

ЭЛСУЛЬФАВИРИН

ЭЛСУЛЬФАВИРИН

- **ННИОТ нового поколения**
 - Регистрация в России 30.06.2017 (РУ ЛП-004360)
- **1-я линия лечения ВИЧ-инфекции**
 - 1 капсула 20 мг 1 р в день (в составе комбинированной АРТ с 2 НИОТ)
- **1-й в 21 веке российский оригинальный АРВП**
 - Разработка и полный цикл производства в России (включая фармсубстанцию)
 - В партнерстве с «Ф.Хоффманн-Ля Рош» (Швейцария)
 - При поддержке Минпромторга в рамках Федеральной программы «Фарма 2020»

ИСТОРИЯ

2009

- Создание компании «**Вириом**» Центром Высоких Технологий «**ХимРар**» — для развития инновационных проектов в области вирусологии
- Подписание лицензионного соглашения с «**Ф.Хоффманн-Ля Рош**» (Швейцария)

2010

- Инициация компанией «**Вириом**» программы разработки и исследований **ННИОТ нового поколения** (рабочие названия VM-1500, элпивириин, окончательное название **элсульфавириин**) с полным циклом производства в России
- Утверждение проекта разработки нового антиретровирусного препарата **Комиссией по модернизации и технологическому развитию при Президенте РФ**

ИСТОРИЯ

2011

- Государственный контракт с Минпромторгом РФ в рамках Федеральной целевой программы «**Фарма-2020**» на трансфер технологий и проведение программы доклинических и клинических исследований нового антиретровирусного препарата

2013

- Демонстрация **выраженного противовирусного эффекта** элсульфавирина в первом исследовании у пациентов с ВИЧ-инфекцией

ИСТОРИЯ

2014

- Присвоение компании «**Вириом**» статуса участника Инновационного Центра **Сколково**
- Старт разработки инновационных формуляций на основе элсульфавирина
 - **Комбинация фиксированных доз (режим 1 таблетка в сутки)**
 - **Длительно действующая инъекционная форма с режимом введения 1 раз в месяц**

ИСТОРИЯ

2015-2016

- Публикации промежуточных результатов многоцентрового исследования элсульфавирина (**24-48 недель**)
- Представление результатов на российских и международных конференциях
 - Конгресс инфекционистов, Москва
 - Конференция Европейского общества по СПИДу (EACS) (2015 г., Барселона)
 - Конгресс по лекарственной терапии ВИЧ Международного общества по СПИДу (2016 г., Глазго)

ИСТОРИЯ

2017

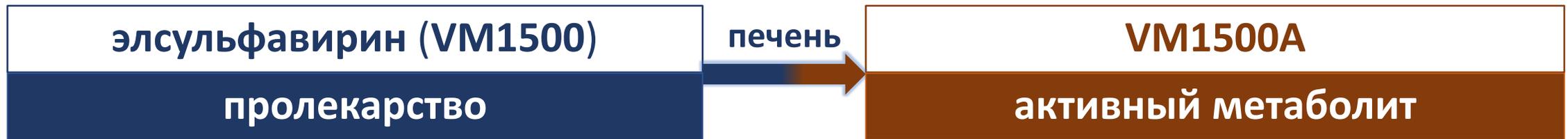
- Представление окончательных результатов многоцентрового исследования элсульфавирина (**48 недель**)
 - Конгресс инфекционистов, Москва
 - Конгресс по ретровирусным и оппортунистическим инфекциям (CROI), Сиэтл
- **Регистрация 30.06.17 г. первого в 21 веке российского инновационного антиретровирусного препарата ЭЛПИДА®**
- Публикация окончательных результатов исследования элсульфавирина (**48 недель**)
- Включение препарата в «**Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией**» в качестве 1-й линии лечения ВИЧ-инфекции
- Публикация научного обзора по препарату в журнале **Drugs**

ИСТОРИЯ

2018

- Публикация окончательных результатов многоцентрового исследования элсульфавирина (**96 недель**)
- Представление результатов
 - Конгресс инфекционистов, Москва
 - Международная Конференция по СПИДу (AIDS 2018), Амстердам
- Публикация результатов фармакоэкономических исследований
- Включение элсульфавирина в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (**ЖНВЛП**) (рекомендация Комиссии МЗ 4.09.2018)

ЭЛСУЛЬФАВИРИН (ESV) ННИОТ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ



ЭЛСУЛЬФАВИРИН

- ВЫСОКИЙ БАРЬЕР РЕЗИСТЕНТНОСТИ*

- ОТСУТСТВИЕ ПЕРЕКРЕСТНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Мутации резистентности (in vitro)**

	100	101	103	106	108	138	181	188	190	227	230	234	236
консенсус	L	K	K	V	V	E	Y	Y	G	F	M	L	P
невирапин	I	EP	NS	AM			CIV	LCH	ASE		L		
эфавиренз	I	EP	NS	AM			CIV	LCH	ASE		L		
этравирин	I	EP				AGKQ	CIV	L	ASE		L		
рилпивирин	I	EP				AGKQ	CIV	L	ASE		L		
элсульфавирин	I			IA	I	K	C	L		C	I		L

*Необходимость 2 и > мутаций для резистентности к ESV

- V106I/A+F227C (+ доп. мутации A98G V108I E138K M230L P236L) и V106I+Y188 (+L100I E138K Y181C)

**только к ESV

**к другим ННИОТ но с чувствительностью к ESV

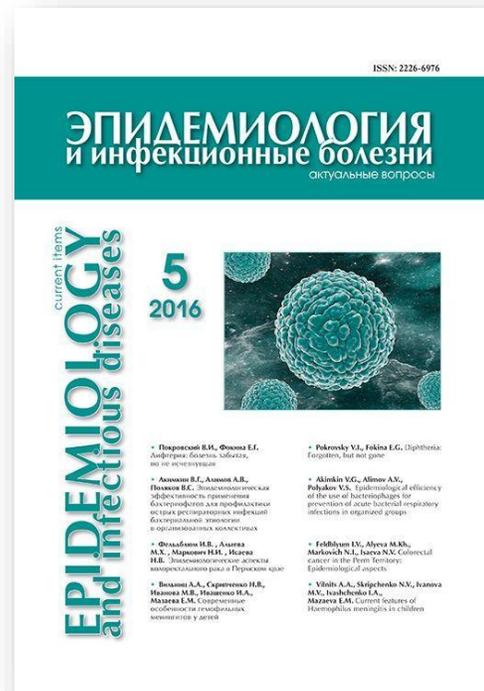
РОССИЙСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЭЛСУЛЬФАВИРИНА В 1-Й ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛСУЛЬФАВИРИНА ПУБЛИКАЦИИ

