

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

9 декабря 2020 года, Москва

### Представители компании «Янссен»:

- Андрей Поляков, медицинский директор Россия и СНГ,
- Анастасия Джатдоева, директор по доступу препаратов на рынок, Россия,
- Наталья Якушечкина, руководитель группы экономики здравоохранения и доступа препаратов на рынок,
- Рената Стебунова, руководитель медицинского направления инфекционные заболевания,
- Иван Мельник, руководитель стратегического направления инфекционные заболевания,
- Анвар Зубаиров, директор по продукции, направления инфекционные заболевания,
- Юлия Весенева, руководитель направления по коммуникациям и связям с общественностью, Россия и СНГ,
- Екатерина Заболоцкая, специалист по работе с пациентскими организациями Россия и СНГ,
- Дарья Бычкова, менеджер по работе с пациентскими организациями, Россия и СНГ.

## Участники встречи:

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

**Фасилитатор встречи:** Головин Сергей.

Начало встречи. Представление участников.

Добрый день, коллеги. Мы начнем со списка вопросов, которые вы прислали нам заранее. На остальные вопросы и комментарии мы ответим по ходу встречи.

### **Есть ли новые данные по исследованию ингибитора аспидной сборки (JNJ-6379) для лечения вирусного гепатита В (ВГВ)?**

Результаты пока не опубликованы. У компании Johnson&Johnson есть научно-исследовательский проект, который называется «Ocean», он подразумевает разработку нескольких молекул, продуктов для лечения гепатита В и гепатита D. Так же этот проект предполагает подбор режимов лечения гепатита В и гепатита D, которые позволят излечивать эти хронические заболевания, которые на сегодняшний день считаются практически не излечимыми.

Мы знаем, что на сегодня в медицинской практике доступна терапия нуклеотидными и нуклеозидными аналогами. Это очень хорошая терапия, позволяющая людям с хроническим гепатитом В жить долго, без развития тяжелых последствий инфекции, таких как цирроз печени или гепатоцеллюлярная карцинома. Но полностью исключить развитие этих осложнений данные препараты, к сожалению, не могут. К тому же препараты принимаются пожизненно. Поэтому несколько крупных корпораций, научно-исследовательских организаций сегодня занимаются поиском новых подходов, новых молекул для лечения этого достаточно тяжелого и порой жизнеугрожающего заболевания.

Компания Johnson&Johnson разрабатывает препараты - модуляторы сборки вирусного капсида (СAM). У нас было две молекулы; сегодня изучается наиболее продвинутая молекула JNJ-6379. Препараты данного класса мешают сборке белкового капсида или оболочки - с точки зрения биологии - это белок, который должен быть собран вирусом, и без этой оболочки невозможно дальнейшее размножение вируса. Второй очень важный механизм, связанный с тем, что потенциально в каких-то режимах такие препараты будут использоваться для полного излечения гепатита В, это то, что при наличии клетки этих ингибиторов, модуляторов в сборке капсида, в них может сформироваться комплементарно закрученная кольцевая ДНК вируса гепатита В, которая, в свою очередь, является источником генетической информации для дальнейшей сборки вируса. Препараты, которые сегодня используются для лечения гепатита В – энтекавир, тенофовир, к сожалению, никак не могут влиять на кольцевую закрученную ДНК. Поэтому, как только пациент прекращает прием препаратов, в короткий период времени вирус снова начинает размножаться, используя скрытую генетическую информацию, которая сидит в ядре гепатоцитов или, возможно, других клеток, мы точно не знаем. Таким образом, нельзя рассчитывать на излечение. Модулятор сборки капсидов дает нам такую надежду.

Мы находимся сейчас во второй фазе исследования данного препарата. В исследованиях он идет в том числе в комбинациях с препаратом с другим механизмом действия – это короткие интерферирующие РНК. Они тоже влияют на сборку вирусных белков и действуют немного в другом аспекте на вирус гепатита В, а также на сборку его антигена. Важно знать, что они влияют на поверхностный антиген (HBsAg) вируса гепатита В. Здесь мы как раз говорим о проблеме вируса гепатита D: так как вирус дефектный, то он, попадая в организм человека, размножаться в нем не может, но если он попадает в организм человека, у которого уже есть гепатит В, который, соответственно, продуцирует HBsAg, то вирус гепатита D начинает прекрасно себя чувствовать и активно размножаться, используя тот самый HBsAg. Для человека это означает, что гепатит D, являясь очень агрессивным заболеванием, очень быстро приводит к циррозу печени, к декомпенсации функции печени и, соответственно, к гибели. Поэтому лечение такой суперинфекции, ко-инфекции на сегодняшний день очень актуально.

Эта инфекция встречается далеко не во всех регионах мира. В России есть ряд единичных регионов, где несмотря на масштабную вакцинацию от гепатита В сохраняется достаточно высокая заболеваемость вирусом гепатита D или ко-инфекцией. Поэтому, конечно, поиск новых препаратов, которые могли бы излечивать от гепатита В, или существенно влиять на репликацию

этого вируса, в том числе снижать его способность продуцировать HBsAg крайне важно для снижения заболеваемости или полной эрадикации такой инфекции как гепатит D.

На слайде (вставить слайд?) кратко показан механизм действия коротких интерферирующих РНК и результаты фазы 2а, которые демонстрируют, насколько резко снижается концентрация S-антигенов на фоне применения препаратов в разных дозировках.

На графике (вставить слайд?) показаны дозировки, которые давались пациентам во второй фазе, и концентрация S-антигена в логарифмическом формате. Такое резкое снижение наблюдается на 115-й день с момента начала терапии данным препаратом. Исходя из этого результата, есть надежда, что мы получим хороший режим для пациентов, страдающих гепатитом В и D.

Существует три волны проекта Ocean; мы видим, что в разных волнах изучаются разные комбинации. Соответственно, и ожидания от этих комбинаций разные. То есть в первой волне мы вряд ли сможем ожидать, что будет возможность полностью излечивать и предлагать короткие курсы монотерапии модулятором сборки капсидов, но во второй волне мы уже можем говорить о функциональном излечении и о том, что максимальная длительность терапии будет 48 недель. Дальше к режиму комбинации ингибитора сборки капсида и коротких интерферирующих РНК добавляется пегилированный интерферон, и здесь мы ожидаем более высокую частоту излечения, при этом курс тоже будет иметь определенную продолжительность, в частности, 48 недель.

На мой взгляд, мы получили очень оптимистичные цифры, порядка 50-60% достигших полного излечения, если мы говорим о гепатите В, то это очень высокие показатели.

**Вопрос:** Каковы сроки выхода на рынок?

**Ответ:** 2023-2025 годы - это зависит от различных факторов. Мы ожидаем, что если исследования третьей фазы, которые сейчас планируются и скоро начнутся, покажут действительно высокую эффективность модуляторов капсидной сборки, то в 2023 году мы ожидаем появления на рынках Северной Америки и странах ЕС. Российская Федерация будет участвовать в проектах третьей фазы, центры, которые будут в этом участвовать, я, конечно, пока назвать не могу. Но могу надеяться, что мы сможем достаточно быстро зарегистрировать препарат в России и сделать его доступным для пациентов в нашей стране. Комбинация с интерферирующим РНК, скорее всего, будет в 2024 году, и так далее.

**Вопрос:** Будут ли вовлечены в клинические исследования пациенты с циррозом и ВИЧ-инфекцией? Будут ли они составлять отдельные клинические группы в исследовании?

**Ответ:** Нет детальной информации по тому, как будет выглядеть дизайн третьей фазы исследований, но могу предположить, что пациенты с компенсированным циррозом будут включаться. Пациенты с декомпенсированным циррозом, скорее всего будут уже в более продвинутой стадии - фазы ЗБ для исследований, поскольку мы должны быть абсолютно уверены в профиле безопасности лечения для пациентов с продвинутыми стадиями болезней. Что касается пациентов с ВИЧ: скорее всего, это тоже будет фаза ЗБ. Надеюсь, что Россия также будет включаться в эти проекты, но по срокам сказать не могу, надеюсь, на следующей встрече будет больше ясности и понимания.

