви́р с рилпивири́ном.

Вопрос: Хочу подтвердить озвученную вами информацию, исходя из клинической практики. Как вы знаете, федеральный центр по борьбе со СПИД более двух лет ведет исследование, наблюдая пациентов, переключенных на терапию долутеграви́р с ламивуди́ном. Данные таковы, что большинство переключенных пациентов, которые долго не имели роста CD4-клеток, получили значительный рост как количественный, порядка 100 клеток, так и процентный. Что свидетельствует не о повышении, а скорее о снижении системного воспаления. Также исходя из клинической практики могу дополнить про использование двойной схемы и вероятность возникновения резистентности. Пациенты, у которых не наблюдается всплесков вирусной нагрузки, практически не имеют рисков получения резистентности на этой схеме. Но если у пациента бывают всплески, то к этому нужно подходить более внимательно, возможно, сделать генотипирование по ДНК.

Вопрос: Двойная схема долутегравири и ламивудина применяется достаточно давно, и показывает хорошие результаты. При этом российские врачи только переключают пациентов на эту схему, хотя всем известно, что в США, согласно протоколу, эту схему можно начинать наивным пациентам при уровне CD4-клеток выше 200 и при отсутствии гепатита В. С чем вы связываете некую ригидность наших врачей в этом отношении? Есть ли у вас какие-либо рекомендации для них?

Ответ: Мы со своей стороны предоставляем полный спектр информации по разным группам пациентов. По наивным пациентам в исследовании GEMINI мы в течение всех трех лет, по мере появления обновленных данных, делились информацией с научными ассоциациями, которые занимаются разработкой клинических рекомендаций по лечению ВИЧ. Однако в России существует некий консерватизм, в связи с чем двухкомпонентные схемы, как правило, назначаются в качестве переключения, а не в качестве старта терапии. Основное возражение, которому это способствует, связано с недостаточностью опыта по продолжительности применения этой схемы у наивных пациентов. На сегодняшний момент, когда уже есть данные трех лет применения режима с долутегравири и ламивудином, мы делаем всё необходимое со своей стороны, чтобы эти данные поспособствовали включению данного режима в первую очередь для наивных пациентов.

При этом, например, в Европе и США режим рекомендован и для старта терапии, и для переключения. Здесь наверняка имеет значение тот факт, что за рубежом опыт применения долутегравири гораздо более длительный и широкий, по сравнению с Россией. Российские пациенты получили более широкий доступ к долутегравири только после того, как он вошел в ЖНВЛП. Соответственно, опыт применения долутегравири и в трехкомпонентном режиме не такой большой в сравнении с зарубежными странами. И тут совершенно обоснован консерватизм специалистов, которые только начинают пробовать двухкомпонентный режим и назначать его пациентам для переключения.

Большое значение имеет международный опыт. В европейских рекомендациях, которые были недавно обновлены, вообще убрали ограничение по применению долутегравири с ламивудином при уровне CD4 ниже 200 клеток. Как мы видим, опыт специалистов, в том числе российских, накапливается, и назначение идет всё с большей уверенностью. Поэтому мы надеемся, что со временем этот режим войдет не только как режим для переключения, но и как режим для наивных пациентов. Что касается нас, то мы активно предоставляем всю информацию и ведем соответствующую работу со специалистами.

Вопрос: Проводит ли компания исследование по приему схемы долутегравири и ламивудина в режиме приема 4 раза в неделю? Если проводит, то каковы результаты?

Ответ: Вероятно, Ваш вопрос связан с недавно озвученными результатами французского исследования по терапии с долутегравири 4 раза в неделю, но это исследование компанией не спонсируется. На сегодняшний день компания спонсирует исследование долутегравири в стандартном режиме непрерывной терапии.

Вопрос: Я хотел прокомментировать ваше высказывание о том, что вы делитесь со специалистами информацией по битерапии. Вчера у меня был звонок с главным врачом Центра по борьбе со СПИД региона, который входит в пятерку самых пораженных ВИЧ-инфекцией, и в процессе разговора он спросил меня, что мне известно о битерапии долутегравири и ламивудина, и что я думаю по поводу этой схемы лечения. Этот пример того, что на самом деле ситуация с информированностью врачей на местах, мягко говоря, недостаточная. И что специалисты, с которыми вы работаете, судя по всему, полученную информацию не спускают до главврачей в регионах. И если уж главврачи не в курсе, то что говорить о врачах-инфекционистах. Когда мы общаемся с ними в регионах, то видим, что у некоторых врачей информация о лечении ВИЧ, к

сожалению, всё еще на уровне ставудина. Хотелось бы, чтобы информация о новых вариантах лечения распространялась более масштабно.

Ответ: Спасибо большое за эту информацию. Мы примем ее во внимание.

Вопрос: Проводится ли исследование по снижению дозировки или возможной оптимизации кратности приема долутегравира, в том числе для минимизации НЯ со стороны ЦНС? Идут ли какие-то разработки в этой области?

Ответ: Сейчас основная работа по оптимизации дозировок и кратности приема ведется в направлении инъекционных режимов терапии, которые способствуют наиболее минимальному по кратности приему препаратов. По уменьшению дозировки таблетированных форм и урежению приема двухкомпонентных схем работы не ведется.

Вопрос 5. Есть ли новые данные по клиническим исследованиям Tango и Salsa по двухкомпонентному режиму долутегравира с ламивудином в мире и России?

Действительно, на сегодняшний момент появились новые данные по исследованию TANGO, они были представлены на конференции в Глазго. Эти данные двух лет применения – 96 недель, и там сохраняется показанный ранее на 48 неделе лечения результат, а именно сопоставимая эффективность двухкомпонентного режима долутегравира с ламивудином по сравнению с продолжением трехкомпонентного режима содержащего тенофовира алафенамид. Есть небольшая тенденция более высокой эффективности для двухкомпонентного режима, но возникли сложности с оценкой результатов, так как из-за влияния коронавирусной инфекции часть данных отсутствовала, в силу того что некоторые пациенты не пришли на визит. Но основной вывод для нас в том, что данная схема на 96 неделях также эффективна и безопасна при переключении. В отношении влияний на мочевыделительную систему, которые были показаны ранее, разница также сохраняется в пользу двухкомпонентной схемы. Данное исследование в таком режиме сравнения продолжится до трех лет применения. В дальнейшем уже в открытом режиме той группе, которая получала режим с тенофовира алафенамидом, будет предложено перейти на двухкомпонентную схему лечения, и всё это наблюдение уже продолжится до четырех лет, до 192 недели. Как в исследовании GEMINI у наивных пациентов, так и в исследовании TANGO, мы планируем как можно длительное время наблюдать этих пациентов для оценки долгосрочных эффектов, в первую очередь с точки зрения эффективности.

По исследованию SALSA. Россия, в отличие от TANGO, участвует в этом исследовании. Набор в него был закончен весной. Мы успели сделать это до того, как ухудшилась ситуация по коронавирусной инфекции. Вся та квота, которая была выделена для РФ была набрана в полном объеме. Европейские страны, к сожалению, пострадали и набрали в это исследование не то число пациентов, которое исходно планировали. Первые данные по этому исследованию будут озвучены в 2021 году, ориентировочно осенью на конференции IAS в Берлине.

Вопрос 6. Какова ценовая политика в отношении долутегравира на 2021 год? Есть ли новые данные по этой теме?

Как вы знаете, долутегравир – это препарат компании ViiV Healthcare, интересы которой мы, как GSK, представляем в России. И та модель, в рамках которой мы работаем, это модель так называемого гибкого ценообразования, при которой цена лекарственного препарата формируется с учетом планируемых объемов закупок и объемов потребностей в препарате, в данном случае в РФ, так или иначе соответствует возможностям системы закупок лекарственных препаратов. Я имею в виду и Федеральный закон № 44-ФЗ “О контрактной системе”, и другие нормативно-правовые акты, включая приказ Минздрав РФ об определении начальной максимальной цены контракта. Говоря о ценовой политике по долутегравиру, я сделаю небольшой исторический экскурс. 2017 год – препарата не было в перечне ЖНВЛП, цена в

контрактах составляла порядка 14000-15000 рублей за упаковку. 2018 год – включение препарата в перечень ЖНВЛП, зарегистрированная цена - 9800 рублей за упаковку. И уже в 2019 мы добровольно и проактивно сформулировали наше предложение в Минздрав РФ относительно возможности расширения доступности долутегавира в рамках российской программы, в рамках тех рекомендаций и стандартов, на которые мы сейчас ориентируемся. Цена на препарат составила 7140 рублей. Это публично доступная цена закупок 2020 года. Вы знаете, что у нас очень прозрачная система закупок, и все цены, фигурирующие в госзакупках, являются доступными. И это та цена, по которой осуществлялись поставки в 2020 году. Вы видите, как на протяжении трех лет менялась цена на долутегавир. При этом мы имеем ситуацию с инновационным лекарственным препаратом, защищенным патентом, на который все это время компания добровольно и самостоятельно снижала цену в условиях роста потребности, отвечая и реагируя на потребности госзаказчика, т. е. системы здравоохранения.