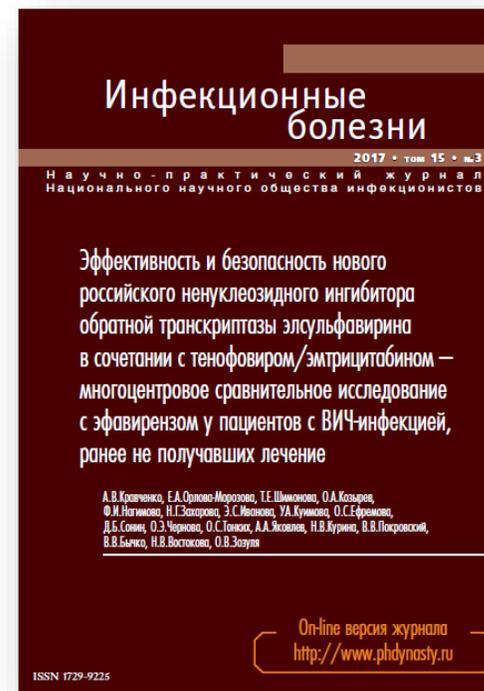
2015



2016



2017



2018



Кравченко А.В. с соавт. 1. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015, 5: 58-64.

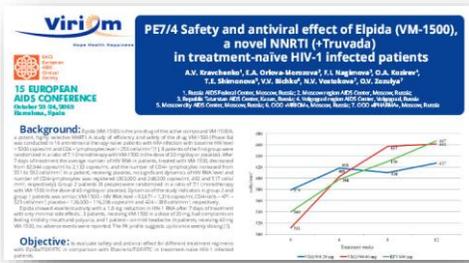
2. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2016, 5: 73-80. 3. Инфекционные болезни, 2017, 15 (3): 5–13.

4. Журнал инфектологии, 2018, 10 (2): 76-82.

МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛСУЛЬФАВИРИНА ПРЕЗЕНТАЦИИ НА МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНГРЕССАХ

2015

European AIDS Clinical Society (EACS) Conference, Barcelona



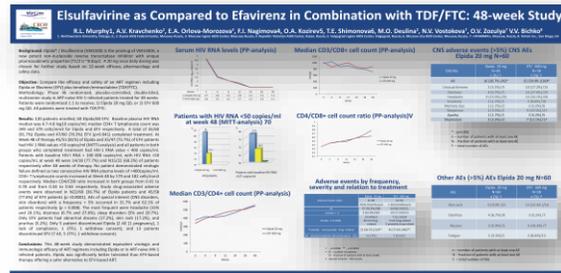
2016

HIV Drug Therapy Congress, Glasgow



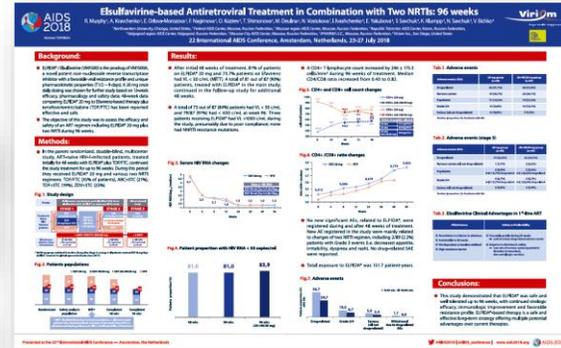
2017

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seattle



2018

International AIDS Conference, Amsterdam



Kravchenko A. et al. 1. European AIDS Clinical Society (EACS) Conference 2015, Barcelona, Poster PE7/4. 2. International Congress of Drug Therapy in HIV-infection 2016, Glasgow, Abstract P024.
Murphy R. et al. 1. CROI 2017, Seattle, Late-Breaker Poster 2637. 2. International AIDS 2018 Conference, Amsterdam, Abstract THPEB043.

МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛСУЛЬФАВИРИНА (96 НЕДЕЛЬ)



¹Переведены с 40 мг на 20 мг (группа 40/20 мг), включены в анализ 96 недель (20 мг объединенная группа)

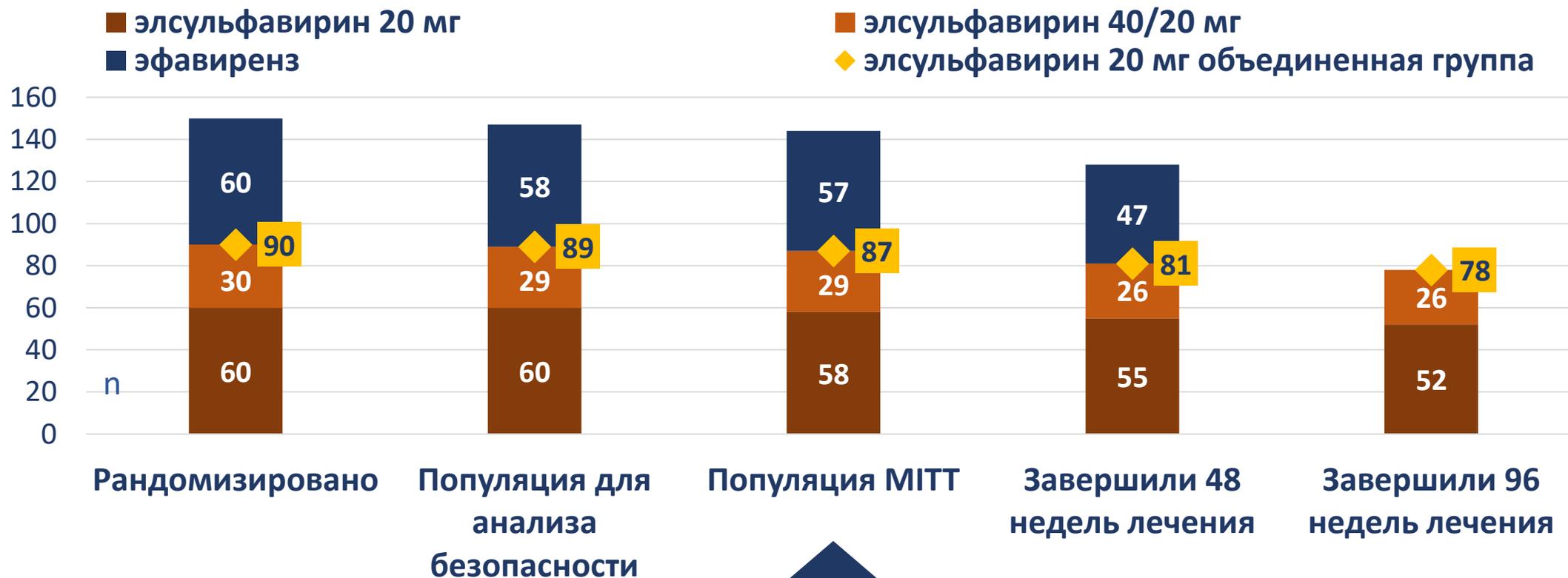
²Тенофовир/эмтрицитабин (35%), абакавир+ламивудин (21%), тенофовир+ламивудин (19%), зидовудин+ламивудин (25%)

МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛСУЛЬФАВИРИНА

ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ

	элсульфавирин 20 мг (n=60)	эфовиренз (n=60)
Возраст, лет	35,0 ± 8,7	33,0 ± 8,3
Мужчины / женщины	60,3% / 39,7%	64,9% / 35,1%
Раса европейская	98,3%	100%
Длительность ВИЧ-инфекции, лет	2,6 ± 2,8	2,1 ± 2,6
ВИЧ РНК log ₁₀ , копий/мл	4,7 ± 0,6	4,8 ± 0,8
CD4+-лимфоциты, клеток/мкл	380 ± 162	349 ± 197

МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛСУЛЬФАВИРИНА ПОПУЛЯЦИИ И ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ



*MITT (Modified Intention-to-treat) - рандомизированные пациенты, получившие по крайней мере одну дозу препарата, у которых проведено хотя бы 1 измерение ВИЧ РНК после исходного

РОССИЙСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЭЛСУЛЬФАВИРИНА В 1-Й ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

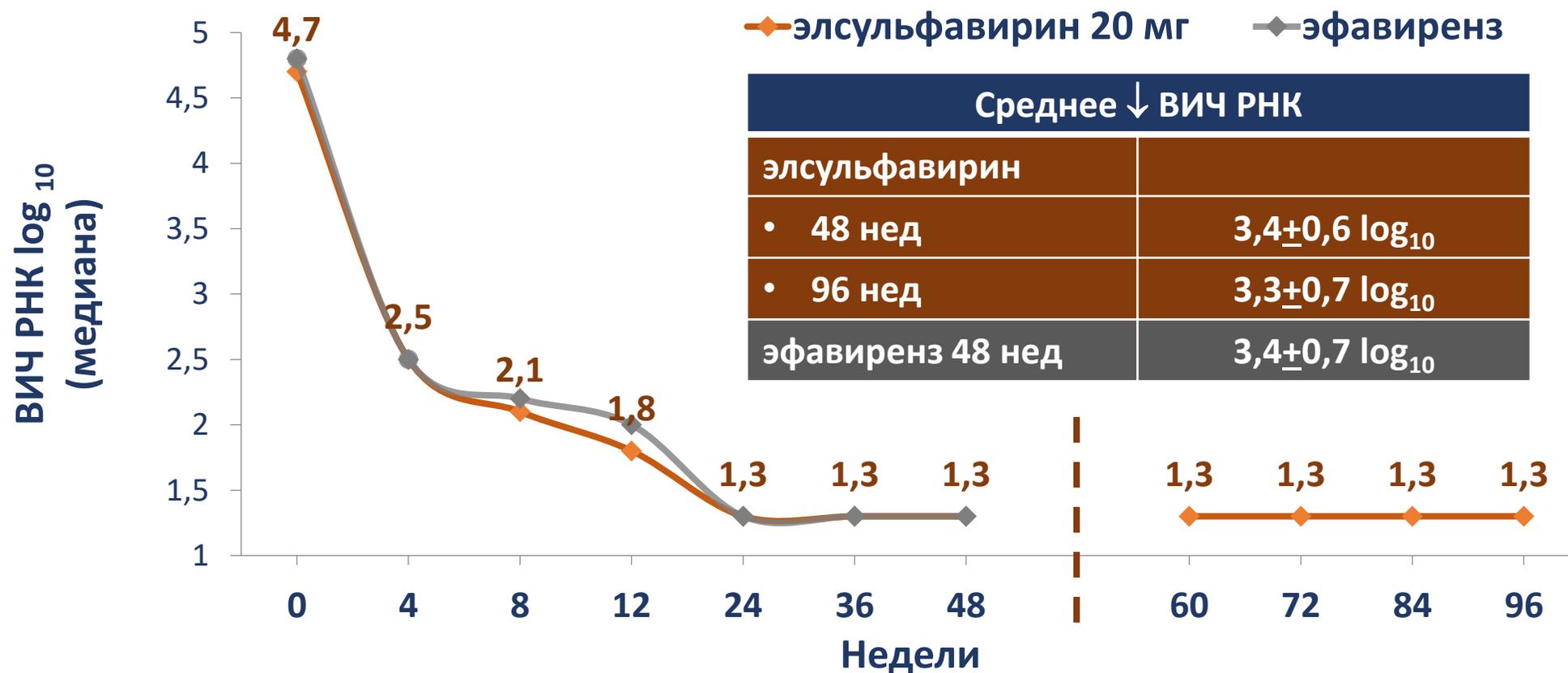
ЭФФЕКТИВНОСТЬ

ЭЛСУЛЬФАВИРИН

ВЫСОКАЯ ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- НЕ УСТУПАЮЩАЯ ЭФАВИРЕНЗУ (48 НЕДЕЛЬ)