**Вопрос:** Будет ли рассматриваться фазой ЗБ категория пациентов с ко-инфекцией гепатитом В и гепатитом С?

**Ответ:** Скорее всего, да. На этот вопрос мне сложно ответить, так как всем известно, что в развитых и развивающихся странах сегодня широко доступны режимы для лечения хронического гепатита С с эффективностью более 90%, поэтому подозреваю, что найти пациентов с ко-инфекцией гепатитов В и С для масштабного исследования будет вряд ли возможно. Но мы можем говорить о каких-то локальных проектах для такой категории

пациентов, если увидим, что есть такая высокая потребность, если мы увидим, что у нас в России есть пациенты, которые по каким-то причинам не смогли излечиться от гепатита С.

**Вопрос:** Просьба информировать нас о любой дополнительной информации об исследованиях, которой вы сможете поделиться, чтобы у нас была возможность ее распространять, в том числе о критериях по набору пациентов. И, к сказанному ранее, в России, учитывая низкий охват лечения гепатита С, очень много пациентов с ко-инфекцией гепатитов В и С.

**Ответ:** Мы работаем над тем, чтобы информация обо всех клинических исследованиях была доступной, стараемся размещать ее на сайте компании. Запрос принят, мы проинформируем вас о запуске проекта третьей фазы, и сможем поделиться информацией о дизайне протоколов и критериях включения в исследования.

**Вопрос:** Вопрос от пациентского сообщества по поводу неответчиков на вакцинацию от гепатита В. Мы знаем, что в общей популяции таких примерно 40%, среди ВИЧ-инфицированных их 60-80%. Есть ли мысли, стратегии о том, как правильно вакцинировать людей, прошедших два курса одинарными и двойными дозами и у них не сформировался HBsAg в достаточном количестве?

**Ответ:** У меня есть сомнения в представленных цифрах, так как в обычной популяции на стандартную вакцину с HBsAg хороший ответ – порядка 90%. Вопрос заключается еще и в том, как долго сохраняется иммунный ответ на вакцину от гепатита В, и мы знаем, что есть стандартная рекомендация для взрослых – ревакцинация. Что касается антительного ответа, то проводя аналогию с темой вакцинации от COVID-19, все спрашивают, как долго сохраняется титр антител к тому или иному антигену вируса, и т. д. Это не имеет такого большого значения, как об этом пишут СМИ. Значение в данной ситуации имеет так называемый клеточный иммунный ответ, который измеряется только специальными методами, в специальных научных лабораториях, и никто в реальной практике этого не делает. Например, ответ по уровню интерферонов, которые продуцируются клетками первого звена иммунного ответа. Что касается людей с иммунодефицитом при вакцинации от гепатита В, да, объективно существуют специальные схемы, я сейчас вам их не воспроизведу, так как давно не занимаюсь вопросами вакцины. Существует также специальная схема вакцинации для людей старшего возраста, так как у них происходит естественное снижение уровня иммунитета. К сожалению, эти схемы далеко не у всех продуцируют хороший сильный иммунный ответ, и пока, к сожалению, здесь нет готовых решений и схем, все нужно смотреть индивидуально. Но в общей популяции, поверьте, вакцина от гепатита В - это очень хороший стойкий иммунный ответ, порядка 90%, который может сохраняться и 10, и 15 лет.

Далее перейдем к списку вопросов, которые вы предоставили нам заранее.

**Дарунавир. Планируется ли регистрация комбинированного препарата дарунавир/кобицистат и дарунавир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовира алафенамид фумарат («Symtuza») на территории РФ?**

Janssen фокусируется на создании и расширении доступа пациентов к современным терапевтическим опциям для пациентов с ВИЧ-инфекцией, в частности - НИИОТ 2 поколения. Это этравирин, рилпивирин в виде фиксированной комбинации с тенофовиром и эмтрицитабином. Поскольку данные препараты сочетают в себе высокую эффективность и переносимость, а также благоприятный метаболический профиль. Дарунавир и его возможные комбинации, как представитель класса ингибиторов протеазы (ИП) обладает сравнительно худшей переносимостью и не является метаболически нейтральным препаратом, вызывая повышение уровня ЛПНП, а следовательно, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов. Таким образом, в отличие от современных АРВП, дарунавир не является терапевтической опцией, которая даст какое-либо дополнительное преимущество в терапии людей, живущих с ВИ. Поэтому Janssen не планирует регистрацию комбинаций, содержащих

дарунавир, в частности, дарунавир/кобицистат, в РФ. Это решение обусловлено клиническими показателями.

**Вопрос:** Например, в Казахстане эти препараты регистрируются и продвигаются на рынок. Учитывая, что Казахстан ЕАЭС, скажите, имеются ли у вас отдельные стратегии по разным странам?

**Ответ:** Я не могу прокомментировать стратегию Казахстана. Мы можем лишь озвучить стратегию и продвижение препаратов в нашей стране.

**Вопрос:** Связано ли это только с клиническими аспектами или есть экономическая составляющая, связанная, например, с возможностью разбивки препаратов в рамках аукционов?

**Ответ:** В данном случае у этой схемы нет каких-либо клинических преимуществ, в то время как в нашем портфеле есть препараты с большей эффективностью и лучшей переносимостью. Поэтому как таковой необходимости в этой комбинации нет. То есть, речь идет о клинических аспектах.

**Дарунавир. Планирует ли компания участвовать в российских аукционах на дарунавир и снижать цену на препарат?**

Поскольку потребность в дарунавире полностью удовлетворяется несколькими фармацевтическими производителями (Фармсинтез, Хетеро, Р-Фарм и др.), компания «Янссен» не планирует участвовать в аукционах (это касается всех дозировок препарата).

**Вопрос:** Это решение было принято исходя из экономической целесообразности или из-за того, что не были приняты шаги по локализации производства или какие-то формальные шаги, необходимые для вывода препарата в России?

**Ответ:** В данном случае препарат имеет множество генериков, и точки зрения экономической целесообразности заниматься продвижением препарата на территории РФ нецелесообразно, так как рынок в нем полностью удовлетворен.

**Дарунавир. Планируются ли исследование по применению комбинированного дарунавира у детей, разработка детской дозировки?**

Компания не планирует проведение исследований дарунавира в педиатрической популяции, но мы будем использовать данные, которые в настоящее время собирает компания Gilead в рамках исследования GS-US-216-0128 (clinicaltrials.gov; NCT02016924). Подача досье на FDC 675 мг DRV и 150 мг COBI (таблетка с рисклой) для детей 6-12 лет и/или с массой тела не менее 25 кг запланирована в Европе на 4 квартал 2022 г. Единственно возможное исследование, которое запланировано для диспергируемой комбинации FDC DRV/со 600 мг/90 мг, это исследование приемлемости (вопросник по вкусовым качествам) для детей - одна доза DRV/со в качестве дополнения к их текущей терапии от ВИЧ. Это исследование запланировано для детей от 3 лет и старше с массой тела 15-25 кг, подача в Европе предположительно запланирована на 3 квартал 2023 года. Но, как мы уже сказали, для РФ таких планов нет. Решение «Янссен» о том, что регистрация комбинаций, содержащих дарунавир, в РФ не планируется, распространяется и на детские формы препаратов.

**Вопрос:** Если общая стратегия компания в том, что дарунавир не имеет какой-то клинической значимости, то в чем тогда целесообразность на глобальном уровне проведения данного исследования по детским дозировкам?

**Ответ:** Одно из исследований – таблетка с рисклой для более старшей возрастной категории детей, проводит компания Gilead, поскольку комбинация с кобицистатом. Вопрос приемлемости исследования для диспергируемой таблетки тоже пока обсуждается – он только в планах, и исследование нигде не заявлено.

**«Эвиплера» (тенофовир/эмтрицитабин/рилпивирин). По какой причине произошли срывы закупок и перебои с предоставлением «Эвиплеры»? Какие меры предпринимаются, чтобы избежать этой ситуации в дальнейшем?**

28.02.2020 года МЗ РФ объявил аукционы по «Эвиплере», и при формировании начальной максимальной цены контракта указал некорректную цену, а именно, цену генерика, которая была зарегистрирована и опубликована в государственном реестре лекарственных средств, несмотря на действующую патентную защиту на препарат «Эвиплера». В итоге никто из участников на аукцион не вышел, и он был признан несостоявшимся. Далее, в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции переобъявление аукционов по цене оригинального препарата «Эвиплера» заняло больше времени, чем обычно. Соответственно, как только был объявлен аукцион по цене оригинальной «Эвиплеры», на него вышли участники, он состоялся, и, в соответствии с требованиями Минздрава РФ и сроками гос. контракта, была произведена поставка.