Что касается текущей ситуации, то нынешняя модель «цена-объем» не очень хорошо описана в законодательстве, тем не менее на практике она может работать, когда производитель снижает цену, что позволяет госзаказчику удовлетворять растущую потребность. Но даже несмотря на такую проактивную позицию с нашей стороны в течение нескольких лет и в рамках процедуры включения препарата в перечень ЖНВЛП, и в рамках процедур закупок, потребность в препарате госзаказчиком на 100% не удовлетворялась. Если говорить про объемы, то они, как вы знаете, определяются клиническими рекомендациями по лечению и стандартами медицинской помощи. Пока мы ориентируемся на действующие клинические рекомендации, утвержденные в 2017 году, с позицией долутегавира во второй линии лечения и как альтернативного режима терапии в первой линии.

Второй элемент, который определяет объем – это длительность контракта. Мы понимаем, что и в рамках Федерального закона № 44-ФЗ, и в рамках нашего бюджетного кодекса максимальный срок действия госконтракта, с точки зрения госзаказчика, это три года. Все соответствующие предложения, в том числе в рамках возможности поставок лекарственного препарата и на более длительный период, то есть на три года, мы сформулировали и направили в Минздрав РФ. В рамках законодательства мы формулируем наши ценовые предложения в ответ на запросы со стороны госзаказчика. То есть мы должны получить запрос от Минздрава РФ в отношении того, в каком объеме лекарственного препарата он нуждается на следующий год, для того чтобы отреагировать на него с целью максимально удовлетворить потребности в этом препарате.

Вопрос: Мы недавно направляли вам запрос по поводу цены на долутегавир, но в ответе, к сожалению, не получили никакой конкретной информации. Вы сказали, что направили в Минздрав конкретные предложения. Можете ли вы озвучить их нам? Тогда мы тоже могли бы подключиться к этому вопросу, так как мы видим, что объемы растут, и сейчас долутегавир принимает около 60000 пациентов. И мы знаем, что регионы хотят ещё больше пациентов поставить на этот препарат. Да, мы согласны, что также нужно дожидаться утверждения новых клинических рекомендаций по лечению ВИЧ. Мы ещё не знаем, насколько будут кардинальными отличия от опубликованного ранее проекта рекомендаций.

Ответ: Конкретный уровень цены мы озвучить не можем, так как в данной ситуации это предмет взаимодействия компании и госзаказчика. После того, как будет сформирован план закупок и будут начаты соответствующие аукционные процедуры, цена станет доступной – она достаточно транспарентна в России. На сегодняшний момент времени мы формулируем цену в ответ на понимание потребности. Поэтому сначала нам нужно узнать потребность, так как сейчас она очень приближительна. С точки зрения расширения доступности долутегавира мы будем отталкиваться от цены этого года, но говорить о конкретном уровне цен сейчас преждевременно. Всё зависит от объема потребности, новых клинических рекомендаций и

политической воли со стороны Минздрава РФ. Мы не скрываем, что довольно активно рассказываем министерству про наш опыт работы в Бразилии, где порядка 50% всех ВИЧ-инфицированных пациентов получают долутегавирсодержащие схемы. Мы предложили для Минздрава России разные опции, чтобы Минздрав, исходя из своих целей и понимания того, как нужно развивать программу оказания помощи ВИЧ-инфицированным, сформулировал свои пожелания, которые мы будем стремиться удовлетворять. Вряд ли сегодня кроме нас кто-то настолько проактивно предлагает Минздраву РФ опции решения вопроса, нацеленные на то, чтобы все пациенты, нуждающиеся в препарате, получали его. Если мы будем иметь другие версии клинических рекомендаций и стандартов медицинской помощи, то это будут потенциально другие объемы, и, конечно же, это будет другая цена, которая, я вас уверяю, будет доступна госзаказчику. Давайте также не забывать о тех объемах финансовых средств, который сегодня направляются на закупку ряда других дорогостоящих лекарственных препаратов, и вы знаете, о какой ценовой разнице по отношению к долутегавиру мы говорим.

Вопрос: Если я правильно помню, что долутегавир был одним из тех препаратов, по которому Минздрав РФ произвел закупку на 50% меньше от планируемой потребности. То есть долутегавир попал в число тех препаратов, на которые у министерства не хватило денег. И как говорил Минздрав, это было связано, в первую очередь, с ценой. Есть ли у вас какая-то информация о планах Минздрава РФ, планирует ли он закупить вторую половину препарата?

Ответ: Действительно, Минздрав РФ закупил только порядка 50% долутегавира. Мы, благодаря тому что у нас локальное производство, проактивно взяли под риск достаточно большое количество субстанции и завезли в Россию, и, соответственно, очень оперативно произвели препарат, невзирая сложности, связанные с распространением коронавирусной инфекции. Мы оперативно осуществили поставку. Долутегавир был поставлен вовремя, контракты исполнены своевременно.

По поводу того, что Минздрав закупил меньше, чем просили регионы, можем сказать, что анализ всего рынка, включая федеральные и региональные закупки, показал, что регионы в некоторой степени добрали недостающий объем. Касательного того, будет ли Минздрав РФ докупать долутегавир. Весь бюджет был исполнен ещё в апреле, и насколько мы видим, изменений в бюджете нет. Соответственно, всё что может быть сделано Минздравом на данном этапе, с нашей точки зрения, это исполнять бюджет следующего года или организовать более ранние поставки в 2021 году. И эти возможности применимы не только к долутегавиру, а к любому лекарственному препарату.

Возможно, вы знаете, что в феврале 2020 Минздрав организовал совещание, на котором собрал всех производителей АРВ-препаратов. Это было примерно за 2 недели до того, как ситуация с COVID-19 начала стремительно ухудшаться. На совещании шла речь о возможностях по закрытию «дыр» (т. е. неудовлетворенной потребности) во втором полугодии этого года. Отчасти наше понимание заключается в том, что министерство пытается ускорить аукционные процедуры на 2021 год. Недавно мы слышали, что аукционы на 2021 год могут быть объявлены в декабре 2020 года. У них есть такой опыт по некоторым другим программам, например, по высокочатратным нозологиям они объявляют аукционы будущего года в текущем году. Но сейчас мы слышим в отношении ВИЧ-инфекции, что ориентироваться стоит на начало года, но всё-таки на январь, а не на февраль или март. Минздрав стремится ускорить соответствующие процедуры.

По поводу удовлетворения потребности. С одной стороны, вы знаете, что в ответ на проактивное и достаточно серьезное снижение цены на 27%, которое было предложено нами в прошлом году, количество пациентов, которые начинают принимать долутегавир, в этом году возросло. С другой стороны, мы видим, что заявка, с точки зрения первоначальной потребности, всё равно

удовлетворена не полностью. Кстати говоря, первоначальную потребность мы узнали позднее, чем обычно – не в конце года, а в начале года, после того как были отыграны аукционы. Несколько обескураживающий момент заключается в том, что потребность по всем дорогостоящим препаратам удовлетворена на 50-60%. И в этом отношении даже проактивное одностороннее снижение цены не прогарантировало полное удовлетворение потребностей. При этом по другим препаратам снижение цен не произошло, но потребность, как и по долутегравиру, была удовлетворена на том же уровне около 50%. В этом отношении, мы считаем, что госзаказчик может посылать четкие сигналы компаниям и всему рынку о том, что если есть снижение цены, то госзаказчик удовлетворяет потребность в большей степени. Потому что снижение цены происходит именно ради того, чтобы все нуждающиеся пациенты в конечном счете получали терапию. По этому вопросу мы ведем диалог с Минздравом РФ.