- УСТОЙЧИВАЯ НА ПРОТЯЖЕНИИ 96 НЕДЕЛЬ

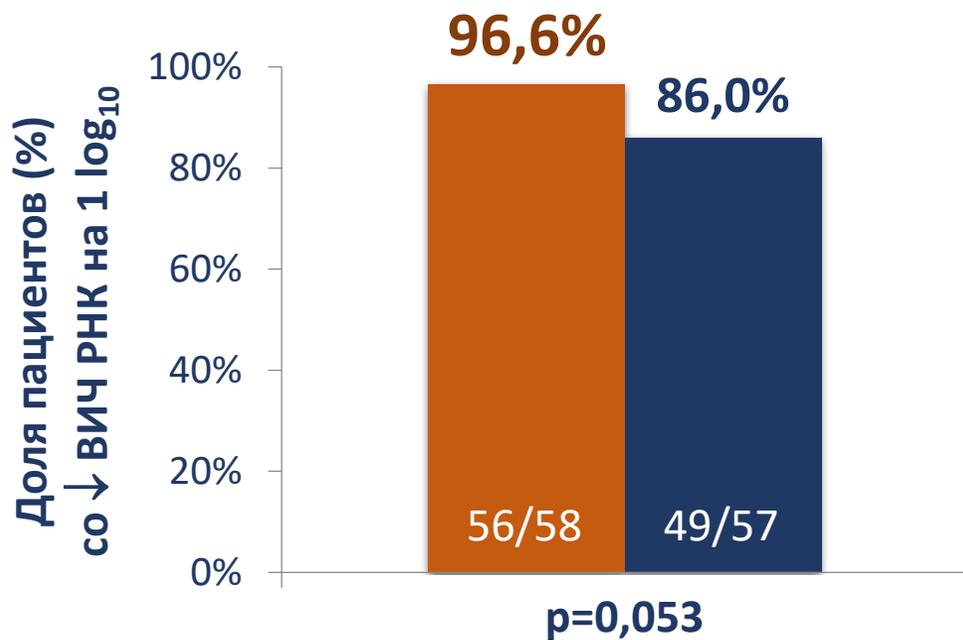


ЭЛСУЛЬФАВИРИН

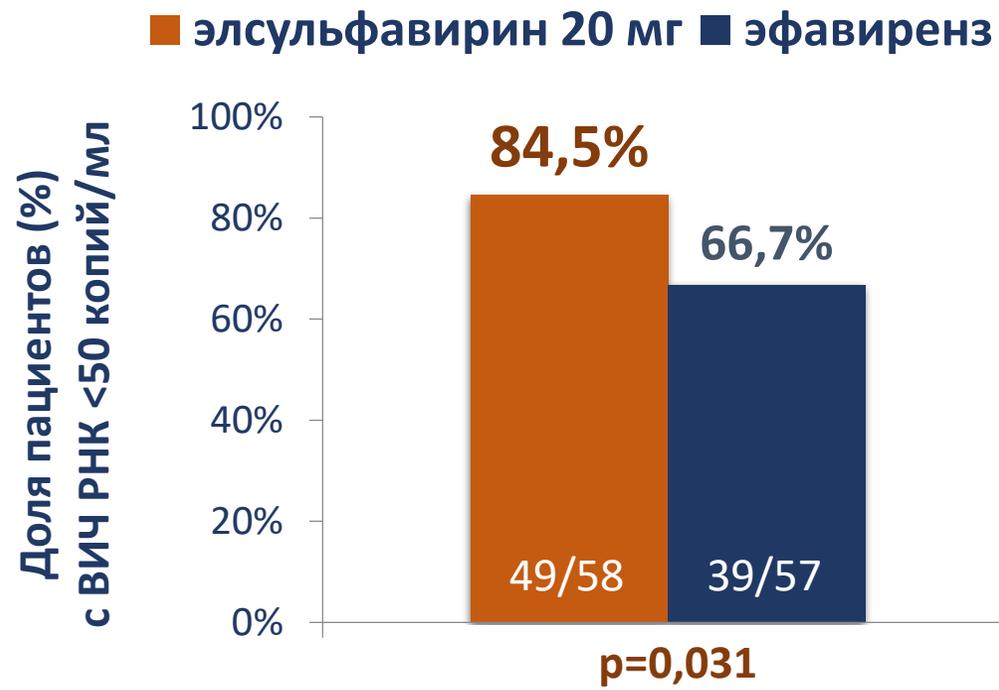
- БЫСТРЫЙ ОТВЕТ (4 НЕДЕЛИ)

- ВЫСОКАЯ ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ (24 НЕДЕЛИ)