С нашей стороны, как держателей регистрационного удостоверения, предпринимаются постоянные действия по постоянному напоминанию Минздраву России о наличии патентной защиты препарата «Эвиплера» и о сроках длительности этой патентной защиты в РФ. Это делается с надеждой на то, что чем чаще мы будем напоминать об этом Минздраву, тем меньше вероятность неправильного формирования начальной максимальной цены контракта. Никаких принципиальных изменений в алгоритмах закупок, судя по текущей ситуации, не предполагается.

**Вопрос:** Недавно появилась новая структура Минздрава РФ – ФКУ «Федеральный центр планирования организации лекарственного обеспечения граждан», и. о. руководителя – Елена Анатольевна Максимкина. Были ли у вас какие-то коммуникации с этим ведомством? Как вы видите закупки 2021 года, в том числе, по препаратам для лечения ВИЧ, учитывая, что со следующего года этим будет занимать федеральный центр по лекобеспечению.

**Ответ:** С Еленой Анатольевной мы находимся в постоянном контакте. Последняя коммуникация была на прошлой неделе, когда она уже не являлась сотрудником Минздрава России, и это был ее первый день в новой должности. По поводу следующего года: все держатели регистрационных удостоверений и все поставщики получили запросы от Минздрава России, как это обычно бывает в конце каждого календарного года, с теми количествами препаратов, которые были собраны в качестве заявки от специалистов из субъектов РФ, с вопросом, сможет ли компания поставлять такое количество препаратов, и если да, то в какой срок. На этот вопрос был вовремя дан ответ в соответствии со сроками, установленными Минздравом РФ. Исходя из этого ответа и доступного финансирования, по опыту прошлых лет, Минздрав России будет формировать окончательные объемы закупки, аукционную документацию и объявлять аукционы. Аукционы доступны на открытой площадке, где поставщики могут их отслеживать и выходить на них для участия. Мы представляем себе этот процесс так. Пока он дошел до точки направления держателям регистрационных удостоверений запросов о возможности поставки определенного количества в определенные сроки. После этой точки процесс пока не заходил. Но обычно в это время года, в начале-середине декабря, он за пределы этой точки и не выходит, потому что календарный цикл поставок несколько смещен, и он проходит не с января по январь, а примерно с марта по март. По нашей оценке, для данного сезона, на 9 декабря, ситуация находится в норме, несмотря на некоторые организационные изменения.

**Вопрос:** Правильно ли я понимаю, что, по вашему мнению, в связи с нововведениями ничего не изменится?


**Ответ:** Да, по нашему мнению скорее всего технически процесс закупок не изменится. И главными факторами, которые будут определять доступность, будут являться доступность и объемы финансирования.

**«Эвиплера». Есть ли новые данные, в том числе из РФ, по применению «Эвиплеры» в клинической практике у беременных? Будет ли препарат включен в перечень рекомендованных опций при беременности в новую версию российских клинических протоколов?**

В текущих клинических рекомендациях «ВИЧ инфекция у взрослых» от 2017 года «Эвиплера» входит в список препаратов, рекомендованных для особых групп пациентов, которые включают и беременных женщин. Также «Эвиплера» включена в проект новых клинических рекомендаций для той же группы пациентов.

С точки зрения опыта, имеющихся данных и публикаций в России препарат применяется у беременных женщин, и количество случаев его применения у ВИЧ-инфицированных беременных женщин увеличивается, однако этот опыт с большим количеством участников пока не был обобщен.

*[примечание: данная информация добавлена после встречи] Имеющийся опыт позволил внести изменения в ИМП от 23.12.2020 года<sup>1</sup>.*



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Эвиплера**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг + 300 мг + 200 мг


Янссен-Силаг С.п.А., Италия

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « 23 » 12 2020 г.

Старая редакция	Новая редакция
<p><b>Период грудного вскармливания</b> Применение при беременности и в период грудного вскармливания</p> <p>Женщинам с детородным потенциалом / контрацепция у мужчин и женщин</p> <p>Применение препарата Эвиплера должно сопровождаться использованием эффективной контрацепции.</p> <p>Беременность</p> <p>Достаточных и хорошо контролируемых исследований применения препарата Эвиплера у беременных женщин нет. Имеется ограниченное количество данных (менее 300 исходов беременности) использования рилпивирина у беременных женщин. Во время беременности было отмечено снижение концентрации рилпивирина, таким образом, вирусная нагрузка должна контролироваться более тщательно. Большое количество данных у беременных женщин (более 1000 исходов беременности) указывает на отсутствие врожденных пороков развития плода или фетальной/неонатальной токсичности при использовании эмтрицитабина и тенофовира дизопроксала.</p> <p>Исследования у животных не выявили прямых или косвенных вредных эффектов, связанных с репродуктивной токсичностью компонентов препарата Эвиплера.</p> <p>В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать применения препарата Эвиплера во время беременности.</p>	<p><b>Период грудного вскармливания</b> Применение препарата Эвиплера во время беременности может быть рассмотрено, если это необходимо.</p> <p>Женщинам с детородным потенциалом / контрацепция у мужчин и женщин</p> <p>Применение препарата Эвиплера должно сопровождаться использованием эффективной контрацепции.</p> <p>Беременность</p> <p>Достаточных и хорошо контролируемых исследований применения препарата Эвиплера или его компонентов у беременных женщин нет. Небольшое количество данных (от 300 до 1000 исходов беременности) демонстрирует отсутствие врожденных пороков развития плода или фетальной/неонатальной токсичности при применении рилпивирина у беременных женщин. Во время беременности было отмечено снижение концентрации рилпивирина, таким образом, вирусная нагрузка должна контролироваться более тщательно. Большое количество данных у беременных женщин (более 1000 исходов беременности) указывает на отсутствие врожденных пороков развития плода или фетальной/неонатальной токсичности при использовании эмтрицитабина и тенофовира дизопроксала.</p> <p>Исследования у животных не выявили прямых или косвенных вредных эффектов, связанных с репродуктивной токсичностью компонентов препарата Эвиплера.</p>
<p><b>Фертильность</b> Нет доступных данных о влиянии препарата Эвиплера на фертильность. Исследования у животных не выявили вредных эффектов эмтрицитабина, рилпивирина гидрохлорида или тенофовира дизопроксала на фертильность.</p>	<p><b>Фертильность</b> Нет доступных данных о влиянии препарата Эвиплера на фертильность. Исследования у животных не выявили вредных эффектов эмтрицитабина, рилпивирина гидрохлорида или тенофовира дизопроксала на фертильность.</p>

Эксперт по регистрации  
ООО «Джонсон & Джонсон»



Лазарева А.С.

В западных публикациях в последние годы появилось две работы. В 2018 году автор O. Osiyem с соавторами опубликовали результаты исследования фармакокинетики и эффективности рилпивирин среди 19 беременных женщин. Было отмечено, что, несмотря на то что во время беременности концентрация рилпивирин в крови снижается, препарат был эффективен в отношении вирусологической супрессии и предотвращения вертикальной передачи ВИЧ<sup>2</sup>. И в 2020 году автор P. Frange с соавторами опубликовали результаты исследования, оценивающего эффективность смены рилпивирин-содержащей терапии при наступлении беременности на

<sup>1</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=2d47d661-5208-44da-bec4-be03c3531777&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2d47d661-5208-44da-bec4-be03c3531777&t=)

<sup>2</sup> [Osiyemi O, Yasin S, Zorrilla C, Bicer C, Hillewaert V, Brown K, Crauwels HM. Pharmacokinetics, Antiviral Activity, and Safety of Rilpivirine in Pregnant Women with HIV- 1 Infection: Results of a Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study. Infect Dis Ther. 2018 . Mar;7(1):147-159. doi: 10.1007/s40121-017-0184-8. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29335895; PMCID: PMC5840103]



схему, не содержащую рилпивирин. Было отмечено, что в случае вирусологической супрессии на рилпивирин-содержащей схеме, продолжение этой схемы во время беременности ассоциировалось с меньшим риском увеличения вирусологической нагрузки, чем при смене терапии на схему, не содержащую рилпивирин<sup>3</sup>.