Вопрос: Я очень удивился вашей информации о том, что регионы добрали своими закупками долутегравиру. В половине субъектов РФ нет региональных бюджетов на АРВ-терапию. Из того, что мы видим, за региональные средства было закуплено всего 4800 годовых курсов долутегравира, и это далеко не половина от 60 тысяч. Может быть, до конца года ещё будут какие-либо региональные закупки, но всё равно этого будет недостаточно. Безусловно, работа с точки зрения бюджета должна вестись, но, как вы знаете, на ближайшие три года бюджет останется без изменений. И потому я нахожусь немного в смятении. Ведь с одной стороны ваш препарат очень важен, с другой стороны, если мы переключим на него, допустим, ещё 100 тысяч пациентов, даже при снижении его стоимости до 5000 рублей за месячный курс, то у нас будет регресс в плане охвата лечением. И у нас будет не 500000 пациентов на терапии, а 400000. Получается, что либо мы убираем часть людей с лечения, а остальных лечим более качественными препаратами, либо оставляем людей на эфавирензе, чтобы они получали хоть какое-то лечение. Ситуация с региональными закупками всё хуже и хуже, и мы пытаемся работать и в этом направлении тоже, но мы видим, что объем региональных закупок в большинстве регионов очень незначителен. И ещё важный момент – в федеральных закупках цена на долутегравиру одна, а в региональных она, в зависимости от региона, варьируется от 7500 до 10300 рублей за упаковку.

Ответ: Давайте перепроверим информацию по цене в 10300 рублей, потому как скорее всего это начальная цена аукциона. В некоторых аукционах, которые объявлялись изначально по высокой цене, было падение за счет компенсации количеством упаковок. Это были аукционы, которые объявляли ещё до вывешивания федерального аукциона, и поэтому первоначальная цена в них могла быть значительно выше. Например, в Красноярском крае мы проактивно сразу предложили цену из федерального аукциона за месяц до того, как этот федеральный аукцион был завершен, и в итоге цена сильно упала. Если цена региона по всем продуктам будет отличаться от федеральной на региональную наценку, то это нормально. Но если разница больше, то нужно посмотреть детальнее. Давайте проверим эти данные.

Про ценовое регулирование и нашу позицию, скажу следующее. Мы всеми возможными способами в рамках существующего законодательства пытаемся проактивно снижать цену на федеральном и региональном уровнях.

Да, к сожалению, не все регионы имеют бюджет, но анализ этого года показал, что наше проактивное снижение цены привело к падению в региональных закупках объема долутегравира. Можно сказать, что это хорошо для тех пациентов, которые смогли получить другие препараты. Вместо того, чтобы увеличить объем долутегравира, пользуясь снижением цены, он был заменен на другие препараты, в которых пациенты нуждались острее. Однако я считаю правильным, чтобы регионы делали выбор и регулировали закупки, чтобы иметь возможность дозакупить то, чего не хватало по федеральным поставкам.

Вопрос: У меня небольшой комментарий по поводу того, что регионы закупают другие препараты, вместо долутегравира, в том числе более дорогостоящие. Недостаток информации – одна из причин. Врачи, опираясь на имеющиеся рекомендации, например, меняют долутегавир беременным женщинам и женщинам, планирующим беременность, так как у них отсутствует информация о том, что всё-таки этот препарат им не противопоказан.

Вопрос: По поводу модели цена-объем. Если вы не можете назвать цену, то можно ли услышать про объем? Какое количество пациентов необходимо подключить на долутегавир, чтобы вы могли пойти на снижение цены. Эту цифру вы можете озвучить?

Ответ: Как мы уже говорили ранее, это гибкая шкала. И там нет фиксированных значений, что обязательно только при достижении некоего конкретного объема мы можем дать гарантию на определенное снижение цены.

Вопрос: Вы приводили в пример Бразилию, где на долутегравире находится 50% пациентов. Можно ли по этой аналогии приблизительно назвать необходимый охват в России?

Ответ: В прошлом году в Бразилии на долутегавиросодержащей терапии находилось порядка 300 000 пациентов. В этом году, вероятно, данная цифра будет ещё больше. То есть это как минимум в 5 раз больше, чем сейчас в России. Бразилия к этому объему пришла не сразу, прошли годы. Если внимательно посмотреть на содержание кейса в Бразилии, то его основу составляет долгосрочный контракт с прописанным поэтапным наращиванием объема. В течение трех лет было сделано несколько таких шагов. Этот год последний. Двухстороннее исполнение этого контракта дает снижение цены. В России наращивание объема может и не произойти, что подтвердилось ситуацией этого года. В рамках российского законодательства мы также предлагаем долгосрочный контракт (на срок 2-3 года), что также может дать дополнительные возможности снижения цены.

Этот год, если посмотреть на него не только с точки зрения COVID-19, из-за которого он стал тяжелым для компании и с логистической, и с производственной точки зрения, очень тяжелый в экономическом плане. Если вы сравните, с каким курсом валюты страна входила в 2020 год, и какой курс сейчас, то это разница порядка 25-30%. Как вы понимаете, даже для локально произведенных препаратов большинство субстанций закупается за рубежом, и с этим отчасти связаны и проблемы с производством, когда оно становится нерентабельным. И это проблема масштабная, и она касается не только генериковых компаний, но и производителей оригинальных препаратов. Это то, о чем надо думать проактивно в первую очередь нам. Важно соблюдать некий баланс, чтобы не выскочить за рентабельность из-за курса обмена. Такие ситуации в истории фармацевтического рынка уже происходили, и мы наблюдали, как оригинальные препараты пропадают с рынка, начинается большая шумиха и требования возобновить ввоз препаратов, но компания не может этого сделать, так как на ней сказались изменение курса валют и падение цены. Важен баланс, и я хочу вас успокоить, что сейчас он выглядит более-менее стабильным и мы следим за ситуацией, чтобы этот баланс был сохранен.

Вопрос 7. Когда в России будут доступны педиатрические формы препарата долутегавир?

В отчете «Коалиции по готовности к лечению» о закупках АРВ-препаратов за 2019 год в списке рекомендаций в пункте 7 сказано: «С целью расширения количества опций для лечения детей авторы призывают производителей детских форм ингибиторов интегразы принять меры по скорейшему выводу этих препаратов на рынок РФ». Мы полностью разделяем эту рекомендацию. На сегодняшний день по детскому долутегравиру в дозировке 5 мг ориентировочный срок регистрации - конец 2022 год. Препарат регистрируется по правилам ЕАЭС, и одной из причин такого срока регистрации являются требования российского законодательства по проведению локальных клинических исследований в России. Вы хорошо

знаете об этой проблеме. Для того, чтобы нам подать досье на регистрацию, мы в составе этого досье должны представить данные по локальной клинике у детей. В России этих данных по данному лекарственному препарату нет, и на сегодняшний день это выглядит как определенного рода регуляторный барьер, который вынуждает нас идти по достаточно длинной процедуре - подаче документов по правилам ЕАЭС через Казахстан и т.д. Мы, как компания, несем ответственность и обязательства по тому, чтобы исследовать, регистрировать и выводить на рынок детские формы и дозировки АРВ-препаратов. Это очень важная часть нашей работы и миссии - работать ради каждого человека, живущего с ВИЧ, включая ВИЧ-инфицированных детей. В случае с долутегравиrom 5 мг можно констатировать тот факт, что компания не планирует какие-то амбициозные коммерческие планы, так как мы говорим о детской популяции, в которой, к счастью, по сравнению со взрослыми, гораздо меньшее число ВИЧ-инфицированных. На сегодняшний день ситуация такова, что регуляторные барьеры препятствуют быстрому появлению данного препарата на рынке. В пресс-релизе, который в июне 2020 год выпустила компания ViiV Healthcare, когда препарат был зарегистрирован FDA в США, было зафиксировано, что регистрация препарата состоялась благодаря партнерству и диалогу между ViiV Healthcare, американским регулятором FDA и некоторыми экспертными организациями, которые работают, поддерживая детей с ВИЧ-инфекцией. На примере данного препарата я бы хотел подчеркнуть эту пока не разрешимую проблему регуляторных барьеров, и, в частности, требований по проведению локальных клинических исследований, которые, с нашей точки зрения, приводят к тому, что препараты и не только для лечения ВИЧ-инфекции, в России появляются позже, чем могли бы, а иногда не появляются вовсе.

Вопрос: Мы не исключаем вероятность возникновения в новых клинических рекомендациях в первой линии такого препарата, как элсульфавирин. В связи с этим вопрос, как вы оцениваете преимущества долутегравира в сравнении с элсульфавирином с точки зрения препаратов первой линии, которые потенциально могут между собой войти в некую конкуренцию?

Ответ: Вопрос, действительно, интересный, и волнует он не только нас. Нам трудно делать какие-либо сравнения или говорить о преимуществах, различиях долутегравира и элсульфавирина с медицинской точки зрения, так как, прямых сравнительных исследований не было. Какое-то косвенное сравнение тоже невозможно, отчасти потому, что опубликованные мета-анализы исследований различных третьих компонентов не включают элсульфавирин, так как его в международном сообществе не замечают пока как значимый препарат. Возможно, когда он найдет более широкое применение и за пределами России, будет возможно косвенно провести не прямое сравнение силами международного научного сообщества. Сейчас мы со своей стороны наблюдаем за ситуацией, и никак повлиять на нее не можем. Поэтому в первую очередь мы будем заниматься образовательной деятельностью, чтобы врачи могли сами оценить риск и пользу применения различных препаратов и делать свой выбор на основе данных клинических исследований и реальной практики.