4 недели



24 недели

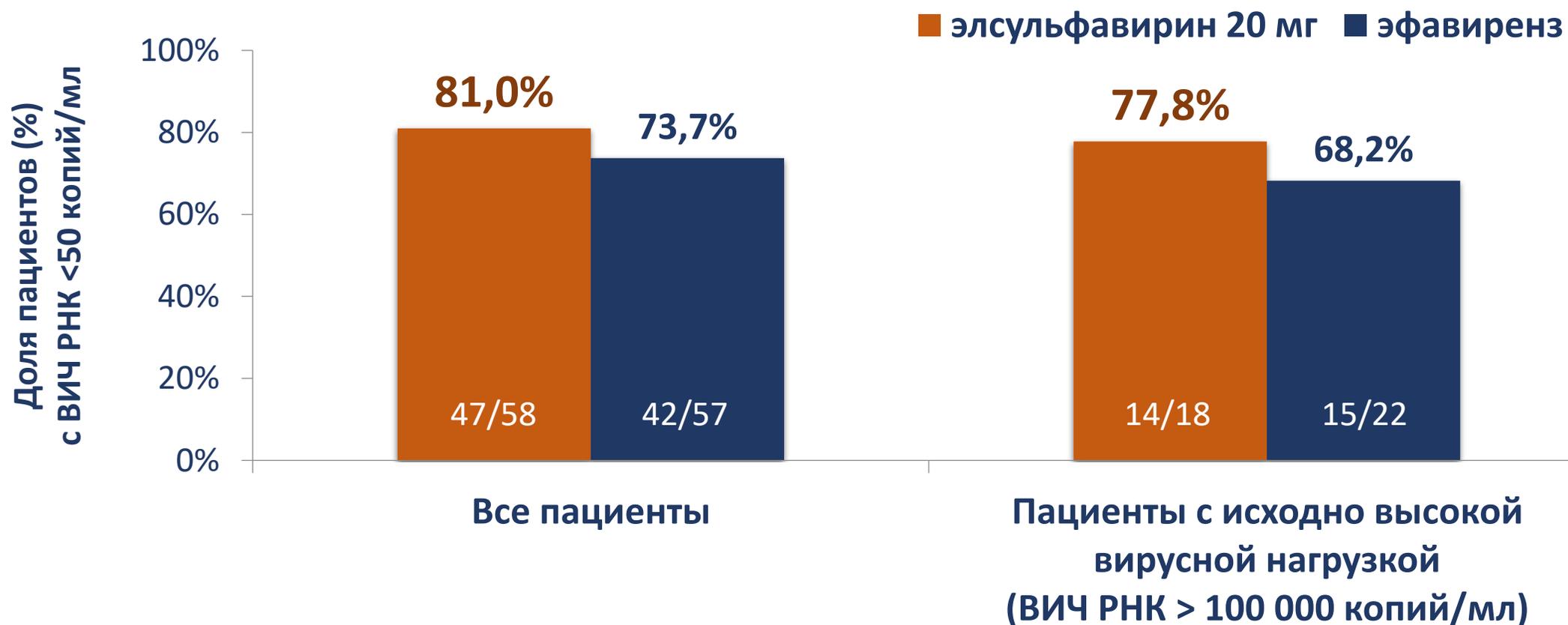


ЭЛСУЛЬФАВИРИН

ВЫСОКАЯ ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ (48 НЕДЕЛЬ)

- НЕ УСТУПАЮЩАЯ ЭФАВИРЕНЗУ

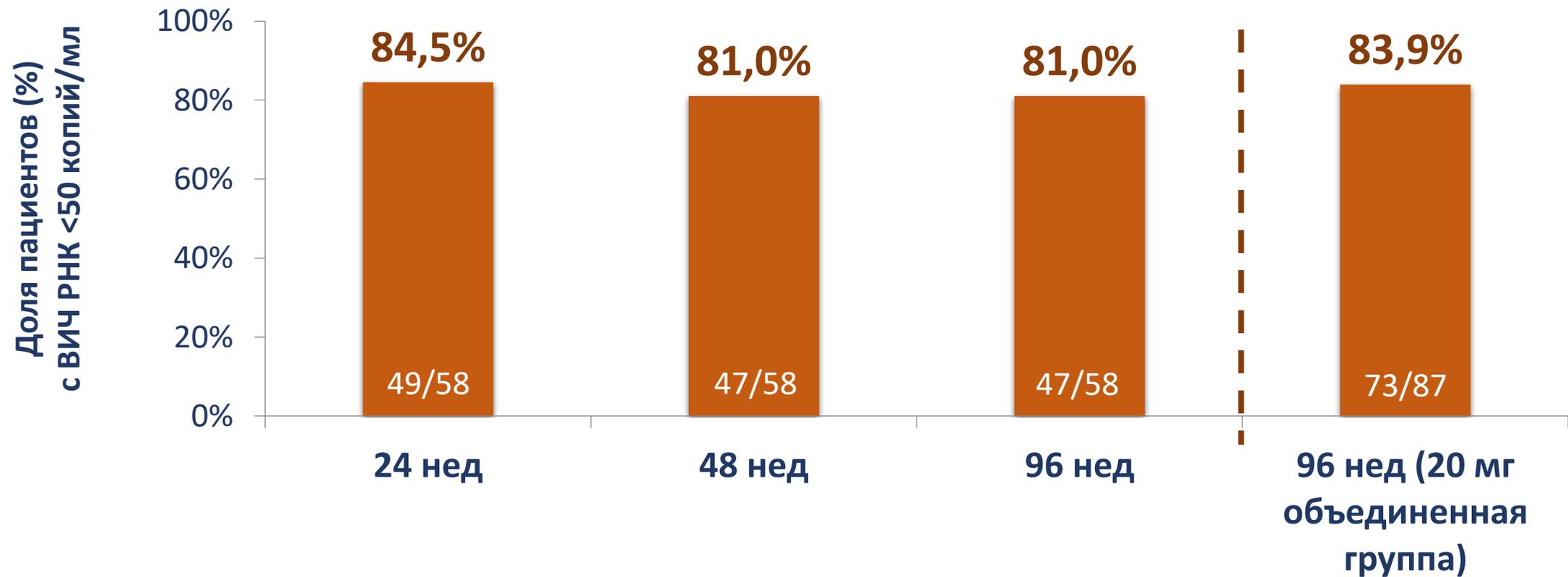
- НЕ ЗАВИСЯЩАЯ ОТ ИСХОДНОЙ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ



ЭЛСУЛЬФАВИРИН

ВЫСОКАЯ ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

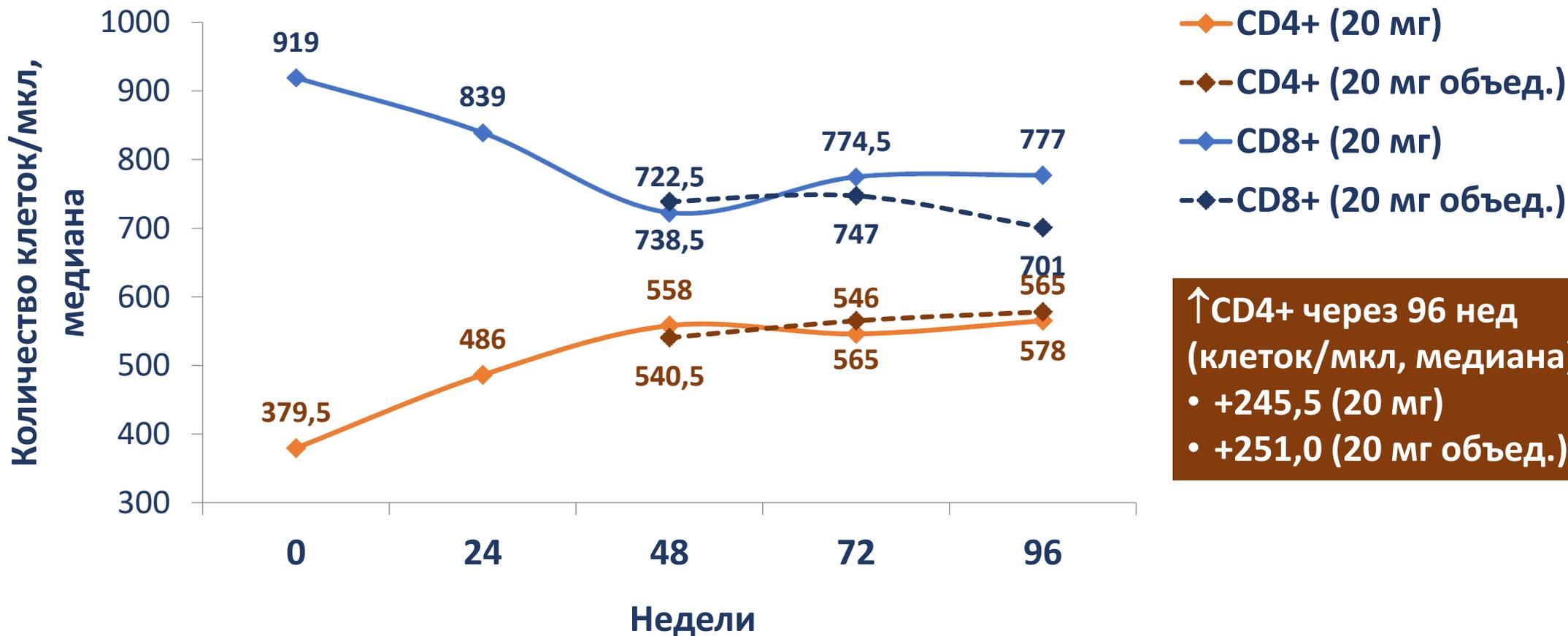
- УСТОЙЧИВАЯ НА ПРОТЯЖЕНИИ 96 НЕДЕЛЬ



ЭЛСУЛЬФАВИРИН

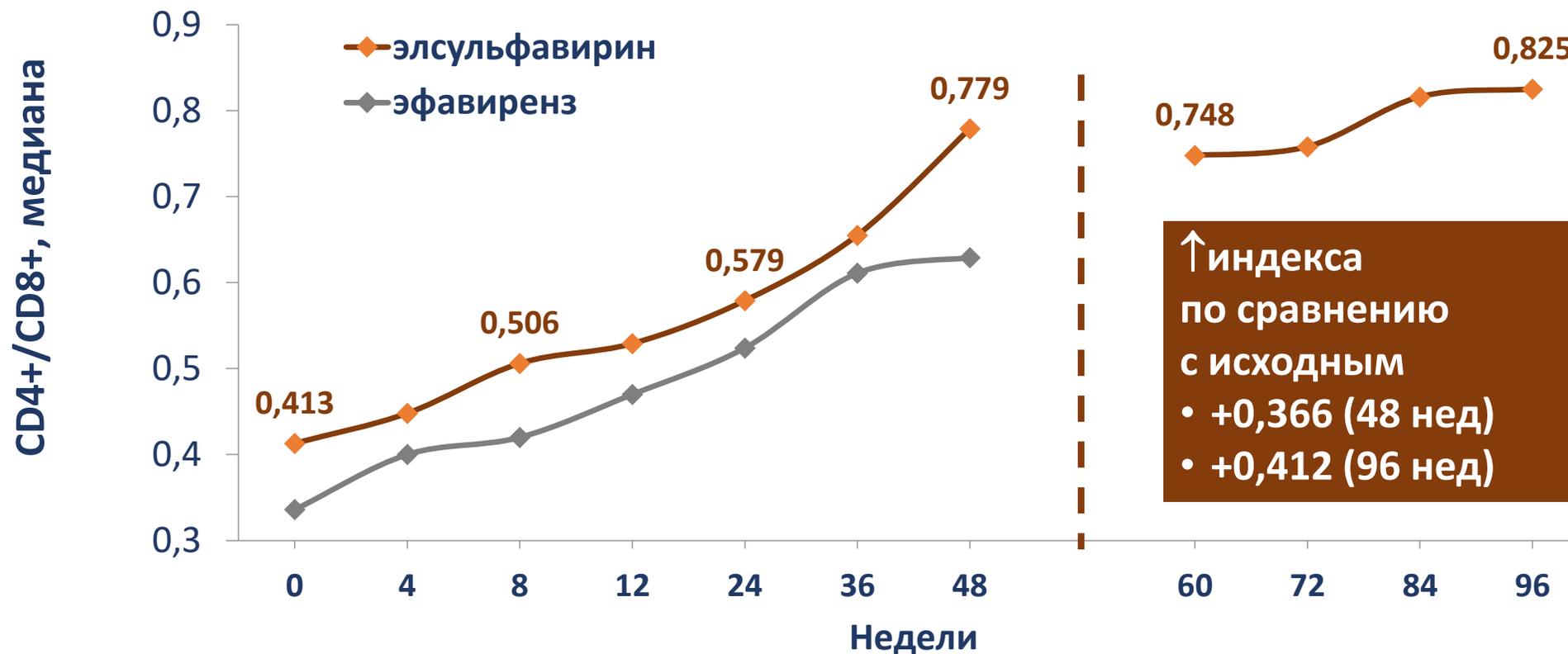
ВЫСОКАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- УСТОЙЧИВАЯ НА ПРОТЯЖЕНИИ 96 НЕДЕЛЬ



ЭЛСУЛЬФАВИРИН ВЫСОКАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ - УСТОЙЧИВАЯ НА ПРОТЯЖЕНИИ 96 НЕДЕЛЬ

Иммунорегуляторный индекс



РОССИЙСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЭЛСУЛЬФАВИРИНА В 1-Й ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

БЕЗОПАСНОСТЬ

ЭЛСУЛЬФАВИРИН БОЛЕЕ ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ ПО СРАВНЕНИЮ С ЭФАВИРЕНЗОМ (48 НЕДЕЛЬ)



ЭЛСУЛЬФАВИРИН

ОТСУТСТВИЕ СЕРЬЕЗНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ (48 НЕДЕЛЬ)