**«Эвиплера». Насколько реален в ближайшие годы перевод детей до 12 лет на опции «вся схема в одной таблетке»?**

Эффективность и безопасность применения «Эвиплеры» у детей до 12 лет изучена не была. В данный момент не проводятся исследования, направленные на оценку эффективности и безопасности данной комбинации среди детей младше 12 лет. В данный момент проводится многоцентровое исследование «Янссен» для оценки фармакокинетики, эффективности и безопасности рилпивирин в сочетании с разными препаратами, в том числе с такими как зидовудином, абакавиром, тенофовир/ламивудин или тенофовир/эмтрицитабин среди детей и подростков от 6 до 18 лет. Исследование сейчас в активной фазе, и оно должно закончиться в августе 2022 года<sup>4</sup>.

Что касается регистрации, нужно отметить, что обычно изменения в российскую инструкцию по медицинскому применению препарата проводятся после того, как они были внесены на уровне Европы. В этом случае за изменения инструкции отвечает компания Gilead. Поэтому о дальнейших планах имеет смысл разговаривать с этой компанией, как с разработчиком, в том числе, по вопросу расширения возрастной категории.

**Вопрос:** Это исследование по рилпивирину в сочетании с разными НИОТ основами? И именно компания Gilead отвечает за данное исследование?

**Ответ:** Да, и за исследование отвечает компания Gilead

**Вопрос:** Правильно ли я понимаю, что исследование проводится на территории Европы, в России оно не проводится?

**Ответ:** Да, данное исследование в России не проводится.

**«Эвиплера». Планируется ли внесение в инструкцию пункта о необходимости и частоте наблюдения плотности костной ткани?**

В текущей версии инструкции по медицинскому применению препарата «Эвиплера» есть раздел, описывающий влияние препарата на костную ткань. В этом разделе описаны результаты клинических исследований и указано, что для пациентов с остеопорозом рекомендуется рассмотрение альтернативной схемы терапии.

В проект клинических рекомендаций для взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов Мазуса Алексея Израилевича добавлен блок по мониторингу состояния костной ткани и побочных эффектов в раздел «Лабораторное обследование в целях мониторинга состояния пациента», где указаны методы и частота обследований. Как я уже сказала ранее, изменения в инструкцию вносятся после того, как они были сделаны в Европе, где за изменения отвечает компания Gilead.

**Вопрос:** Мы слышим от представителей пациентского сообщества, что есть потребность в более простой части инструкции для пациентов, где будут указаны базовая информация по приему препарата, контролю анализов. В частности, по «Эвиплере» - важность приема с калорийной пищей, контроля плотности костной ткани и т. д. Пациенты, которые принимают «Эвиплеру», говорят, что врачи не доносят важность этих моментов, и в таком случае взять информацию, кроме как из инструкции, пациентам неоткуда. Мы обсуждали это с Минздравом и другими

<sup>3</sup> [Frange P, Tubiana R, Sibiude J, Canestri A, Arvieux C, Brunet-Cartier C, Cotte L, Reynes J, Mandelbrot L, Warszawski J, Le Chenadec J; ANRS EPF CO1/CO11 Study Group. Rilpivirine in HIV-1-positive women initiating pregnancy: to switch or not to switch? J Antimicrob Chemother. 2020 May 1;75(5):1324-1331. doi: 10.1093/jac/dkaa017. PMID: 32157283.]

<sup>4</sup> Clinicaltrials.gov; NCT00799864

заинтересованными сторонами. Ведется ли такая дискуссия на уровне компании? Планируете ли вы дополнять инструкцию более простым разделом для пациентов?

**Ответ:** Любое дополнение к инструкции нужно одобрять. И в этом случае тоже придется проходить весь путь, что и в случае других изменений. Мы не можем внести изменения только в России, это должна быть общая стратегия по продукту. Мы адресуем ваш вопрос нашим коллегам из регуляторного отдела, они помогут с точки зрения текущего документооборота. Насколько мы знаем, для ЕАЭС идет немного другой пакет документов. И вы совершенно правы, если брать препараты не для лечения ВИЧ, то там есть листок-вкладыш, в котором содержится более упрощенная информация для пациентов. Мы уточним, планируются ли изменения для текущих препаратов с точки зрения подачи. Текущие препараты действуют в рамках текущих инструкций, а для новых, подачи которых идут через ЕАЭС, уже реален новый документооборот. Мы уточним подробности.

**«Эвиплера». Планируется ли снижение цены на данный препарат? Чем обоснована его текущая, на наш взгляд завышенная, стоимость?**

Цена «Эвиплеры» в России является минимальной не только среди референтных стран, но и в мире (на основании данных Pricentric, системы, аккумулирующей данные по публичным ценам и препаратам из открытых источников в разных странах<sup>5</sup>), в связи с чем дальнейшее снижение на одном локальном рынке не планируется.

Обычно цена на препарат является математической функцией, которая зависит от распространенности применения препарата. В России есть клинические рекомендации, и нормативно-правовая база в последние годы придала им более значимую роль. И согласно этим рекомендациям<sup>6</sup> «Эвиплера» – препарат для особых групп пациентов, и в соответствии со стандартом<sup>7</sup> может быть назначен 3,4% от всей популяции пациентов, получающих АРТ. Таким образом высокого потенциала применения «Эвиплеры» в популяции нет, так как максимум – это 3,4%, а сейчас эта цифра ещё меньше, причем значительно. Ограниченность популяции пациентов и тот факт, что цена является минимальной в мире, привели к тому, что снижение цены сейчас не рассматривается. Кроме того, с учетом ограниченной популяции, цена не является значимым барьером для доступа к препарату.

**Вопрос:** Есть замечание о том, что есть разные системы подсчета стоимости препаратов. Иногда это стоимость брендового компонента плюс генерическая составляющая. В Таиланде стоимость брендового компонента составляет около 10 долларов за месячный курс. Если прибавить еще 15 долларов за тенофовир и эмтрицитабин, всё равно цена получается ниже вашей.

**Ответ:** В РФ ценовое регулирование построено на стоимости торгового наименования. И если препарат входит в ЖНВЛП, то цена за торговое наименование в России сравнивается с ценой за торговое наименование списка референтных стран, который установлен приказом Минздрава, который регулирует всю политику ценообразования на препараты из ЖНВЛП. Соответственно, в нашей нормативно-правовой базе нет такого способа ценообразования, в котором рассматривалась бы стоимость какого-либо выборочного компонента в различных странах мира и затем проводилось бы математическое суммирование. Мы действуем согласно нормативно-правовой базе, и регулярно предоставляем данные в ФАС и в Минздрав информацию по стоимости ТН «Эвиплера» и ТН «Комплера» (тенофовир/эмтрицитабин/рилпивирин) в референтных странах и во всех других странах мира. И мы знаем, что ФАС и Минздрав сами

---

<sup>5</sup> <https://pricentric.alscg.com>

<sup>6</sup> Клинические рекомендации Минздрава РФ «ВИЧ-Инфекция у взрослых», 2017 год. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ.

<sup>7</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 ноября 2018 г. N 799н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи взрослым при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (особые случаи антиретровирусной терапии первого ряда)"

регулярно проверяют это и без нашего участия, имея доступ к тем же базам, что и мы. Данную информацию и мы прозрачно предоставляем по любому запросу. И регулятор убеждается в том, что мы действуем в соответствии с их нормативно-правовым регулированием ценообразования. Минздрав занимается регулярными проверками правильности способов ценообразования на основании той же самой информации о стоимости торгового наименования.

Если страна перейдет на другой принцип регулирования ценообразования комбинированных препаратов, это затронет весь рынок лекарственных препаратов и будут установлены другие правила, другая нормативно-правовая база, произойдет перестройка политик ценообразования, в соответствии с которыми все будут работать. Перед тем, как это произойдет, будет общественное обсуждение, далее будет постройка рынка в целом списке терапевтических областей, где активно применяются комбинированные препараты. Но пока ничего такого не происходит, потому что государство регулирует цены на комбинации таким образом.