Вопрос 8. «Кивекса» (абакавир/ламивудин). Планирует ли компания продолжать участвовать в аукционах на данную комбинацию и снижать цену на препарат?

На предыдущей встрече в прошлом году мы детально обсуждали этот вопрос. И в этом отношении хочу ещё раз зафиксировать, что основная причина отсутствия «Кивексы» в виде фиксированной комбинации доз заключается в постановлении Правительства РФ №1380 от 15.11.2017 года о правилах определения объекта закупки лекарственных препаратов, которое требует от госзаказчиков разрешать потенциальным поставщикам при объявлении аукционов поставлять не только комбинированные препараты, но и монопрепараты, если найдутся такие дистрибьюторы, которые предложат госзаказчику поставить монопрепарат в качестве альтернативы фиксированной комбинации доз. Поэтому по отношению к «Кивексе» на

сегодняшний день законодательством установлены требования, которые делают возможными поставки монопрепаратов вместо комбинированных.

Вопрос: До истечения патента на препарат «Кивекса» остается около 5-6 месяцев. Если в этот период на рынок выйдут генерики, как мы знаем, несколько регистрационных досье уже висит, будут ли какие-то ответные действия от компании, учитывая, что патент заканчивается?

Ответ: Компания будет предпринимать шаги и реагировать на ситуацию в рамках возможностей, которые предоставляет законодательство. Повторюсь, что сегодня в России конструкция закупок лекарственных препаратов такова, что даже выход генериков уже после истечения сроков патента не будет гарантировать закупку фиксированной комбинации доз. И госзаказчик, и врач, и пациент будут оставаться с риском выхода на аукцион дистрибьютора, который будет поставлять монопрепараты.

В информационном письме Минздрава РФ, которое было выпущено после постановления №1380, Минздрав транслировал госзаказчикам свою позицию о том, что эта норма не должна применяться в отношении ингаляционных препаратов для лечения заболеваний органов дыхания. Это большая область, где, в частности, для лечения астмы, используются препараты с фиксированными комбинациями доз. В этих случаях регулятор решил, что такие аукционы разбивать на монопрепараты нецелесообразно, а в случае с комбинированными препаратами для лечения ВИЧ-инфекции, по сути, эта позиция была представлена в качестве требования. С нашей точки зрения такая позиция не справедлива по отношению к ВИЧ-инфицированным пациентам.

Вопрос 9. Каковы планы компании по регистрации, выведению на рынок и подачи в ЖНВЛП комбинированных препаратов «Триумек» (долутегравир/ламивудин/абакавир), «Джулука» (долутегравир/рилпивирин), «Довато» (долутегравир/ламивудин)?

Мы можем подтвердить, что такие планы у нашей компании, действительно, существуют, и мы их сейчас активно реализуем. Мы рассчитываем, что в ближайшем будущем эти лекарственные препараты будут зарегистрированы и, соответственно, будут выведены на рынок. Мы будем работать над тем, чтобы эти препараты были доступны людям, живущим с ВИЧ, в России. Наверное, будет неправильно сейчас говорить о конкретных сроках, поэтому мы говорим о ближайшей перспективе, делая оговорку на то, что в России сроки регистрации лекарственных препаратов в значительной степени зависят не только от позиции заявителя, производителя, держателя регистрационного заявления, но также от действий со стороны регулятора. Кроме того, можно уйти в детали, говоря о локальной клинике и прочих регуляторных моментах.

Вы знаете, что препарат «Триумек» зарегистрирован в Казахстане. Более того, это первый препарат, который был приведен в соответствие с требованиями Евразийского экономического союза (ЕАЭС), это было подтверждено регуляторами в Казахстане. И этот препарат там успешно закупается уже не один год. Но это не помешало Министерству здравоохранения Российской Федерации поставить под сомнение результаты экспертизы, проведенной казахским регулятором. В итоге сейчас проводится дополнительная повторная оценка соотношения польза-риск данного лекарственного препарата. И здесь имеют место быть определенные нюансы межгосударственного взаимодействия в рамках ЕАЭС, и правоприменение евразийского законодательства.

По другим препаратам работа идет, и мы надеемся, что они будут зарегистрированы. Со своей стороны мы будем прилагать все необходимые усилия, чтобы эти препараты дошли до пациентов. Мы полагаем, что в этом вопросе пациентское сообщество может занять определенную активную позицию с точки зрения регистрации клинически значимых лекарственных препаратов с фиксированной комбинацией доз с режимом приема 1 таблетка 1

раз в день. Сегодня у нас в законодательстве, как вы знаете, не предусмотрены ни прорывные технологии, ни регистрация fast-track (ускоренная регистрация) для инновационных препаратов, предназначенных для лечения жизнеугрожающих, смертельных, социально значимых заболеваний. В этом отношении все препараты рассматриваются регулятором с регистрационной точки зрения одинаково, так сказать, идут под одну гребенку. Применяются стандартные регуляторные сроки, которые могут сдвигаться, если у регулятора по отношению к заявителю есть дополнительные вопросы. С нашей точки зрения, в этом есть колоссальный потенциал для улучшения законодательства в отношении ускорения регистрации, в особенности, значимых лекарственных препаратов. Мы знаем, что по всему миру гармонизация регуляторных требований — это самая большая тенденция, когда регуляторы объединяются друг с другом, присоединяются, например, к международной конференции по гармонизации (ICH), обмениваются опытом, иногда даже взаимно признают результаты экспертизы, для того, чтобы минимизировать ситуации, когда каких-то препаратов нет на рынке. Например, в Турции, в Китае есть такой опыт, когда регулятор смотрит, какие препараты есть на рынке, и если каких-то препаратов нет, то тогда применяются точечные решения, для того чтобы те или иные препараты как можно скорее появились на рынке и стали доступны для пациентов.

Вопрос: Правильно ли я понял, что «Триумек» был зарегистрирован в Казахстане по евразийской процедуре, что согласно действующему евразийскому законодательству должно было бы способствовать его стандартной регистрации и в России, но этого не произошло, потому что, по какой-то причине, российского регулятора это не устроило? Получается, что все страны в рамках ЕАЭС должны быть равны, но, по факту это не так. Ситуация с «Триумек» — это очень важный прецедент, который может действовать и в отношении других препаратов.

Ответ: Совершенно верно, «Триумек» был зарегистрирован в Казахстане по евразийской процедуре и, соответственно, следующим процессом должно было быть его признание в России. Но на этом процессе возникло множество трудностей, начиная с технических и заканчивая процедурными. В результате чего процесс «завис», и мы делаем всё возможное, чтобы сдвинуть его с этой точки.

Вопрос: Можем ли мы, как представители пациентского сообщества, спросить у Минздрава РФ о том, что сейчас происходит с препаратом? Вопрос с «Триумек» длится очень давно. Мы с вами встречались 2 или 3 года назад, и уже тогда была дискуссия о том, что «Триумек» вот-вот выйдет на российский рынок.

Ответ: Мы сами этого очень ждем. Сейчас этот вопрос на уровне Казахстана и России. Казахстан должен выпустить документы, подтверждающие статус регистрации «Триумека» на территории Казахстана по процедуре ЕАЭС. Поэтому сейчас этот вопрос больше не к России, а к Казахстану. В начале мы ожидали, что получим эти документы в апреле-мае, и для этого всё было сделано, но документа до сих пор нет. Причиной этому стала, в том числе, пандемия COVID-19. И сейчас этот вопрос всё ещё находится на стороне Казахстана.

По двум другим препаратам - «Джулука» и «Довато», могу сказать, что обе эти комбинации сейчас находятся на стадии регистрации в Минздраве, по ним собран полный пакет документов. Они находятся на разных этапах, так как «Джулука» был подан чуть раньше, чем «Довато». Точные сроки регистрации нельзя назвать потому, что может быть разное количество вопросов и запросов от Минздрава и мы не вправе называть точные сроки, которые зависят не только от нас, но и от решений Минздрава.

Вопрос: Возвращаясь к педиатрии и долутегравиру. Сейчас в инструкции стоит ценз 12 лет, проведены исследования, благодаря которому этот ценз был установлен. При этом в августе 2020 года прошло другое исследование, где группа была гораздо больше, и там доказали безопасность и эффективность долутегравира 50 мг для детей с 6 лет. Есть ли у вас подвижки в

направлении снижения ценза и внесению изменений в инструкцию параллельно с получением регистрации на дозировку 5 мг?