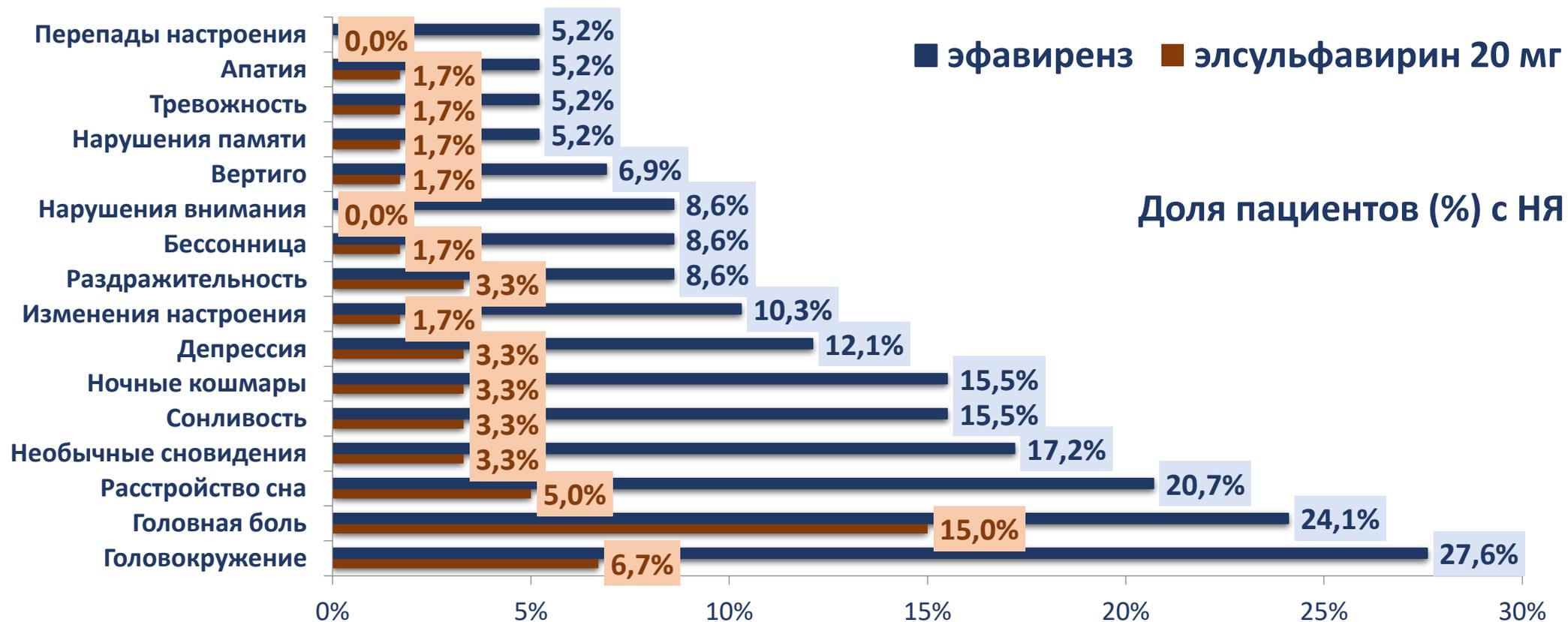
	элсульфавирин 20 мг 48 нед (n=60)	эфавиренз 48 нед (n=58)
Пациенты с СНЯ	3 (5,0%)	7 (12,1%)
Число СНЯ, связанных с препаратом	0	5
Виды СНЯ	Пневмония (нижней доли правого легкого), Конкремент почки, ↑ КФК (бессимптомное)	Аллергические реакции тяжелого течения (Бронхоспазм, Цитолиз: ↑ ЛДГ, АСТ, КФК), Пневмония
Отмена	0	5

ЭЛСУЛЬФАВИРИН БОЛЕЕ ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ ПО СРАВНЕНИЮ С ЭФАВИРЕНЗОМ (48 НЕДЕЛЬ)



*p=0,002; **p<0,001; ***p=0,021

ЭЛСУЛЬФАВИРИН ПО СРАВНЕНИЮ С ЭФАВИРЕНЗОМ БОЛЕЕ НИЗКАЯ ЧАСТОТА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ СО СТОРОНЫ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ПСИХИКИ (48 НЕДЕЛЬ)



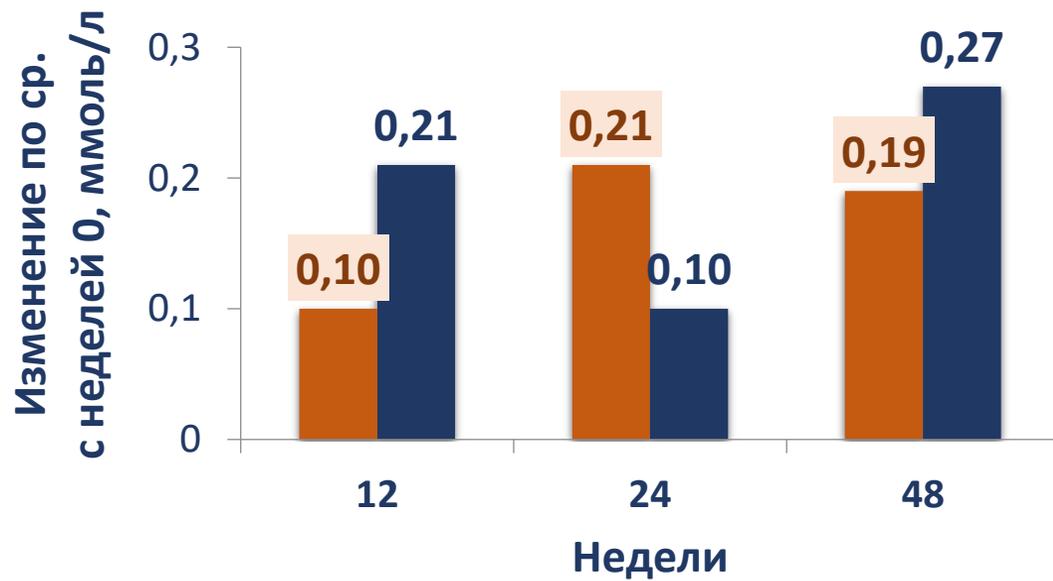
ЭЛСУЛЬФАВИРИН

ОТКЛОНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЗ НЕОБХОДИМОСТИ КОРРЕКЦИИ ДОЗЫ ИЛИ ОТМЕНЫ (48 НЕДЕЛЬ)