**Вопрос:** Вы всегда были приверженцами такой системы, что чем выше объем, тем ниже цена. За последние 2 года объем вырос в 4 раза: с 4000 до 16000, а сейчас, в соответствии с информацией из письма Минздрава РФ производителям, которое вы упоминали, «Эвиплера» будет занимать 3,6% от всех годовых курсов. Но при этом снижение цены вообще не происходит.

**Ответ:** В письме не содержится обязательство Минздрава купить данный объем препарата. Там содержится вопрос к фармакологической компании, сможет ли она технически произвести и предоставить данный объем. По нашему многолетнему опыту объем фактических закупок отличается от объема, прописанного в письме, в несколько раз. Поэтому пока нам нечему радоваться, так как имеющаяся в письме информация – это просто информация об объеме потребности. При этом, по печальному опыту прошлых лет, у нас есть уверенность, что закупка в таком объеме не произойдет. Решение об объеме фактической закупки не принимаются в коллегиальном обсуждении при участии разных участников рынка. Они принимаются в закрытом режиме, не прозрачно. Соответственно, нет смысла рассматривать цифры из письма как указания обеспечить пациентов чем-то из перечисленного.

Хочу ещё раз повторить, что на протяжении последних четырех лет, с тех пор как «Эвиплера» вошла в федеральное финансирование и вошла в перечень ЖНВЛП, мы уже работаем по минимальной цене в мире. Возвращаясь к вопросу о связи цены и объема, компания изначально шла на риски, устанавливая минимальную цену, не имея информации о предполагаемых объемах. Поэтому сейчас нет весомых оснований изменять сложившийся подход.

**Вопрос:** В предыдущем вопросе речь изначально шла не о государственном формировании цены, а о принципах ценообразования внутри компании. Также есть информация, что цифры из предыдущего аналогичного письма и фактически закупленный объем в 2019 году совпали практически на 100% (в отличии от двух предшествующих лет, где они действительно отличались). Таким образом, есть основания считать, что в этом году цифры также будут соответствовать. Так или иначе, ваш объем закупок значительно увеличился, но никаких движений в сторону снижения цен при этом не происходит. Это целенаправленная политика компании, принципиально не двигаться по цене?

**Ответ:** Компания никогда не участвовала напрямую в аукционах. В аукционах учувствуют поставщики. Есть производители, которые берут на себя участие в аукционе и логистику препарата, как, например, производитель долутегравира. Но многие компании не берут на себя дополнительные риски, и мы относимся к их числу. Что касается политики ценообразования, то когда препарат разработан компанией «Янссен», и для нас прозрачны все расходы на всех этапах, то у нас есть большая степень влияния на ценообразование продукта. Но в данном случае мы имеем дело с партнерским продуктом, и у нас есть определенные условия - логистические, финансовые и другие, которые устанавливает партнер, в данном случае Gilead, которыми мы не можем пренебречь, и которые нас ограничивают, лишают гибкости.

По поводу пресловутого письма Минздрава производителям: как раз за последний год поменялись некоторые принципы работы Минздрава, и мы меньше, чем когда-либо, можем полагаться на совпадение указанных и фактических цифр. В 2018 году Минздрав России в качестве подобных писем направлял те объемы, которые он уже собирается купить. Однако по результатам прошлого года Минздрав по всем федеральным программам (речь не только о ВИЧ) начал действовать так: сразу после завершения сбора заявки всем рассылаются письма, и после получения ответов от всех поставщиков и производителей Минздрав осуществляет второй этап - сравнение предложений со своим доступным финансированием. То есть если раньше было больше уверенности, что эта цифра перейдет в обеспечение, то сейчас из-за изменения принципа работы мы уверены в этом меньше.

**Вопрос:** Есть сведения, что в декабре 2020 года правительством будут выделены дополнительные деньги на АРВ-препараты. Из письма Минздрава известно, что в 2020 году было закуплено 50% дорогостоящих АРВ-препаратов, в том числе «Эвиплеры», от запрашиваемого регионами объема. Есть ли сведения, сколько будет закуплено «Эвиплеры» на дополнительно выделенные деньги?

**Ответ:** Мы этого пока сами не знаем. Минздраву придется очень оперативно распорядиться этими деньгами. Деньги выданы на 2020 год, и в не очень подходящее время, когда на осуществление стандартных аукционных процедур времени уже технически не остается, без нарушения Федерального закона №44<sup>8</sup>. Закупка будет осуществляться другим способом, у единственного поставщика, по согласованию с правительством. При таких условиях информация о закупке не видна на сайте госзакупок<sup>9</sup>. Поэтому мы сами пока не знаем, каким будет объем закупок.

**Вопрос:** Мы проверили данные, и убедились, что план (цифра из письма Минздрава) и закупка в 2019 году отличались всего на 5%, в 2020 году всего на 10%. Потребность практически совпадает с реальной закупкой. И это без учета региональных закупок. Просьба прокомментировать эту информацию.

**Ответ:** Наши данные, как получателей данного письма отличаются от ваших. В соответствии с нашими данными расхождения цифр гораздо существеннее.

*[примечание: данная информация добавлена после встречи] В 2019 году Минздрав в письме к фармакологическим компаниям отражал скорректированный запрос, который был ниже собранной заявки.*

**Вопрос:** Предлагаем обменяться данными. Мы пришлем вам имеющиеся у нас данные, чтобы сравнить их с вашими.

**Ответ:** Хорошо, спасибо.

**Вопрос:** Мы несколько месяцев назад общались с вами по поводу того, что у некоторых пациентов, принимающих «Эвиплеру», возникает резистентность, в результате чего люди вынуждены отказываться от этой схемы лечения. Много ли подобных случаев по России зафиксировано вами? Какова ваша реакция на такие случаи?

**Ответ:** Информацию, которую вы передали нам тогда, я направила в наш отдел фармаконадзора, и этот случай с пациенткой был внесен в протоколы и систему фармаконадзора, и мы связались с этой пациенткой. Официальная информация о том, какое количество таких случаев зафиксировано, не является открытой, и выдается по запросу. Данный случай с пациенткой был для нас удивителен. Судя по реакции отдела фармаконадзора, это, похоже, первый такой случай. Данная ситуация является скорее исключением, чем правилом.

---

<sup>8</sup> Федеральный закон "О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд" № 44-ФЗ

<sup>9</sup> <https://zakupki.gov.ru/>

Но, с учетом ситуации с обеспечением терапией пациентов в России, проблема резистентности является актуальной, так как врачам нередко приходится вынужденно без медицинских показаний производить замены схем и препаратов. К тому же тестов на резистентность проводится крайне мало, соответственно, есть не выявленные, незафиксированные случаи развития резистентности. Барьер устойчивости у рилпивирин достаточно высокий при условии, что препарат назначен при невысокой вирусной нагрузке – менее 100000 копий. И это условие указано в инструкции по применению. Если данное условие соблюдено, пациент привержен к лечению, то риск развития резистентности достаточно низок.

**Рилпивирин. Планируется ли снижение цены на рилпивирин и подача досье для включения в Перечень ЖНВЛП? Изменилась ли позиция компании по вопросу включения препарата в ЖНВЛП?**

Этот вопрос мы обсуждали и в прошлые годы. Наша позиция не изменилась ввиду наличия такой терапевтической опции, как комбинация рилпивирин с тенофовиром и эмтрицитабином («Эвиплера»), которая благодаря удобству приёма способствует высокой приверженности пациентов терапии. Монопрепарат рилпивирин («Эдюрант») у нас не ассоциируется с какими-либо дополнительными преимуществами для пациентов с ВИЧ-инфекцией. Это подтверждается и цифрами потребности в препарате – по данным открытых источников сейчас всего 113 пациентов на монопрепарате рилпивирин (данные IQVIA 2020). При обсуждении по включению новых препаратов в ЖНВЛП мы всё чаще слышим вопрос по поводу потребности, и всё чаще звучит фраза, что отсутствие в ЖНВЛП не закрывает доступ к препарату. Это было и на последней комиссии по ЖНВЛП. Когда комиссия слышит о потребности для 100-200 человек, то комиссия начинает активно и негативно обсуждать, зачем в ЖНВЛП нужен препарат с такой низкой потребностью. Аргумент о том, что ЖНВЛП фиксирует цену, членами комиссии никак не воспринимается. И компания, и эксперты, участвующие в оценке досье, прошли большой путь, чтобы дойти до этой комиссии. Мы понимаем, что при 113 пациентах этот путь с вероятностью в 99% будет пройден негативно. Этот год нам это очень ярко показал. В связи с вышесказанным рилпивирин не планируется для включения в ЖНВЛП. Снижение цены на него также не планируется.