Ответ: Такой опыт есть в США. Регистрация FDA долутегравира 5 мг формы в виде диспергируемой таблетки поспособствовала в параллели снижению минимального веса до 20 кг для долутегравира 50 мг. Сейчас мы ведем диалог внутри компании, так как 5 мг пока предмет ожидания в 2022-2023 году, и пытаемся получить согласование от наших коллег из центральной команды по возможности более раннего изменения инструкции к долутегравиру 50 мг, согласно исследованию ODYSSEY, которое вы упомянули, и снижения ценза в отношении веса и возраста.

Вопрос 10. Каботегравир/рилпивирин. Какая есть информация о регистрации препарата в РФ? Есть ли информация о промежуточных результатах и примерных сроках окончания испытаний и подачи регистрационного досье в РФ?

По регистрации препарата пока немного плавающие сроки, но мы делаем всё возможное, чтобы сделать это раньше. Ожидаем, что мы сможем его зарегистрировать к концу 2022 года. Прекрасные новости из Европы обнадеживаю и дают дополнительные аргументы Минздраву. Мы надеемся, что сможем сделать всё быстрее, и сейчас полным ходом идет подготовка регистрации.

Сейчас очень плотно готовится регистрационное досье. От глобальной команды собираются все необходимые документы, с нашей стороны все инструкции тоже в процессе подготовки. Как только всё будет готово, мы планируем подать это досье.

По поводу промежуточных результатов. На последних международных конференциях, действительно, было очень много информации в отношении каботегравира/рилпивирин, так как это первый полноценный инъекционный режим терапии ВИЧ-инфекции. На сегодняшний день есть результаты и 48 недель, и 96недель исследований III фазы эффективности и безопасности данного режима Эти исследования немного отличаются дизайном. Результаты демонстрируют высокую эффективность. В объединенном анализе этих исследований доля пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой составила 93% на 48 неделе при приеме 1 раз в месяц. В исследовании III фазы, в котором участники получали инъекционный режим каботегравир + рилпивирин 1 раз в 2 месяца доля пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой составила 94% на 48-й неделе. Результаты опроса участников продемонстрировали большую удовлетворенность терапией в группе получения инъекционного режима.

Вопрос 11. Есть ли данные о применении данного препарата в клинической практике в Канаде (количество пациентов, клинические аспекты, данные фармаконадзора)?

Да, в Канаде препарат был уже зарегистрирован, но каких-то данных по наблюдательным исследованиям пока нет. На сегодняшний день с момента регистрации пока не накоплено достаточно опыта. С учетом исследований и подысследований препарат действительно демонстрирует себя весьма эффективно. С точки зрения безопасности есть НЯ местного характера, но они, как правило проходят в течение семи дней. На прошлой встрече мы с вами поднимали этот вопрос. Пока принципиально новых данных нет, но мы позитивно смотрим на будущее этого препарата.

Вопрос 12. Есть ли информация о том, какая из компаний – Janssen или GSK – будет отвечать за регистрацию и продвижение препарата в РФ? Или сферы ответственности будет поделены между компаниями?

На данный момент ситуация выглядит так, что GSK будет отвечать за регистрацию каботегравира, а Janssen – за регистрацию рилпивирин в инъекционной форме (таблетированная форма уже есть). За продвижение каботегравира/рилпивирин будет отвечать GSK. Janssen отвечает за

регистрацию, так как есть определенные элементы регистрационного досье, и тут есть регуляторный момент, что они должны его подавать.

Вопрос: Есть ли планы по локализации препарата в России? Я не говорю о том, что это необходимо будет сделать, но этот момент важен с точки зрения ЖНВЛП.

Ответ: Мы по всем будущим препаратам рассматриваем возможности локализации, как одно из желательных условий для подачи досье на включение в ЖНВЛП. Пока каботегравир не снят с этой повестки, но мы пока не подходили плотно к вопросу локализации, учитывая дальние сроки его регистрации. Мы думаем, что будем принимать решения в течение 2021 года. Любая локализация, конечно, зависит от объема. И она нужна и важна тогда, когда этот объем загружает производственные мощности. В любом случае нужно будет взвесить возможности и риски.

Вопрос: Ведутся ли переговоры по поводу локализации препаратов «Триумек», «Джулука» и «Довато»?

Ответ: В отношении этих продуктов локализация, конечно же, рассматривалась. И самым перспективным среди них выглядит «Довато». Он и по миру показывает наилучшие перспективы и результаты. Соответственно, мы рассматриваем «Довато» как предмет дальнейшей локализации.

Вопрос: Вы рассказали оНЯ местного характера. Можно ли подробнее об этом? Потому как всё, что пока известно о последствиях инъекций для меня звучит как абсцессы, отторжение, аллергические реакции. Может быть вы уже что-то разрабатываете для купирования этих НЯ?

Ответ: Действительно, при инъекциях возможны местные реакции. Там достаточно сложная техника по введению этих препаратов, и в настоящий момент, в соответствии с инструкцией, она проходит в условиях процедурного кабинета специально обученным персоналом. Действительно, процент местных реакций высокий, но они в основном ограничиваются локальным повышением температуры, припухлостью, болезненностью, появлением узелков. В принципе, такими же реакциями, какие бывают у других препаратов пролонгированного действия. Тяжелых последствий после введения инъекционного каботегравира и рилпивирин, не были выявлены с такой частотой, чтобы попасть в статистику НЯ выше 5%. Это касается местных реакций. В целом, что касается профиля безопасности и сравнения профиля безопасности инъекционного и таблетированного режимов, процент НЯ в группе с инъекционным режимом был несколько выше, но сами НЯ явления были такими же, как и в группе с таблетированным режимом, и эти НЯ были невысокой степени тяжести. Возможное объяснение того, почему процент НЯ был выше, потому что это была группа переключения. Как правило, когда переключаются на новый режим терапии, НЯ прослеживаются чаще. Это прослеживается во многих исследованиях. Но несмотря на это, участники исследования оценили эту терапию как более удобную, удовлетворенность лечением была выше, и участники не выражали желания вновь перейти на таблетированный режим терапии.

Вопрос: Вы говорите, что по текущим данным эффективность таблетированного и инъекционного режимов сопоставимы. Но всё-таки хотелось бы вернуться к субтипу ВИЧ А6. Есть ли новые данные? Сама группа настолько небольшая, что появление каждого нового случая может сказаться на данных по эффективности.

Ответ: Случаи возникновения вирусологической неудачи, которые были зарегистрированы в исследованиях каботегравира были достаточно редкими. Были проанализированы факторы, которые могли повлиять на это. И действительно, субтип ВИЧ А6 положительно коррелировал со случаями вирусологической неудачи. Однако также были выявлены и другие факторы, которые показали влияние на повышение риска развития вирусологической неудачи - это

мутации исходной резистентности к ННИОТ и высокий индекс массы тела. Эффективность будет зависеть от комбинации этих факторов, которые могут иметь повышенный риск развития вирусологической неудачи.

Количество случаев вирусологической неудачи у участников с субтипом А6 повысилось также за счет увеличения продолжительности исследования. А именно, был выявлен один дополнительный случай вирусологической неудачи при наличии субтипа ВИЧ А6.

Вопрос: Есть ли группа пациентов, которой бы не рекомендовалась инъекционная форма? Или данная терапия подходит ко всем пациентам?

Ответ: В первую очередь нужно смотреть на противопоказания и есть ли непереносимость, ведь исходно до назначения инъекционного режима пациент получает в течение 1 месяца таблетированные препараты каботегавира с рилпивиринном. Соответственно, если у пациента выявлена непереносимость, то инъекционный режим ему не показан. Также будет противопоказанием прием противотуберкулезных препаратов рифампицин или рифабутин.

Вопрос 13. Есть ли новые данные испытаний каботегавира в качестве доконтактной профилактики?

Были опубликованы данные третьей фазы исследования HPTN 083, в котором участвовало более 5000 пациентов. В рамках этого исследования инъекционное введение каботегавира показало значительное преимущество в качестве доконтактной профилактики по сравнению с «Трувадой» (эмтрицитабин/тенофовир).

Вопрос 14. Появились ли у вас данные о частоте проявления различных НЯ при приеме АРВ-препаратов в различных этнических группах?

По этому вопросу каких-либо расхождений, различий не ожидается. В принципе во всех клинических исследованиях при дополнительном анализе по подгруппам всегда оцениваются различные показатели, в зависимости от расы, пола, возраста. И по всем клиническим исследованиям, регистрационным и пострегистрационным, каких-либо различий в зависимости от этнического происхождения по безопасности и эффективности получено не было.

