



ВСЕРОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ГЕМОФИЛИИ

представитель России во Всемирной федерации гемофилии

125167 Москва, Нарышкинская аллея д. 5, стр. 2 тел./факс: (495) 748-0510, 612-2053
электронная почта: office@hemophilia.ru интернет: <http://www.hemophilia.ru>

ВОГ- 01/141
23 декабря 2020 г.

Министру здравоохранения
Российской Федерации
М.А. Мурашко

Уважаемый Михаил Альбертович!

Всероссийское общество гемофилии обращается к Вам в связи с поступающей к нам информацией о результатах аукциона № 0195100000220000280 от 21 декабря 2020 года с начальной ценой 84 239 755,32 рублей, предметом которого являлась закупка лекарственного препарата МНН «эптаког альфа (активированный)» в дозировке 1-1,2 мг. Заказчиком вышеуказанного аукциона является Министерство здравоохранения Российской Федерации для последующей поставки в регионы России пациентам с ингибиторной гемофилией А.

По нашим сведениям, победу в данном аукционе одержал препарат АриоСэвен™, который производится компанией Ариоген Фармед Акционерное общество закрытого типа (Исламская Республика Иран).

Итоги аукциона вызывают крайнюю озабоченность пациентов, т.к. именно на данном аукционе закупается *препарат для детей с ингибиторной формой гемофилии* - наиболее уязвимого контингента.

Практически мы можем сейчас говорить *об эксперименте над детьми*, т.к. никто в стране не применял препарат АриоСэвен™, не проводились клинические исследования на базе российских лечебных центров, а у родителей детей не будет никаких альтернатив с учетом специальной «детской» дозировки, которая является предметом вышеуказанного аукциона.

Обращаем Ваше внимание на то, что эптаког альфа (активированный) применяется *в домашних условиях путем внутривенного введения самим пациентом или обученными членами его семьи для остановки жизнеугрожающих кровотечений.*

Таким образом у нас возникают следующие вопросы к препарату АриоСэвен™:

- Полное отсутствие клинической практики применения в Российской Федерации.
- Сомнения в качестве проведенных за рубежом клинических исследований (комментарии прилагаются).
- Отсутствие комплектации препарата соответствующими иглами, фильтрами, шприцом, салфетками, которые являются крайне необходимыми для самостоятельной внутривенной инъекции в домашних условиях и обязательно присутствуют в комплектации зарубежных и отечественных препаратов.
- Сомнения в наличии действующих сертификатов GMP и проверки производственной площадки (соответствующий запрос направлен в Минпромторг России).

Обращаем ваше внимание, что в настоящий момент подавляющий объем потребности нашей страны в препарате «эптаког альфа (активированный)» покрывается отечественным препаратом производства компании Генериум.

В связи с вышеизложенным просим Вас принять решение о пересмотре регистрации препарата АриоСэвен™ и отменить итоги аукциона № 0195100000220000280 от 21 декабря 2020 года.

Надеемся на Ваше понимание и поддержку.

С уважением,
Президент Всероссийского
общества гемофилии

Ю. А. Жулёв

Приложение к письму Всероссийского общества гемофилии № ВОГ-01/141 от 23 декабря 2020 г.

Ариосэвен (эптаког альфа[активированный])
Дата регистрации в РФ 11.11.2020 г.
Номер РУ ЛП-006562

Ключевые вопросы по основным клиническим исследованиям и регистрации:

- 1. Отсутствуют данные об исследовании препарата в РФ, необходимые для регистрации.** Рандомизированные, многоцентровые, двойные слепые клинические исследование III фазы у больных ингибиторной гемофилией и врожденной недостаточностью FVII в РФ прекращены, при этом в НМИЦ гематологии (Зозуля Н.И.) от исследования отказались в связи с трудностью набора больных и сложностью протокола, а в остальных заявленных клинических центрах они не начинались и информация о начале исследования врачам не предоставлялась. (Реестр клинических исследований Минздрава России:
https://grls.rosminzdrav.ru/CiPermissionReg.aspx?PermYear=0&DateInc=&NumInc=&DateBeg=&DateEnd=&Protocol=&RegNm=&Statement=&ProtoNum=&idCIStatementCh=&Qualifier=&CiPhase=&RangeOfApp=&Torg=%d0%90%d0%a0%d0%98%d0%9e%d0%a1%d0%95%d0%92%d0%95%d0%9d&LFDos=&Producer=&Researcher=&sponsorCountry=&MedBaseCount=&CiType=&PatientCount=&OrgDocOut=2&Status=&NotInReg=0&All=0&PageSize=8&order=date_perm&orderType=desc&pagenum=1).
- 2. Препарат зарегистрирован в РФ до завершения сравнительного с оригинатором ММКИ III фазы по данным международного регистра ClinicalTrials.gov.** Исследование проводится с июля 2018 года в 3 центрах в Иране и 5 центрах в Турции. Центры из РФ не заявлены в данном исследовании. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03935334, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03935334?term=aryoseven&draw=2&rank=2>).
- 3. Зарегистрирована только одна дозировка препарата Ариосэвен 1,2 мг, хотя на сайте производителя представлены также 2,4 мг и 4,8 мг, что требует применения большего числа флаконов для расчета дозы и подготовки раствора для введения, а также большей площади для транспортировки и хранения препарата** (Реестр зарегистрированных клинических препаратов Минздрава России: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=923c5aae-ee72-4cb4-a4e3-adf3954edd32&t=).
- 4. Производство препарата находится в Иране, что требует проверки наличия международной GMP сертификации** (Сайт компании производителя Aryogen, <https://www.aryogen.com/EN/index.php?id=0>).
- 5. В сравнительном многоцентровом исследовании препаратов Ариосэвен и НовоСэвен в Иране у больных гемофилией А с ингибиторами исследуемый препарат вводили в максимальной дозе со второго по пятое введение 120 мкг/кг (первое введение 90 мкг/кг) для купирования кровотечений, что не позволяет оценить эффективность препарата при меньшей терапевтической дозировке и меньшем числе введений препарата.** (M. Faranoush, H. Abolghasemi, F. Mahboudi et al. A comparison of efficacy between recombinant activated factor VII (Aryoseven) and Novoseven in patients with

- hereditary FVIII deficiency with inhibitor. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2016, Vol. 22(2) 184-190. <https://doi.org/10.1177%2F1076029614555902>).
6. **В сравнительном многоцентровом исследовании препаратов Ариосэвен и НовоСэвен в Иране у больных гемофилией А с ингибиторами не проведено сравнение фармакокинетического профиля препаратов.** Сравнивались только средние цифры концентрации FVII в обеих группах, тогда как необходимым условием доказательства биоподобия является оценка фармакокинетической эквивалентности исследуемого и оригинального препаратов с определением фармакокинетических показателей препаратов. (M. Faranoush, H. Abolghasemi, F. Mahboudi et al. A comparison of efficacy between recombinant activated factor VII (Aryoseven) and Novoseven in patients with hereditary FVIII deficiency with inhibitor. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2016, Vol. 22(2) 184-190. <https://doi.org/10.1177%2F1076029614555902>).
 7. **В доступных базах данных нет информации по биоэквивалентности Ариосэвена оригинальному препарату в исследовании у людей (приводятся данные на приматах), тогда как такое исследование является необходимым для доказательства биоаналогичности** (Реестр публикаций по препарату - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=aryoseven>).
 8. **Вызывает настороженность неэффективность Ариосэвена у мальчика 4 лет с врожденной недостаточностью FVII, FX завершившаяся летальностью, у которого отмечались рецидивирующие церебральные кровотечения.** Пациент получал профилактическое лечение препаратом Ариосэвен в дозе 30 мкг/кг/сут, так у него выработался ингибитор против FVII и были неэффективны высокие дозы Ариосэвена (270 мкг/кг). Причина развития ингибитора требует уточнения. (Baghaipour M.R., Tabibian S., Ala F. et al. Congenital combined bleeding disorders, a study on a large number of Iranian patients. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2020; 4(SUPPL 1): 603 – 604. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rth2.12393>).
 9. **Отмечена иммуногенность препарата Ариосэвен у 8 пациентов из 91 (8,8%) с врожденной недостаточностью FVII** в ходе ретроспективного исследования, что требует дополнительного наблюдения и налаживания системы контроля за иммуногенностью препарата в случае применения в РФ (Peyman Eshghi S. Zahra Tara Mohammad Reza Baghaipour ye al. Inhibitors against rFVIIa in patients with severe congenital FVII deficiency: A case series. Haemophilia 2019 25 :5 (e345 - e349) <https://doi.org/10.1111/hae.13839>).
 10. **Отсутствуют данные по применению препарата изолированно в детской популяции** (<https://www.embase.com/#advancedSearch/resultspage/history.2/page.1/25.items/orderby.date/source>)
 11. **Участие детей в сравнительном многоцентровом исследовании с НовоСэвеном в 2014-2015 гг не сопровождается отдельным анализом результатов в детской группе.** Нет информации о точном количестве участников в возрасте до 18 лет, безопасности и эффективности препарата в детской популяции (M. Faranoush, H. Abolghasemi, F. Mahboudi et al. A comparison of efficacy between recombinant activated factor VII (Aryoseven) and Novoseven in patients with hereditary FVIII deficiency with inhibitor. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2016, Vol. 22(2) 184-190. <https://doi.org/10.1177%2F1076029614555902>).
 12. Комплектация упаковок:

Согласно инструкции к препарату в комплектацию не входят средства дезинфекции и введения.

1 флакон с лиофилизатом и 1 флакон с растворителем вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

13. На сайте компании Ариоген (производитель препарата АриоСэвен) в разделе экспорт размещена данная информация:

<https://www.aryogen.com/EN/export.php?id=18>



Откуда можно сделать вывод в какие страны поставляются препараты данного производителя.

14. Анализ инструкции к препарату АриоСэвен – сравнение с инструкциями препаратов Новосэвент

1. Раздел Фармакокинетика:

АриоСэвен:

Фармакокинетика

Здоровые добровольцы

Используя коагуляционный метод определения активности фактора свёртывания крови VII, изучали фармакокинетику эптакога альфа у 35 здоровых добровольцев белой и монголоидной расы в дозо-эскалационном исследовании. Добровольцев распределили по группам согласно гендерной и этнической принадлежности и вводили эптаког альфа в дозах 40, 80 и 160 мкг на кг массы тела и/или плацебо (по три дозы каждому). Фармакокинетические профили свидетельствуют о прямой пропорциональной зависимости от дозы. Фармакокинетика во всех группах была схожей вне зависимости от пола и этнической принадлежности. Средний равновесный объём распределения изменялся в диапазоне от 130 до 165 мл/кг, средние значения клиренса составляли от 33,3 до 37,2 мл/час x кг, а средний период полувыведения составлял от 3,9 до 6,0 часов.

Ингибиторная гемофилия А и В

Используя метод количественного определения фактора свёртывания крови VIIa, изучали фармакокинетические свойства эптакога альфа у 12 пациентов детского возраста (в возрасте от 2 до 12 лет) и 5 взрослых пациентов в условиях отсутствия кровотечения. В этом исследовании также была установлена пропорциональность доз при введении детям препарата в количестве 90 и 180 мкг/кг массы тела, что согласуется с результатами предыдущего исследования более низких доз препарата (17,5 – 70 мкг/кг rFVIIa). Средние значения для общего клиренса из организма детей были примерно на 50 % выше по сравнению с группой взрослых пациентов (78 против 53 мл/час x кг), в то время как период полувыведения составлял в среднем 2,3 часа в обеих группах. Средний равновесный объём распределения 196 мл/кг у детей и 159 мл/кг у взрослых пациентов. Выявлено, что величина клиренса связана с возрастом, следовательно, у молодых пациентов клиренс препарата выше более чем на 50 %.

Дефицит фактора свёртывания крови VII

Фармакокинетика эптакога альфа при однократном введении в дозе 15 и 30 мкг на кг массы тела не имела существенных различий по дозо-независимым параметрам: общему клиренсу (70,8 – 79,1 мл/час x кг), равновесному объёму распределения (280 – 290 мл/кг), среднему времени нахождения в плазме (3,75 – 3,80 часа) и периоду полувыведения (2,82 – 3,11 часа). Средний показатель восстановления плазмы *in vivo* составил приблизительно 20 %.

Тромбастения Гланцмана

Фармакокинетика эптакога альфа у пациентов с тромбастенией Гланцмана не изучалась, но предполагается, что она подобна фармакокинетике данного препарата у пациентов с гемофилией А и В.

Новосэвен: Фармакокинетика

Здоровые добровольцы

Используя коагуляционный метод определения активности фактора свёртывания крови VII, изучали фармакокинетiku препарата НовоСэвен® у 35 здоровых добровольцев белой и монголоидной расы в дозо-эскалационном исследовании. Добровольцев распределили по группам согласно гендерной и этнической принадлежности и вводили препарат НовоСэвен® в дозах 40, 80 и 160 мкг на кг массы тела и/или плацебо (по три дозы каждому). Фармакокинетические профили свидетельствуют о прямой пропорциональной зависимости от дозы. Фармакокинетика во всех группах была схожей вне зависимости от пола и этнической принадлежности. Средний равновесный объём распределения изменялся в диапазоне от 130 до 165 мл/кг, средние значения клиренса составляли от 33,3 до 37,2 мл/час x кг, а средний период полувыведения составлял от 3,9 до 6,0 часов.