**Вопрос:** Я как представитель пациентского сообщества с весны 2019 года столкнулся с ситуацией, когда из-за перебоев с рилпивирин в Москве пациентов переводили на другие схемы, например на «Эвиплеру» или на схемы с долутегравиром. И нынешняя ситуация с количеством пациентов на монопрепарате рилпивирин имеет корни в 2019 году, так как произошел массовый отказ от схем с «Эдюрант» из-за его отсутствия. Я как представитель клиники могу сказать, что мы уже давно не можем закупить «Эдюрант» в нашу аптеку, так как его нет в наличии.

**Ответ:** Про ситуацию с дефектурой «Эдюранта» нам ничего не известно. Препарат у нас есть, и проблем с поставками «Эдюранта» не было.

**Вопрос:** Вы говорили, что цена на «Эвиплеру» в России сейчас самая низкая в мире, а какова ситуация с ценой на «Эдюрант»?

**Ответ:** Цена на «Эдюрант» не регулируется «сверху», и поэтому цену на него определяет не производитель, а рынок. Потому что цену «сверху» регулирует ЖНВЛП. Поэтому по какой цене его покупает рынок, мы не знаем. В аукционах мы напрямую не чувствуем, поэтому для того, чтобы купить «Эдюрант» держатель бюджета, в данном случае региональный Минздрав, действует по приказу установления начальной максимальной цены контракта и собирает от поставщиков коммерческие предложения. Поэтому мы не имеем никакого отношения к поставкам препарата в регионы РФ, за исключением вопросов, связанных с его наличием на складе и поставкой дистрибьютерам. Рынок регулирует цену на «Эдюрант» самостоятельно.

**Вопрос:** Но вы предлагаете цену поставщикам.

Ответ: Если бы у нас были сигналы то том, что держатели бюджета не согласны с ценой и предлагают поставщикам рассмотреть другие цены, то мы бы под это подстроились. Однако таких сигналов у нас нет.

**Вопрос:** Возможно, эта ситуация является причиной низкого спроса на «Эдюрант».

**Ответ:** Возможно, это так. В любом случае спрос определяют врачи-специалисты. Высокого неудовлетворенного спроса у специалистов не имеется. Просто у специалистов такое понимание препарата, что он не нужен в большом количестве.

**Вопрос:** В связи с исследованием по применению рилпивирин среди детей и подростков от 6 до 18 лет, где рилпивирин выступает в роли монокомпонента, если это исследование закончится удачно, то повлияет ли это на вашу позицию по доступу к монокомпоненту в России? Если будет рекомендация использовать рилпивирин для детей и подростков от 6 до 18 лет, будет ли это внесено в инструкцию только к «Эдюранту» или также изменится инструкция и к «Эвиплере»? Каково наиболее вероятное развитие событий?

**Ответ:** Тут многое будет зависеть от исхода данного исследования, так как рилпивирин исследуется с разными комбинациями НИОТ. Так же многое зависит от позиции компании Gilead на эту тему, и если вопрос будет стоять именно о комбинации в виде «Эвиплеры», то вопрос нужно будет адресовать именно им. По поводу возможного изменения инструкции к рилпивирину, как монокомпоненту, к сожалению, сейчас ответить не могу. Для этого нужно сначала узнать результаты исследования. Мы дополнительно уточним данный вопрос с нашими глобальными коллегами, поскольку исходно не запрашивали у них данную информацию.

**Каботегравир+рилпивирин («Sabenuva»). Есть ли информация о том, какая из компаний – Janssen или GSK – будет отвечать за регистрацию и продвижение препарата в РФ?**

Регистрация проводится совместными усилиями компаний: Janssen регистрирует инъекционную форму рилпивирин, а GSK/ViiV – инъекционную форму каботегравира. За продвижение препарата на территории РФ отвечает GSK/ViiV.

**Этравирин. На сайте компании и в официальном реестре есть информация о регистрации детской дозировки этравирина. Когда, по вашей информации, данный препарат может быть доступен для пациентов? Планируется ли пересмотр зарегистрированной цены на детскую дозировку? С чем связан тот факт, что цена для особой группы пациентов, согласно нашим расчетам, возрастает в 1,7 раза?**

12.05.2020 года в РФ были зарегистрированы педиатрические дозировки этравирина 25 мг и 100 мг. Цена есть в государственном реестре лекарственных средств. Введение в гражданский оборот состоялось 27.11.2020 года, таким образом новая терапевтическая опция уже доступна для терапии детей с ВИЧ-инфекцией с 6 лет в рамках регионального бюджетирования, а с 2021 года она будет доступна в рамках федеральной программы и регионального бюджетирования.

Цена на данные дозировки является минимальной не только среди референтных стран, но и в мире. Относительно расчетов разницы в цене, которая может возникать при применении дозировки 25 мг, учитывая оптимальный режим дозирования с использованием комбинации дозировок 25 мг и 100 мг с целью минимизации количества таблеток на прием, разница в цене составляет не более 24% (дозировка 150 мг) и не более 14% (дозировка 125 мг).

Количество пациентов, которым показаны такие дозировки этравирина, достаточно небольшое. Так как речь идет о малой группе пациентов, нет значимого влияния на бюджет при применении этравирина в таких дозировках. Дозировка 125 мг показана пациентам с массой тела от 20 до 25 кг, дозировка 150 мг – при массе тела от 25 до 35 кг.

С учётом вышесказанного и низкого объёма производства этравирина 25 мг (ряд стран отказались от препарата из-за убыточности), пересмотр цены не планируется.

**Этравирин. Планируется ли снижение цены на «Интеленс» (этравирин) с учетом большого количества альтернативных опций, которые появились за последнее время на рынке (долутегравир, элсульфавирин, схема с элвитегравиром)? Если да, то до какого уровня?**

Пока мы не проводили конкурентный анализ. И, согласно правилам нормативно-правового регулирования, мы его проводить уже не должны. Анализ цены проводится теми новыми компонентами, которые приходят в ЖНВЛП и сравнивают себя по фармакоэкономике с теми компонентами, которые уже в ЖНВЛП присутствуют. Следует отметить, что цена на препарат в России тоже самая низкая в мире.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ<sup>10</sup> «Интеленс» показан в случае устойчивости ВИЧ к другим препаратам и в соответствии со стандартом<sup>11</sup> может быть назначен 3,2% пациентов от всей популяции, получающих АРТ. Таким образом цена на «Интеленс» не является значимым барьером для доступа нуждающихся в этом препарате пациентов. У долутегавира, согласно рекомендациям и стандартам, охват значительно более широкий, чем у этравирин. Каждой опции отведено своё место в соответствии с размером популяции, нуждающейся в данной опции. Разное виденье специалистов на место того или иного препарата в терапии приводит к разному ценообразованию.

**Этравирин. Существуют ли исследования или планы по проведению исследований эффективности однократного приема этравирин?**

Период полувыведения этравирин составляет 30-40 часов, что является основанием для исследования возможности применения однократно в сутки. Такие работы проводились<sup>12</sup>. В исследовании фармакокинетики у здоровых добровольцев минимальная концентрация в плазме была на 25-26% ниже при однократном режиме приема, а максимальная концентрация - выше на 42-44%. В трех исследованиях с ВИЧ-инфицированными пациентами минимальная концентрация этравирин у пациентов с режимом однократном режиме приема была аналогичной или превышала таковую у пациентов с режимом два раза в день. Доступны ограниченные данные по эффективности однократного приема этравирин.

В исследовании SENSE, которое проводилось у ВИЧ-инфицированных наивных пациентов, 75.9% получивших терапию 400 мг этравирин однократно в комбинации с НИОТ имели неопределяемую вирусную нагрузку (ВН <50 копий/мл) на 48 неделе.