Вопрос 15. Есть ли новые данные по исследованиям препарата комбинектин (GSK3732394)?

Когда впервые появилась информация об этом препарате, он выглядел очень многообещающим. Было очень интересно оценить механизм его действия, так как на тот момент на бумаге и в виде молекулы он выглядел весьма уникальным, потому что включал в себя сразу три механизма действия. Но, как мы знаем, в фармацевтической индустрии случаются ситуации, что на бумаге и при разработке молекулы препарат выглядит интересным и многообещающим, но с переходом в различные фазы исследований молекула снимается с разработки, так как результаты оказываются ниже ожидаемых. С комбинектином, к сожалению, такая ситуация и произошла. Сейчас он не в портфеле компании, разработки по нему приостановлены в связи с тем, что были получены неудовлетворительные результаты.

Вопрос 16. Почему, по мнению компании, на российском рынке препараты появляются с большим опозданием по сравнению с Европой и США?

Это несколько философский вопрос, и в нем объединено много всего. Каждую ситуацию, ввиду уникальности, нужно разбирать отдельно, так как разные продукты, разные компании находятся в различных ситуациях, и обобщать бывает сложно. Основной ответ на вопрос, почему на российском рынке препараты появляются с большим опозданием по сравнению с Европой и США, кроется в регуляторной плоскости. С точки зрения того, как выглядит законодательство, вы знаете, что в России это в основном Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Сейчас к нему дополняется евразийское право.

Я постарался суммировать несколько ключевых моментов, которые приводят к этой ситуации.

Первая причина – это требование локальных клинических исследований. В качестве примера мы привели ситуацию с долутегравиrom 5 мг. На сегодняшний день эта проблема касается многих терапевтических направлений, не только ВИЧ-инфекции. Сегодня эта причина является ключевой, по которой многие лекарственные препараты, которые широко применяются в мире, пока не могут быть зарегистрированы в РФ, несмотря на попытки, желания и намерения производителей зарегистрировать эти препараты.

Вторая причина – отсутствие развития регуляторных норм в отношении прорывных технологий. У нас в законодательстве нет ни прорывных технологий, ни ускоренной регистрации для наиболее значимых лекарственных препаратов. Весь мир идет к тому, что наиболее значимые лекарственные препараты идут по процедуре fast-track - ускоренной регистрации, и регулятор не ставит риск, связанный с экспертизой качества, эффективности и безопасности, и предпринимает всё от него зависящее, чтобы препарат, в случае соответствия этим требованиям, был зарегистрирован как можно скорее.

Вы знаете, что в России есть проблема некой раздробленности с точки зрения регулирования. У нас много разных органов исполнительной власти, каждый отвечает за свой блок. Минздрав занимается регистрацией, Росздравнадзор – контролем качества лекарственных препаратов, Минпромторг отвечает за процедуру GMP-инспектирования, ФАС отвечает отчасти за закупки, отчасти за рекламу, отчасти за конкуренцию, отчасти за ценообразование, Минфин – за контрактную систему. Есть множество ведомств, которые иногда не очень слаженно работают друг с другом. Эта раздробленность регулирования отличает российскую регуляторную систему от большинства регуляторных развитых систем, где в основном все функции регулятора сосредоточены в министерстве здравоохранения или другом органе, который непосредственно отвечает за здравоохранение, потому что именно министерство здравоохранения сегодня должно быть наиболее заинтересовано в обеспечении качества, эффективности и безопасности лекарственных препаратов, обращающихся на рынке.

Существуют и внутренние конфликты приоритетов. Например, Минпромторг, с одной стороны, отвечает за GMP-инспектирование, цель которого призвана в том, чтобы убедиться, что препараты, которые поставляются в Россию, производятся в условиях, которые соответствуют требованиям надлежащей производственной практике. С другой стороны, Минпромторг отвечает за локализацию производства. И мы знаем, что сегодня GMP-инспектирование зарубежных и российских площадок осуществляется по разным правилам. Поэтому такой конфликт приоритетов тоже имеет место быть.

Ещё одна причина - отсутствие развития цифровых технологий. Например, электронные форматы досье – это то, что пока очень медленно внедряется. Также влияют частые изменения в законодательстве.

В дополнение к этому, с точки зрения доступности препаратов, причиной является защита прав интеллектуальной собственности. Я знаю, что это особая зона дискуссии о том, что инноваторы приходят и преимущественно регистрируют препараты в странах, в которых есть четкие правила игры с точки зрения защиты прав интеллектуальной собственности. Чем больше хаоса с точки зрения правоприменения в этой сфере, тем с большими опасениями относятся компании к регистрации и выводу на рынок инновационных препаратов в России. При всех тех дискуссиях, которые имеют место быть, сильная и здоровая система охраны прав интеллектуальной собственности очень важна для компаний. При этом мы говорим, что инноватор не должен этими правами злоупотреблять. И в том числе он должен делать всё возможное, чтобы препараты были не просто зарегистрированы, но чтобы интеллектуальная собственность и

патенты не были барьерами для доступности, и чтобы препараты были доступны даже в условиях сильной патентной системы. И это вещи, которые не должны противоречить друг другу.

В плане ценообразования ничего нового не появилось. Цена – это всегда баланс интересов производителя и покупателя, слишком высокая цена снижает доступность, слишком низкая цена может приводить к тому, что препараты либо не регистрируются, либо выводятся с рынка. Важна разумная политика в сфере ценообразования.

В вопросе локализации производства, с нашей точки зрения, нужно быть очень аккуратными. Есть лекарственные препараты, в отношении которых это целесообразно с экономической и технологической точки зрения, и мы, как вы знаете, очень активно идем по этому направлению. С тем же долутегравиром 50 мг, локализация позволяет нам обеспечивать локальное производство и соответствовать требованиям, и облегчает поставки препаратов в России, и обеспечивать доступность и снижение цен в условиях увеличения объемов потребности. Но это не может быть универсальным решением для всех лекарственных препаратов. Например, у нас есть препарат маравирик, на котором находится несколько десятков пациентов в России. Естественно, локализация его производства не стоит на повестке дня. Такие препараты есть и в портфеле по ВИЧ, и в портфелях по другим терапевтическим направлениям. С точки зрения локализации очень важно не перегнуть палку, так как локализация всего портфеля препаратов – это не тот формат, который может быть жизнеспособен.

Я перечислил основные моменты, которые помогают увидеть, что можно сделать, чтобы сроки регистрации препаратов в России приближались к развитым регуляторным системам Европы и США.

Вопрос: У меня комментарий про ФАС. Помимо перечисленного вами, он ещё отвечает за взаимозаменяемость. Хотя, многим кажется, что они не должны заниматься этим вопросом, но, тем не менее.

Вопрос 17. Обязательная маркировка лекарственных препаратов.

Вопрос: Этот вопрос мы не присылали вам заранее, так как на самом деле эта проблема возникла буквально несколько дней назад. Нам сообщают, что есть большие проблемы в техническом плане, так как система виснет от перегрузки, из-за несовершенства и т.д. Мы, как пациентское сообщество, обеспокоены тем, что это может грозить перебоями. В этом году этот вопрос менее актуален, так как поставки препаратов уже завершены, но есть опасения по поводу 2021 года. Вопрос в том, как быстро это начнет работать, и будет ли это работать стабильно, постоянно и без сбоев. Готова ли компания к таким сложностям, в том числе к перебоям, ведутся ли сейчас переговоры с ответственными за маркировку? Мы понимаем, что в любом случае при перебоях ответственность придется нести вам, невзирая на причины, которые к ним привели.

Вопрос: Каким вы видите возможное решение? Если мы говорим о том, что есть некие проблемы, то какое, с вашей точки зрения, может быть потенциальное временное решение, которое бы вас устроило?

Ответ: Это довольно большая техническая тема, но мы постараемся на нее ответить, чтобы было понимание того, где мы сейчас находимся с точки зрения внедрения этого проекта. Для того, чтобы показать, как развивалось законодательство в сфере маркировки одного слайда будет недостаточно. Было очень много изменений, регулятор делал самые разные предположения о том, как эта система должна работать, и последние 3-4 года этот проект развивался наиболее активно. За это время произошла смена оператора – был оператор в лице Федеральной налоговой службы (ФНС), сейчас у нас частный оператор в лице Центра развития перспективных технологий (ЦРПТ). Была концепция бесплатной маркировки, которая была прописана в законодательство. Сейчас это платные коды, которые оператор выдает за каждую упаковку

лекарственного препарата. У нас было понимание того, что это будут DataMatrix коды, потом это стало DataMatrix кодами, дополненными криптохвостами. Сначала в них было 88 знаков, потом стало 44, просто потому что не удалось найти таких принтеров, которое бы смогли это напечатать. Многими компаниями было проинвестировано довольно много денег для пилотного проекта, которые пришлось в конечном счете списывать. Это была довольно длинная история, которая имеет много технологических нюансов. Вся отрасль очень активно весь этот период работала с регулятором, время от времени поражаясь изменениям, которые происходили в ходе реализации этого проекта.