Ингибиторная гемофилия А и В

Используя метод количественного определения фактора свёртывания крови VІІа, изучали фармакокинетические свойства препарата НовоСэвен® у 12 пациентов детского возраста (в возрасте от 2 до 12 лет) и 5 взрослых пациентов в условиях отсутствия кровотечения. В этом исследовании также была установлена пропорциональность доз при введении детям препарата в количестве 90 и 180 мкг/кг массы тела, что согласуется с результатами предыдущего исследования более низких доз препарата (17,5 - 70 мкг/кг гFVІІа). Средние значения для общего клиренса из организма детей были примерно на 50% выше по сравнению с группой взрослых пациентов (78 против 53 мл/час x кг), в то время как период полувыведения составлял в среднем 2,3 часа в обеих группах. Средний равновесный объём распределения 196 мл/кг у детей и 159 мл/кг у взрослых пациентов. Выявлено, что величина клиренса связана с возрастом, следовательно, у молодых пациентов клиренс препарата выше более чем на 50%.

Дефицит фактора свёртывания крови VІІ

Фармакокинетика препарата НовоСэвен® при однократном введении в дозе 15 и 30 мкг на кг массы тела не имела существенных различий по дозо-независимым параметрам: общему клиренсу (70,8 - 79,1 мл/час x кг), равновесному объёму распределения (280-290 мл/кг), среднему времени нахождения в плазме (3,75 – 3,80 часа) и периоду

Отсюда можно сделать вывод, что раздел инструкции *Фармакокинетика* препарата Ариосэвен полностью скопирован с инструкции препарата Новосэвен.
Можно предположить, что фармакокинетика препарата Ариосэвен не изучалась.

2. Раздел Побочное действие

АриоСэвен:

Пациенты с приобретённой гемофилией

Клинические исследования с участием 61 пациента (суммарно 100 эпизодов применения препарата) показали, что некоторые побочные реакции встречаются чаще (1 % от количества эпизодов): случаи артериальной тромбоэмболии (окклюзия мозговых артерий, цереброваскулярная патология), случаи венозной тромбоэмболии (лёгочная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен), стенокардия, тошнота, лихорадка, эритематозная сыпь и увеличение содержания продуктов деградации фибрина при лабораторных исследованиях.

Образование ингибиторных антител

В постмаркетинговом применении и в клинических исследованиях не было получено подтверждённых данных об образовании ингибиторных антител к эптакогу альфа или фактору свёртывания крови VII у пациентов с гемофилией А или В. В постмаркетинговой наблюдательной программе сообщалось о случаях образования ингибиторных антител к эптакогу альфа у пациентов с врождённым дефицитом фактора свёртывания крови VII.

В ходе клинических исследований у пациентов с дефицитом фактора свёртывания крови VII, образование антител к эптакогу альфа или фактору свёртывания крови VII было единственной наблюдавшейся побочной реакцией (частота развития: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)). В некоторых случаях был выявлен ингибирующий эффект антител *in vitro*. Образованию антител, возможно, способствовали присутствовавшие у этих пациентов факторы риска, такие как предыдущая терапия человеческой плазмой и/или плазменным фактором свёртывания крови VII, тяжёлая мутация гена фактора свёртывания крови VII или передозировка эптакогом альфа.

Новосэвен:

Пациенты с приобретённой гемофилией

Клинические исследования с участием 61 пациента (суммарно 100 эпизодов применения препарата) показали, что некоторые побочные реакции встречаются чаще (1% от количества эпизодов): случаи артериальной тромбоэмболии (окклюзия мозговых артерий, цереброваскулярная патология), случаи венозной тромбоэмболии (лёгочная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен), стенокардия, тошнота, лихорадка, эритематозная сыпь и увеличение содержания продуктов деградации фибрина при лабораторных исследованиях.

Образование ингибиторных антител

В постмаркетинговом применении и в клинических исследованиях не было получено подтверждённых данных об образовании ингибиторных антител к препарату Новосэвен® или фактору свёртывания крови VII у пациентов с гемофилией А или В. В постмаркетинговой наблюдательной программе сообщалось о случаях образования ингибиторных антител к препарату Новосэвен® у пациентов с врождённым дефицитом фактора свёртывания крови VII.