Ряд исследований демонстрирует данные по возможности однократного приема этравирин, однако следует иметь в виду, что единственная одобренная схема применения препарата «Интеленс» – это прием внутрь 2 раза в сутки, и изменения в инструкции в разделе «Способ

---

<sup>10</sup> Клинические рекомендации Минздрава РФ «ВИЧ-Инфекция у взрослых», 2017 год. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ.

<sup>11</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 ноября 2018 г. N 799н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи взрослым при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (особые случаи антиретровирусной терапии первого ряда)"

<sup>12</sup> 1. Schöller-Gyüre M et al., Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine. J Clin Pharmacokinet. 2009;48(9):561-74

2. DeJesus E et al. Pharmacokinetics of once-daily etravirine without and with oncedaily. darunavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV type-1-infected adults. Antivir Ther. 2010;15(5):711-20.

3. Schneider L et al., Switch from etravirine twice daily to once daily in nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-resistant HIV-infected patients with suppressed viremia: the Monetra study. HIV Clin Trials 2012; Sep-Oct 13(5):p284-288.

4. Gutiérrez-Valencia A et al., Intracellular and plasma pharmacokinetics of 400 mg of etravirine once daily versus 200 mg of etravirine twice daily in HIV-infected patients. Antimicrob Chemother. 2012; Mar;67(3): p681-684.

5. Nelson M et al. A comparison of neuropsychiatric adverse events during 12 weeks of treatment with etravirine and efavirenz in a treatment-naïve, HIV-1-infected population. AIDS. 2011; 25(3):335-40.

6. Gazzard B et al. Phase 2 double-blind, randomised trial of etravirine versus efavirenz in treatment-naïve patients: 48 week results. AIDS 2011; 25(18):2249-58).

применения и дозы» не планируются. Мы уточняли этот вопрос с нашими глобальными коллегами.

**Вопрос:** Эти исследования не являются частью глобальной стратегии компании по изменению режима приема?

**Ответ:** Верно. Показания по приему останутся без изменений. И если однократный режим приема и будет применяться, то только «офф-лейбл», то есть вне инструкции.

**Этравирин. Насколько распространено его применение в других странах мира, учитывая тот факт, что данный препарат не входит в рекомендации ВОЗ<sup>13</sup> и EACS<sup>14</sup>? Есть ли у компании стратегия по выводу данного препарата с глобального рынка?**

**Ответ:** Рекомендации EACS 2020 года не исключают применения этравирина как ННИОТ при вирусологической неудаче при наличии мутаций резистентности. Рекомендации DHHS также рассматривают этравирин в качестве возможного препарата третьей линии при развитии вирусологической неудачи и в качестве альтернативного препарата при развитии нежелательных явлений со стороны ЦНС.

На сегодняшний день «Интеленс» применяется для лечения ВИЧ-инфекции у пациентов в 29 странах мира. Помимо России в топ-10 стран входят США, Бразилия, Испания, Мексика, Италия, Бельгия, Канада, Германия и Англия (данные IQVIA 2020). Компания не планирует вывод данного препарата с глобального рынка. Более того, как обсудили выше, в конце 2020 года компания Янссен вывела на российский рынок педиатрические дозировки этравирина 25 мг и 100 мг, представив новые возможности для терапии ВИЧ-инфекции у детей с 6 лет.

**Вопрос:** Есть ли у вас данные по другим странам об объеме закупок и количестве пациентов, которые принимают «Интеленс»? Этот вопрос озвучивался на предыдущей встрече с вами, и вы говорили, что узнаете эти данные. Сложно сравнивать цены, не учитывая объем. Гипотетически, может быть такая ситуация, что цена в других странах выше, но при этом объем значительно меньше, чем в России, например, менее 1%.

**Ответ:** Актуальной информации с конкретными цифрами на данный момент нет. Мы предоставим информацию позже.

*[примечание: данная информация добавлена после встречи] Имеющийся Актуальная информация по данным IQVIA September 2020 года. Цена в рублях по курсу 74 рубля за USD. Действительно есть корреляция цены и объема. Так же есть значительная разница в степени финансового обеспечения терапии ВИЧ в разных странах.*

---

<sup>13</sup> Всемирная организация здравоохранения

<sup>14</sup> Европейское клиническое общество по СПИДу



Country	Intl Product	Pack Size	Strength	Pts coef	Packs	Value in RUB	Aver. price per pack in Rub
					YTD Sep 2020	YTD Sep 2020	YTD Sep 2020
PUERTO RICO	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	1 222	125 091 672	102 366
UNITED STATES	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	61 965	5 229 273 566	84 391
HONG KONG	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	180	12 266 758	68 149
ARGENTINA	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	9	461 020	51 224
GERMANY	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	3 242	132 808 836	40 965
CANADA	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	6 460	258 002 924	39 939
NEW ZEALAND	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	389	14 155 534	36 390
SWITZERLAND	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	2 345	82 375 838	35 128
AUSTRIA	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	373	12 909 448	34 610
BELGIUM	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	866	27 944 916	32 269
NETHERLANDS	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	734	23 563 746	32 103
IRELAND	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	379	12 162 344	32 091
FINLAND	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	167	5 324 448	31 883
CZECH REPUBLIC	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	180	5 550 592	30 837
DENMARK	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	463	14 203 560	30 677
SWEDEN	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	571	15 941 968	27 919
AUSTRALIA	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	2 119	58 658 542	27 682
HUNGARY	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	578	15 565 678	26 930
POLAND	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	99	2 654 380	26 812
UNITED KINGDOM	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	7 727	191 479 440	24 781
NORWAY	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	177	3 828 908	21 632
RUSSIAN FEDERATION	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	136 851	1 967 008 874	14 373
BRAZIL	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	22 815	212 920 792	9 332
MEXICO	INTELENCE	PCK-SIZE : 60	0200MG	12	12 573	51 713 420	4 113

Перейдем к общим вопросам.

**Планирует ли компания предлагать Минздраву России проекты по принципу «цена-объем» или «риск-шеринг»? Если «да», то может ли компания представить данные о размерах возможной скидки в зависимости от увеличения объемов закупок?**

В настоящее время в России кроме Федерального закона №44 нет ни одного закона или подзаконного акта, который бы дал возможность реализовать инновационные модели доступа к рынку по принципу «цена-объем» или «риск-шеринг». Проблема в отсутствии необходимой нормативно-правовой базы.

Приведу пример того, как сейчас может сработать принцип «цена-объем». Предположим, что Минздрав решил закупить огромный объем некоего препарата. Компания пошла навстречу и решила значительно снизить цену на препарат. Как только эта цена становится доступной на сайте госзакупок, то закупка любого количества упаковок может производиться не выше этой цены. Соответственно, и при снижении объема Минздравом в следующие годы, и при желании какого-то региона закупить препарат только на 1 пациента (например, 12 упаковок на 1 годовой курс), эта цена никогда не уйдет из истории закупок и не сможет быть изменена. Чтобы это сделать, нужно изменить Федеральный закон № 44 и несколько подзаконных актов, которые определяют то, как формируется цена аукциона.

В январе 2021 исполнится 5 лет поручению вице-преьера правительства России, которое было дано Минздраву России на Гайдаровском форуме, и оно непосредственно касалось этого вопроса. Но, как мы видим, вопрос так и не решен.

Мы открыты к таким моделям и уже рассматриваем возможные варианты, однако для окончательного формирования предложений таких моделей в Минздрав РФ необходимо, чтобы ответственными органами власти - ФАС и Минздравом РФ были доработаны и согласованы между собой позиции по возможностям реализации таких моделей и их нормативно-правовой реализации.

**Вопрос:** В рамках Федерального закона №44 возможно заключать долгосрочные контракты. Объем может остаться прежним, но на протяжении трех лет у вас будет стабильное понимание того, сколько вам нужно производить и поставлять препарата.

**Ответ:** Обычно долгосрочные контракты заключаются тогда, когда нужно зафиксировать объем, который не может стать выше. Однако в ситуации с терапией ВИЧ-инфекции обеспеченность сильно отстает от потребности. И это касается всех АРВ-препаратов. Поэтому в такой ситуации фиксировать объем будет нерационально. Сейчас мы ведем диалог о долгосрочном контракте в другой терапевтической области, где как раз ситуация такова, что обеспеченность уже не может вырасти ввиду того, что исчерпан терапевтический потенциал.