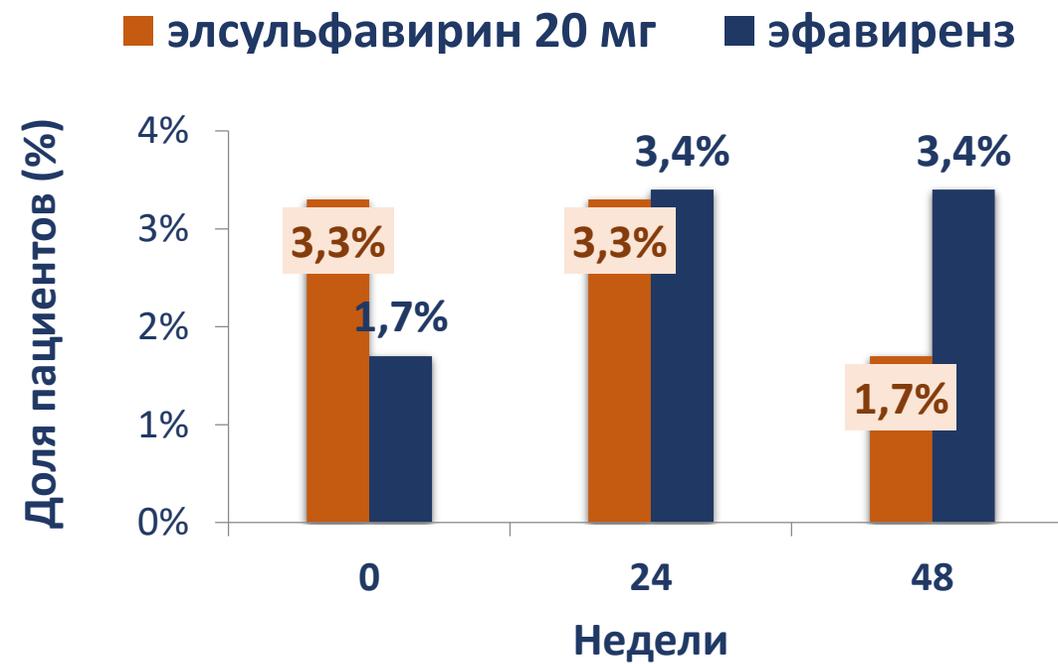
Пациенты с НЯ	элсульфавирин 20 мг (n=60)	эфавиренз (n=58)
Нейтропения легкой степени	3 (5,0%)	3 (5,2%)
↑ АЛТ и/или АСТ легкой степени	3 (5,0%)	3 (5,2%)
↑ гамма-ГТ легкой степени	6 (10,6%)	5 (8,3%)
↑ КФК разной степени (самостоятельное разрешение)	5 (8,3%)	4 (6,7%)

ЭЛСУЛЬФАВИРИН ОТСУТСТВИЕ ВЛИЯНИЯ НА ОБМЕН ХОЛЕСТЕРИНА

Изменение медианы уровня холестерина



Доля пациентов с уровнем холестерина > верхней границы нормы



ЭЛСУЛЬФАВИРИН

ОТСУТСТВИЕ НОВЫХ ЗНАЧИМЫХ ДАННЫХ ПО БЕЗОПАСНОСТИ В ПЕРИОД С 48 ПО 96 НЕДЕЛИ



ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

**ЭЛСУЛЬФАВИРИН РЕКОМЕНДУЕТСЯ В КАЧЕСТВЕ 1-Й ЛИНИИ АРТ
(С ТЕНОФОВИРОМ + ЛАМИВУДИНОМ ИЛИ ЭМТРИЦИТАБИНОМ)**

Высокая эффективность

- не уступающая эфавирензу
- устойчивая в течение 96 недель
- не зависящая от исходной вирусной нагрузки
- отсутствие случаев резистентности

Высокий уровень безопасности

- более высокий по сравнению с эфавирензом
 - более низкая частота НЯ со стороны нервной системы и психики (в 2 раза), кожных и аллергических реакций
- устойчивый в течение 96 недель
 - отсутствие серьезных нежелательных явлений (НЯ), связанных с препаратом
- отсутствие влияния на обмен холестерина

ЭЛСУЛЬФАВИРИН МЕСТО В 1-Й ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ

Пациенты с непереносимостью АРТ

- с нежелательными явлениями со стороны центральной нервной системы при применении эфавиренза
- с нарушениями липидного обмена при применении ингибиторов протеазы

Пациенты, ранее не получавшие АРТ

- с нарушениями со стороны центральной нервной системы или риском их развития
- с нарушениями липидного обмена или риском их развития, в возрасте > 50 лет

Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Воронин Е.Е. с соавт.

Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол. 2017. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2017, №6 (приложение), 80 с.

ЭЛСУЛЬФАВИРИН

Применение с осторожностью

- Тяжелая анемия и панцитопения
- Одновременный прием с препаратами субстратами изоферментов CYP2B6 и CYP3A4 цитохрома P450

Противопоказания

- Возраст до 18 лет
- Беременность и период грудного вскармливания
- Нарушение функции почек умеренной и тяжелой степени (КФ < 60 мл/мин)
- Нарушение функции печени умеренной и тяжелой степени
- Повышенная чувствительность к элсульфавирину или любому компоненту препарата
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу)

Инструкция по медицинскому применению препарата

ЭЛСУЛЬФАВИРИН

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Анализ влияния на бюджет** – по сравнению с применяемыми режимами¹
 - Сокращение расходов уже в 1-й год лечения (на **328** млн р.)
 - Кумулятивная экономия бюджета через 3 и 5 лет (на **1,0** и **1,8** млрд р, соответственно)
 - Сокращение вклада 3-го препарата в общий бюджет АРТ (с **51%** до **42%**)
- **Анализ затратной эффективности** – по сравнению с рилпивирин²
 - Снижение показателей «затраты-эффективность»
 - достижение вирусологической эффективности - на **27,9%**
 - достижение эффекта без НЯ со стороны нервной системы - на **27,3%**
 - то же - без НЯ со стороны психики – на **33,8%**
 - то же - без НЯ со стороны кожных покровов - на **29%**

1. Фролов М.Ю. с соавт. Фармакоэкономический анализ применения элсульфавирина в терапии пациентов с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. Волгоград, 26.03.2018 г. (представлен в МЗ РФ при включении препарата в Перечень ЖНВЛП).

2. Ряженев В.В., Горохова С.Г. Инфекционные болезни, 2018, 16 (2): 11-17