В ходе клинических исследований у пациентов с дефицитом фактора свёртывания крови VII, образование антител к препарату Новосэвен® или фактору свёртывания крови VII было единственной наблюдавшейся побочной реакцией (частота развития: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)). В некоторых случаях был выявлен ингибирующий эффект антител *in vitro*. Образованию антител, возможно, способствовали присутствовавшие у этих пациентов факторы риска, такие как предыдущая терапия человеческой плазмой и/или плазменным фактором свёртывания крови VII, тяжёлая мутация гена фактора свёртывания крови VII или передозировка препарата Новосэвен®.

Можно предположить, что в инструкцию вписаны данные, которые получены в ходе исследования препарата Новосэвен, а не Ариосэвен.

3. Раздел Передозировка

Ариосэвен

В ходе клинических исследований дозолимитирующая токсичность эптакога альфа не изучалась.

Сообщалось о нескольких случаях передозировки у пациентов с гемофилией. Единственным осложнением, связанным с передозировкой, было незначительное преходящее повышение артериального давления у 16-летнего пациента, получившего 24 мг rFVIIa вместо 5,5 мг.

Не сообщалось о случаях передозировки у пациентов с приобретённой гемофилией или тромбастенией Гланцмана.

Новосэвен

В ходе клинических исследований дозолимитирующая токсичность препарата Новосэвен® не изучалась.

Сообщалось о нескольких случаях передозировки у пациентов с гемофилией. Единственным осложнением, связанным с передозировкой, было незначительное проходящее повышение артериального давления у 16-летнего пациента, получившего 24 мг rFVIIa вместо 5,5 мг.

Не сообщалось о случаях передозировки у пациентов с приобретённой гемофилией или тромбастенией Гланцмана.

И в данном разделе мы можем предположить, что в инструкции к Ариосэвену представлены данные по препарату Новосэвен.

4. Раздел Особые указания

Ариосэвен:

Эффективность и безопасность применения эптакога альфа для профилактики кровотечений

Эффективность и безопасность профилактического применения эптакога альфа подтверждены в двойном слепом неконтролируемом исследовании (исследование F7НАЕМ-1505) в одной группе пациентов. В исследование были включены пациенты с частыми эпизодами кровотечений в анамнезе (> 4 кровотечений в месяц). В течение первых трёх месяцев стандартного лечения пациенты наблюдались для установления частоты кровотечений. В течение следующих трёх месяцев им ежедневно вводили эптаког альфа. Введение дозы 90 мкг на кг массы тела один раз в день привело к снижению частоты кровотечений на 45 %. Средняя частота кровотечений снизилась с 5,4 в месяц в течение начального периода наблюдения до 2,8 в месяц в течение периода профилактического лечения ($p < 0,001$). В течение последующих трёх месяцев наблюдения без лечения средняя частота кровотечений (3,9 в месяц) была на 27 % ниже ($p < 0,01$), чем в начальный период. Безопасность и эффективность профилактического применения на протяжении периодов, длительность которых превышает три месяца, не установлены.

Новосэвен:***Эффективность и безопасность применения препарата Новосэвен® для профилактики кровотечений***

Эффективность и безопасность профилактического применения препарата Новосэвен® подтверждены в двойном слепом неконтролируемом исследовании (исследование F7НАЕМ-1505) в одной группе пациентов. В исследование были включены пациенты с частыми эпизодами кровотечений в анамнезе (> 4 кровотечений в месяц). В течение первых трёх месяцев стандартного лечения пациенты наблюдались для установления частоты кровотечений. В течение следующих трёх месяцев им ежедневно вводили препарат Новосэвен®. Введение дозы 90 мкг на кг массы тела один раз в день привело к снижению частоты кровотечений на 45%. Средняя частота кровотечений снизилась с 5,4 в месяц в течение начального периода наблюдения до 2,8 в месяц в течение периода профилактического лечения ($p < 0,001$). В течение последующих трёх месяцев наблюдения без лечения средняя частота кровотечений (3,9 в месяц) была на 27% ниже ($p < 0,01$), чем в начальный период. Безопасность и эффективность профилактического применения на протяжении периодов, длительность которых превышает три месяца, не установлены.

Можно предположить, что в инструкции к препарату Ариосэвен представлены данные, полученные в ходе исследования препарата Новосэвен.