По терапии ВИЧ-инфекции Минздрав РФ пока не выражал намерений обсуждать долгосрочные контракты. Об этом можно будет подумать, если будет дано рациональное объяснение. На данный момент в терапии ВИЧ-инфекции мы не видим ни для одного производителя, с точки зрения здравого смысла, рационального объяснения необходимости фиксировать объем растущего препарата. Кроме того может быть тех, потребность в препаратах которых исчерпана, учитывая класс препарата, его механизм действия и длительное присутствие в практике.

**Вопрос:** В разговоре о долгосрочных контрактах скорее идет речь о фиксации минимального количества. К тому же можно заключать дополнительные соглашения. Весь вопрос в том, как будет прописана конкурсная документация.

**Ответ:** Это очень тонкий момент. Мы получали разъяснения на эту тему и у Минздрава РФ, и у независимых юристов, и данные разъяснения нам сообщили о том, что заключая долгосрочный контракт Минздрав не берет на себя обязательства закупать именно столько и не меньше. То есть условия долгосрочных контрактов могут быть изменены покупателем, в данном случае Минздравом России, в одностороннем порядке. Наша позиция такова, и мы представляем ее на тематических мероприятиях, где обсуждается тема новых моделей закупок, в том числе долгосрочных контрактов, что до тех пор пока взаимные неизменяемые обязательства двух сторон не будут зафиксированы, долгосрочные контракты по определению не могут стать интересны обеим сторонам. Сейчас эти контракты работают в таких правилах игры, что продавец берет на себя обязательства, а покупатель сегодня их берет, а завтра может их изменить. В такой системе ни один производитель, кроме тех, чья потребность в препарате исчерпана, на заключение долгосрочных контрактов не пойдет. Сейчас в истории есть один долгосрочный контракт на препарат для терапии множественной миеломы. И это именно та ситуация, когда в заболевании появилось несколько новых опций, которые превосходят предыдущий стандарт терапии по механизму действий и по эффективности. И нужно именно сохранить имеющуюся потребность, сохранить терапевтическое окно. И этого производителя мы можем понять. Другого производителя, у которого терапевтическое окно не открыто при условии, что вторая сторона может играть по своим правилам, нам не понять.

**Какие меры, по мнению компании, нужно предпринять, чтобы улучшить доступ к терапии для «потерянных пациентов»?**

«Потерянные пациенты» – это пациенты, которые самовольно ушли с терапии и/или из-под наблюдения врача, либо не встали на диспансерный учет.

Если пациент не встал на диспансерный учет, то здесь имеется два аспекта: как привести пациента к этому учету и как система здравоохранения поддерживает учет пациентов.

Частично такие меры, по нашему мнению, уже предпринимаются. Например, приняты поправки в федеральное законодательство о создании федерального регистра льготников, который уже принят и начнет функционировать с 1 января 2021 года в качестве единой информационной платформы, которая будет объединять данные обо всех льготных категориях граждан, их численности и индивидуальных данных каждого пациента, включая объем проводимой пациенту терапии и основания замены терапии, если она производится. По нашему мнению,

этот регистр создается для того, чтобы обеспечить полную прозрачность и отсутствие задваивания льгот, что актуально не для ВИЧ-инфекции, а для соматических хронических заболеваний, а также в конце концов прийти к лекарственному страхованию. Из-за того, что пациенты могут получать одни и те же льготы из разных источников, то есть препарат может быть куплен дважды на одного и того же пациента, получают излишки лекарств, которые нередко приводят к тому, что мы узнаем из СМИ о лекарствах, выброшенных в лесу и т.д. Регионы активно готовятся к запуску этого регистра. В каждом регионе есть порядок работы с регистром и внесения данных. Активно в этом будут участвовать медицинские информационно-аналитические центры (МИАЦ) каждого региона. По нашему мнению, этот регистр в интересах учета пациентов с ВИЧ-инфекцией тоже очень поможет в том, чтобы пациент, который встал на диспансерный учет не терялся, а был учтен в этой базе навсегда.

**Предоставьте, пожалуйста, общую информацию о программе поддержки пациентских организаций (при ее наличии), с фокусом на приоритеты такой программы.**

У нас есть стратегия поддержки пациентских организаций в области борьбы с ВИЧ. Мы поддерживаем программы пациентских некоммерческих организаций (НКО), направленные на улучшение доступа к лечению, которые в том числе, занимаются удержанием пациентов на диспансерном учете и возвращением пациентов на терапию, работают с пациентами, оказавшимися в сложных жизненных ситуациях.

Наша стратегия поддержки НКО заключается в трех основных направлениях:

1. Программы повышения осведомленности о заболеваниях. Актуализация проблемы в обществе, формирование толерантности, борьба со стигмой и дискриминацией.
2. Построение адвокационной платформы и расширение доступа пациентов к лечению. Образовательные мероприятия для пациентов. Программы повышения уровня приверженности. Общественный контроль лекарственного обеспечения и защита прав пациентов.
3. Развитие пациентского сообщества через специальные тренинги для НКО и создание инфраструктуры для пациентов.

Сейчас у нас в компании происходит неделя открытых дверей, где мы каждый день рассказываем об отдельных функциях организаций, в том числе, о стратегии работы с пациентскими организациями.

Так, например, в 2020 году мы оказали поддержку следующим НКО, работающим в сфере ВИЧ: Ассоциация «Е.В.А.», Благотворительный Фонд «Дети плюс», Фонд развития МСП, БФ «СПИД.ЦЕНТР», и дважды поддержали запросы от БФ «Гуманитарное действие».

Ежегодно мы поддерживаем пациентские организации в рамках вышеуказанных направлений. Подробнее о проектах и объеме поддержки можно узнать в нашей ежегодной публикации на локальном сайте <https://janssen.com/ru> в разделе Раскрытие информации/Взаимодействие с пациентскими организациями: [https://public.janssentransferofvalue.com/ru\\_ru/pos-report](https://public.janssentransferofvalue.com/ru_ru/pos-report).

Компания открыта для обращений, стараясь находиться в двусторонней связи с пациентскими организациями; каждый запрос рассматривается и оговаривается.

**Вопрос:** С какой периодичностью объявляется эта программа поддержки? Как происходит информирование о ней?

**Ответ:** Мы не являемся большим грантовым фондом, который объявляет конкурсы и задает конкретные конкурсные периоды. У нас это проходит иначе. Мы взаимодействуем с пациентским сообществом, общаемся, в том числе с вами. Мы узнаем, какие у вас есть программы, чем мы можем быть вам полезны, или может у вас есть дружественные НКО, у которых есть хорошая программа и они ищут поддержку. Мы открыты к тому, чтобы ее обсудить.

Это происходит в течение года. Конечно, наши ресурсы не безграничны, и у нас есть финансовые ограничения, поэтому мы не всегда можем поддержать внезапный запрос, но, если мы видим социальную значимость и необходимость проекта, мы можем запланировать эту поддержку в каком-то обозримом будущем. Мы открыты к запросам, вы можете их направлять нам напрямую.

**Вопрос:** К сожалению, на встрече не присутствует АО «Фармстандарт», поэтому я адресую этот вопрос вам. Есть сведения, что в связи с пандемией коронавируса были проблемы с производством бедаквилина, в частности, проблема была с поставками сырья. В большей степени от этих обстоятельств пострадала Украина, но и у России тоже коснулась данная проблема. Можете прокомментировать эту ситуацию?

**Ответ:** В России бедаквилином мы не занимаемся. Этот препарат давно передан АО «Фармстандарт». Соответственно, ответить на вопросы по данному препарату не можем. Все вопросы о производстве. Задержках поставок и т. д. необходимо направлять в Фармстандарт. Информации по ситуации в Украине у нас нет, также не было никаких обращений из Украины. Предполагаю, что это были какие-то частные случаи, вероятно, связанные с закупочным, а не с производственным процессом. Если у вас есть более подробная предметная информация, направьте ее, пожалуйста нам, а мы уточним ее у наших коллег.

**Окончание встречи.**