1 октября 2019 года маркировка стала обязательной для препаратов из перечня высокотратных нозологий. 1 июля 2020 года маркировка стала обязательной для всех лекарств. На сегодняшний момент производство и ввод в оборот немаркированной продукции запрещено законодательством. При этом, в июле-августе производители и регуляторы поняли, что не все оказались готовыми, в том числе по причине пандемии, так как многие страны были закрыты, и специалисты, которые должны были устанавливать оборудование, не могли приехать в Россию. Было много проблем, и многие надеялись, что сроки перенесут. Но их не перенесли.

Вскоре стало ясно, что часть производителей всё-таки намерены после 1 июля произвести немаркированную продукцию по причинам, связанными не только с самими производителями, но и с готовностью системы со стороны оператора ЦРПТ. Чтобы минимизировать риски дефектур на рынке, регулятор принял решение производителям до 1 октября разрешить производить для российского рынка немаркированную продукцию, по специальным разрешениям, которые начала выдавать специально созданная при Росздравнадзоре межведомственная комиссия. Тогда же была зафиксирована ещё одна дата – 31 декабря, для препаратов, которые были произведены до 1 октября, но импортёры не успели их завести в Россию. То есть производить немаркированные препараты можно было до 1 октября (с разрешения комиссии), а ввозить можно до 31 декабря. Вот такая сейчас действует конструкция с точки зрения законодательства. Мы, как компания, обеспечиваем соответствие всем требованиям. Большая работа по производству и по поставкам была произведена на уровне нашей глобальной команды. Было приведено в соответствие требованиям маркировки с учетом с российского законодательства все производственные линии, а это десятки и сотни линий, которые производят и поставляют препараты для России. Все необходимые производственные, технологические и IT-решения были реализованы. Сегодня на российском рынке в целом находится около 10% продукции, которая промаркирована, и, соответственно, 90% продукции без маркировки. С каждым днем количество маркированной продукции растет, а немаркированной – снижается. Немаркированную продукцию можно реализовывать до момента истечения срока годности.

Теперь о проблемах. В системе возникает огромное количество технических сбоев. Мы слышим большое количество жалоб, особенно большой массив жалоб со стороны дистрибьюторов. На этапе производства проблем меньше. В основном огромное количество технических сбоев, с точки зрения движения товара по товаропроводящей цепочке, находится на уровне дистрибьюторов и аптек. Мы слышали истории, когда для того, чтобы считать упаковку, которую надо вывести из системы, в аптеке уходило 1-1,5 часа. Понятно, что пациенту невозможно ждать столько времени, пока считывается код.

Вот такие проблемы мы наблюдаем сейчас. Решение этих проблем будет предлагать регулятор, который, насколько мы знаем, сейчас смотрит за тем, как эта ситуация развивается. Решения зреют, и мы не исключаем, что буквально на этой или на следующей неделе возможны какие-то выступления отраслевых ассоциаций, потому что на сегодня мы имеем ситуацию, когда по сути заблокирована значительная часть товаропроводящей цепочки и маркированный товар по ней не двигается, как это планировалось. Перегружена горячая линия ЦРПТ, служба их техподдержки

довольно медленно отвечает на запросы, разрешая возникающие ошибки. Мы надеемся, что по мере работы системы в таком боевом режиме количество проблем будет уменьшаться, а ресурсы на стороне оператора, с точки зрения решения имеющихся проблем, будут наращиваться. А пока мы видим огромное количество рисков с точки зрения обеспечения пациентов необходимыми препаратами, и это касается не только ВИЧ-инфекции, так как проблема в принципе заключается в том, как сейчас работает система маркировки. Надеемся, что в ближайшие недели должны будут последовать какие-то решения. Либо это будет отказ от ответственности производителей за нарушение требований маркировки, либо введение како-то очередного нового переходного периода, либо ограничение требований только на уровне производства и аптек, потому как многие дистрибьюторы уже сейчас просят исключить их из этой системы. В любом случае должны последовать какие-то решения, иначе возможны сбои. Но это не касается наших препаратов, это касается всего рынка лекарственных препаратов в России. Дистрибьюторы тоже осознают эту ситуацию и предпринимают определенные шаги по своим каналам, взаимодействуя с регулятором.

Со стороны «Тивикая» можем точно сказать, что на всех этапах мы проработали, и он производится уже с маркировкой, и протестирован в ручном и в автоматическом режиме. Если на этапе отпуска в автоматическом режиме что-то не сработает, то будет задействован ручной режим. У нас есть несколько сценариев и каждый из них проработан. Поэтому тут мы не видим рисков, потому что ситуация разрешится и не будет никаких масштабных проблем. И если вдруг они возникнут, то мы их сможем решить.

Вопрос: У меня вопрос общего характера. В инструкции к «Тивикаю» есть такой текст: «Пациентов нужно уведомить о том, что не доказано предотвращения риска передачи ВИЧ другим лицам половым путем или через кровь при приеме доступной в настоящее время АРТ, в том числе препарата «Тивикай». Вопрос, почему на этом сделан акцент и почему именно такой акцент, и что думает компания о таком подходе как профилактика через лечение?»

Ответ: На самом деле, это стандартный текст, который присутствует во многих инструкциях по медицинскому применению антиретровирусных препаратов. Он отражает тот факт, что прием терапии не защищает на 100% от передачи ВИЧ-инфекции. Здесь нет ничего противоречащего общим тенденциям лечения, как профилактики. Тем не менее, та концепция, которая сейчас активно обсуждается - «Не определяется = Не передается» (Н=Н), доказывает свою эффективность. И мы надеемся, что она будет более широко представлена в России, потому что не все специалисты знают о ней, не понимают и не доверяют этой концепции. При этом с точки зрения доказательной базы есть данные, которые действительно подтверждают эту концепцию.

Вопрос: В свое время мы сделали плакат «Хорошие новости для людей, живущих с ВИЧ», в котором содержалась информация, в том числе, о принципе «Н=Н». И многие Центры по борьбе со СПИД отказались размещать его у себя именно по этой же причине, в том числе, чтобы избежать каких-то судебных издержек и т. д. Врачи не хотят брать на себя ответственность, так как не могут гарантировать 100% защиты от риска передачи при приеме терапии. И эта ситуация ещё больше стопорит продвижение концепции «Н=Н».

Ответ: Да, соглашусь, что это стопорит эту концепцию, что говорит о консерватизме наших врачей. Но с учётом появления всё больших доказательств, большего объема информации, надеюсь, что ситуация изменится. Нужно больше времени, чтобы врачи поняли, приняли и относились к этой концепции с большей уверенностью.

Вопрос: Мой вопрос касается регистрации. Со следующего года регистрация лекарственных средств будет проводиться по единым правилам ЕАЭС. У вас уже есть негативный, в плане России, опыт регистрации «Триумека». Были ли у вас какие-то положительные опыты

регистрации с признанием России? Какие риски вы предполагаете, в связи с этим? Может быть увеличение сроков или что-то ещё?

Ответ: В значительной степени с «Триумеком» мы были первопроходцами, и как это зачастую бывает, на первых этапах правоприменение формируется не без проблем. Было много проблем с информационной системой, с единым реестром лекарственных препаратов ЕАЭС, с тем, как регуляторы взаимодействовали друг с другом, особенно на первых этапах. Я зафиксировал для себя вопрос относительно случаев успешной регистрации. Сегодня я не смогу на него ответить - ответ будет позже. Насколько нам известно, пока таких случаев не было. Но я могу сказать, что на сегодняшний момент процедура уже работает. И мы уже имеем ситуацию нескольких десятков, если не сотен, подач на регистрацию о получении сертификатов надлежащей производственной практики по правилам ЕАЭС, в частности инспекторат Беларуси начал выдавать такие GMP-сертификаты. За последний год евразийское регулирование шагнуло вперед с точки зрения массива поданными разными компаниями документов, и с учетом того, что законодательная конструкция сегодня такова, что со следующего года национальная регистрация будет полностью переведена на евразийскую. Других вариантов, кроме как успешного евразийского регистрационного пути, нет. Все компании идут по этому направлению, мы говорим о десятках и сотнях заявлений. Остается надеяться, что этот регуляторный путь заработает, и если будут возникать какие-то проблемы, то и национальный регулятор, и Евразийская комиссия будут принимать соответствующие решения и оперативно реагировать на эти проблемы.

Вопрос 18. Есть ли у компании программы поддержки НКО, если да, то каким образом можно принять в них участие? Какого рода проекты традиционно поддерживаются компанией?

Мы уже говорили, что в России интересы ViiV Healthcare представляет компания GSK. ViiV же во всем мире известен не только своими разработками инновационных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, но и тем, что активно поддерживает сообщество ЛЖВ по всему миру, в том числе предоставляя финансовую поддержку проектам НКО. Одна из наиболее популярных глобальных программ ViiV – это Positive Action (Позитивное Действие), реализуемая в очень многих странах и континентах, включая, в том числе, Западную Европу.

С 2019 года GSK решила запустить в России аналог глобальной программы ViiV по поддержке инициатив НКО, представляющих интересы ЛЖВ в стране. На сегодняшний день поддержку получили 38 проектов от 26 российских НКО. Программа реализуется через конкурс, объявление о котором размещается у нас на сайте. Кроме того, мы делаем широкую «веерную» рассылку, в которую у нас входит до 80 адресов электронной почты – это те контакты, которые мы смогли собрать, чтобы как можно больше потенциально заинтересованных НКО могли принять участие в конкурсе. Поскольку программа грантовая, то в ней очень широко сформулированы направления: это поддержка инициатив, направленных на формирование приверженности лечению, повышение информированности населения о ВИЧ, привлечение и удержание на диспансерном наблюдении и терапии, развитие различного немедицинского сервиса, того сервиса, который в рамках медицинских организаций обычно не оказывается - равное консультирование, школа пациентов; такие низкопороговые сервисы, которые могут оказываться как самим сообществом ЛЖВ, так и дополнительно привлекаемыми социальными и психологическими работниками. В этом году мы поддержали 21 проект, и их реализация попала как раз на начало распространения коронавирусной инфекции. Мы с сожалением отметили, что это оказало существенное влияние и на работу НКО. Кто-то вынужден был перевести услуги в онлайн формат, отказавшись от очных встреч и очной работы, кто-то был вынужден отложить начало реализации проекта, кто-то до сих пор не начал их реализовывать. Это во многом связано с содержанием тех проектов и заявок, которые были поддержаны

компанией, потому что в этом году мы поддержали достаточно много инициатив, где работа предполагалась вестись среди ЛЖВ, находящихся в системе исполнения наказания, где были введены, и до сих пор остаются действующими жесткие ограничительные меры на посещение любыми внешними сотрудниками. Мы планируем продолжать эту программу, но понимаем, что необходимо ввести какие-то изменения в ее направления, чтобы отражать конкретные текущие потребности ЛЖВ, в том числе и потребность в тех сервисах, которые не были распространены ранее - простые базовые вещи, которые раньше делались для очень узкой группы, а теперь получили более широкое распространение, например, доставка APB-препаратов на дом.

О том, кто может принять участие в этих программах: у этой программы нет какого-либо географического и территориального ограничения, то есть любая российская НКО, работающая для ЛЖВ, имеет возможность принять участие в этой программе. В первых двух конкурсах мы внимательно смотрели на заявки от организаций из Екатеринбурга, потому что это первый город в России и, если я не ошибаюсь, пока единственный, подписавший декларацию «Fast Track Cities». На глобальном уровне компания ViiV поддерживает реализацию этой декларации. Нельзя сказать, что предпочтение отдавалось заявкам из Екатеринбурга, но можно сказать, что они рассматривались как отдельный трек. Есть определенные критерии для участия в этой программе, которые объясняются теми ценностями и подходами, которых компания придерживается при взаимодействии с некоммерческими пациентскими организациями. Прежде всего, это прозрачность взаимодействия, которое полностью документируется, оформляется соответствующими договорами; это признание независимости НКО от компании, и этот принцип реализуется в том, что мы ни в коем случае не ищем от пациентских организаций поддержки нашей терапии либо помощи в достижении каких-то коммерческих целей. Мы рассматриваем пациентское сообщество как равноправного самостоятельного партнера. Также реализация принципа независимости проявляется в том, что компания накладывает сама на себя ограничения в том объеме финансирования, который она может выделять в пациентскую организацию, чтобы ни в коем случае не создавалось впечатление, что пациентская организация становится зависимой от финансирования компании.

Вопрос: Мы благодарны за ваши действия и программы. Но есть два момента. Первый момент - не все НКО готовы брать деньги от иностранных компаний, боясь подпасть под статус «иностранных агентов». Второй момент – в России такое большое количество ЛЖВ, но нам приходится конкурировать со странами, где население в разы меньше. Я не говорю, что они не нуждаются в финансовой поддержке, но я считаю, что нужно учитывать количество ЛЖВ в России в более чем 1 миллион людей. Можете сказать, какие у вас планы на этот и на следующий год по России в рамках именно российской, а не международной компании, учитывая, какие есть сложности с зарубежными донорами?

Ответ: У нас есть планы продолжать эту программу. И мы сейчас делаем всё, чтобы запустить ее продолжение уже в этом году с сохранением того фокуса и тех направлений, о которых мы говорили, но с учетом новых реалий и потребностей, которые накладывает коронавирусная инфекция. Скорее, это будет сигнал для потенциальных участников конкурса, о том, чтобы они на этапе продумывания заявок и проектов принимали во внимание и сразу оценивали возможности их реализации в такое непростое время, когда у нас то открыты очные активности, то они закрываются; чтобы сразу можно было продумывать, как будет реализовываться тот или иной проект; и с пониманием тех потребностей, которые возникли в условиях пандемии коронавируса.

По поводу глобальной программы я могу сказать, что компанией ViiV публично представлялось: начиная с 2020 года российские заявки рассматриваются как приоритетные при проведении конкурсных программ. Мы, как российский офис GSK, никак не влияем на решения и на

деятельность ViiV в реализации глобальных программ. Единственное, что мы можем сделать – это донести туда ваши вопросы и ваше беспокойство. Я хочу предложить вам не бояться смотреть на глобальный сайт ViiV. Он достаточно хорошо структурирован и содержит информацию как об объявляемых, так и о проводимых конкурсах. Поскольку ViiV взаимодействует с различными международными некоммерческими структурами, представляющими интересы ЛЖВ, информация о конкурсах ViiV также распространяется и через сеть тех партнерских организаций, с которыми работает компания. Я знаю, что среди присутствующих на сегодняшней встрече есть организации, которые получали или получают наше финансирование.

При участии в российской программе теряется риск так называемого иностранного финансирования, так как поддержка оказывается от российского юридического лица, и, соответственно риски, связанные с признанием НКО «иностранном агентом», сильно минимизируются.

Вопрос: Планирует ли GSK поддержку не только ЛЖВ, но и сервисов по профилактике ВИЧ-инфекции? Например, поддержка сервисных работ по профилактической работе с наркопотребителями, поддержка сервисов психологической помощи людям, употребляющим наркотики, как максимально подверженным риску заражения ВИЧ.

Ответ: По тем проектам, которые мы уже поддержали, мы видим, что подавляющее большинство из них ориентировано на ЛЖВ, имеющих опыт потребления ПАВ, либо являющихся активными потребителями ПАВ. Поэтому работа в этом направлении не нова для GSK. Но мы, продумывая российскую программу, хотели сделать фокус именно на поддержке инициатив, которые более широко направлены на сообщество ЛЖВ. У нас есть проекты, ориентированные на женщин, живущих с ВИЧ, есть проекты, ориентированные на ВИЧ-положительных детей и подростков. Это те особые группы ЛЖВ, которые тоже нуждаются в дополнительных сервисах. Делая отсылку к глобальной инициативе ViiV, хочу сказать, что Россия – один из приоритетов. И на ближайшие годы поддержка инициатив, направленных на сообщество людей, потребляющих наркотики, является тоже одним из приоритетов.

Вопрос: Правильно ли я понял, что пока GSK не планирует заниматься профилактикой ВИЧ?

Ответ: Пока мы занимаемся этой темой в контексте лечения, как профилактики.

Спасибо.

Наша встреча подошла к концу. Мы благодарим представителей GSK, за то, что они нашли возможность принять участие во встрече. По итогам встречи мы планируем обратиться к вам с письмом по поводу судьбы препарата «Триумек». Мы будем признательны, если в ответ вы сможете предоставить нам информацию о причинах задержки регистрации. В Казахстане у нас есть партнёрские организации, у которых есть контакты с регулятором, и, возможно, они смогут донести до него, что российские пациенты нуждаются в «Триумеке». Также по ходу встречи у нас возник ряд других вопросов, которые мы планируем поднять с вами в дальнейшей переписке.