



# А О К И

Ассоциация Организаций по  
Клиническим Исследованиям

127006, г. Москва, ул. Малая Дмитровка, д. 4, офис 5, +7 (495) 699-41-98  
E-mail: info@acto-russia.org

№ 433-к от 10.07.2020 г.

[Об амбулаторном применении  
фавипиравира для лечения  
COVID-19]

Министру здравоохранения  
Российской Федерации  
Мурашко М.А.

Уважаемый Михаил Альбертович!

Несколько дней назад Российский фонд прямых инвестиций (РФПИ) публично заявил, что «попросил Минздрав разрешить использовать отечественный препарат против коронавируса «Авифавир» амбулаторно теми больными, которые лечатся на дому». «Анализ данных второй и третьей фазы клинических исследований, а также данные первого месяца госпитального применения препарата дает основания полагать, что препарат «Авифавир», первый в России препарат против коронавируса и первый в мире зарегистрированный препарат на основе фавипиравира, показывает наилучшие результаты при применении в самом начале болезни и на средней стадии заболевания... », - приводит слова главы РФПИ Кирилла Дмитриева пресс-служба РФПИ<sup>1</sup>.

В связи с этим Ассоциация организаций по клиническим исследованиям (АОКИ) обращается в Минздрав со встречной просьбой: не одобрять использование «Авифавира» амбулаторно до получения надежных данных о безопасности и эффективности такого применения. Причем такие данные должны быть публично доступны. В обоснование своей позиции заявляем следующее:

- Неясно, о каких «второй и третьей фазе клинических исследований» говорит глава РФПИ. В реестре разрешенных Минздравом исследований содержится запись о единственном клиническом исследовании фавипиравира производства ООО «Кромис», проводимого АО «ИИХР»<sup>2</sup>. Это исследование III фазы с участием 390 пациентов, сроком его окончания значится 21 декабря 2020 г. (разрешение Минздрава № 180 от 23.04.2020).
- Из названия протокола «Адаптивное, многоцентровое, рандомизированное, открытое, сравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата фавипиравир у пациентов, госпитализированных с COVID-19» следует, что исследование: а) открытое, тогда как золотым стандартом доказательной медицины являются слепой дизайн; б) сравнительное, но отсутствует информация о том, с чем проводилось сравнение; в) критерием включения была госпитализация пациентов, т.е. речь идет о преимущественно тяжелых случаях заболевания. Амбулаторные пациенты в исследование не включались.

<sup>1</sup> <https://rdif.ru/fullNews/5418/>

<sup>2</sup>

[http://grls.rosminzdrav.ru/CiPermitReg.aspx?PermYear=0&DateInc=&NumInc=&DateBeg=&DateEnd=&Protocol=&RegNm=180&Statement=&ProtoNum=&idCIStatementCh=&Qualifier=&CiPhase=&RangeOfApp=&Torg=%d1%84%d0%b0%d0%b2%d0%b8%d0%bf%d0%b8%d1%80%d0%b0%d0%b2%d0%b8%d1%80&LFDos=&Producer=&Researcher=&sponsorCountry=&MedBaseCount=&CiType=&PatientCount=&OrgDocOut=2&Status=&NotInReg=0&All=0&PageSize=8&order=date\\_perm&orderType=desc&pagenum=1](http://grls.rosminzdrav.ru/CiPermitReg.aspx?PermYear=0&DateInc=&NumInc=&DateBeg=&DateEnd=&Protocol=&RegNm=180&Statement=&ProtoNum=&idCIStatementCh=&Qualifier=&CiPhase=&RangeOfApp=&Torg=%d1%84%d0%b0%d0%b2%d0%b8%d0%bf%d0%b8%d1%80%d0%b0%d0%b2%d0%b8%d1%80&LFDos=&Producer=&Researcher=&sponsorCountry=&MedBaseCount=&CiType=&PatientCount=&OrgDocOut=2&Status=&NotInReg=0&All=0&PageSize=8&order=date_perm&orderType=desc&pagenum=1)

- Научные публикации о результатах этого либо других исследованиях фавипиравира производства ООО «Кромис» отсутствуют, как отсутствуют они и в отношении «данных первого месяца госпитального применения», на которые ссылается глава РФПИ.
- Препарат Авифавир (фавипиравир) был зарегистрирован Минздравом России 29 мая 2020 г. по упрощенной процедуре, предусмотренной постановлением Правительства РФ от 3 апреля 2020 г. № 441. Данная процедура допускает регистрацию на основании ограниченных клинических данных. При этом, согласно пункту 7 документа, Минздрав, исходя из соображений безопасности, вправе устанавливать ограничения по применению лекарственного препарата. Такие ограничения были установлены в инструкции по применению Авифавира<sup>3</sup>: «применение препарата возможно только в условиях стационарной медицинской помощи». И, полагаем, данное ограничение полностью обосновано имеющимися данными по профилю безопасности фавипиравира.
- Действующее вещество Авифавира – фавипиравир – было одобрено в Японии по ограниченным показаниям, а именно для лечения новых штаммов вируса гриппа, которые не реагируют на другую терапию<sup>4</sup>. Доказано, что препарат обладает тератогенным и эмбриотоксическим эффектом<sup>5</sup>, то есть может вызывать гибель или дефекты развития эмбриона на ранних стадиях. Поэтому препарат противопоказан беременным, а также мужчинам и женщинам в период планирования беременности. Предписано соблюдение жестких мер контрацепции до, во время и после приема препарата: женщинам в течение одного, а мужчинам в течение трех месяцев по окончании терапии. Среди часто встречающихся нежелательных реакций на препарат описаны нарушения со стороны крови и лимфатической системы (нейтропения и лейкопения), со стороны обмена веществ (гиперурикемия и гипертриглицеридемия), со стороны печени, желчевыводящих путей и ЖКТ.
- Международные данные об эффективности фавипиравира для лечения пациентов с COVID-19 пока значительно ограничены. Большинство исследований инициированы весной и летом 2020 г. Это значит, что в ближайшем будущем будут появляться публикации, содержащие расширенные данные по безопасности препарата и позволяющие точнее оценить его эффективность при лечении новой коронавирусной инфекции. Но пока результатов исследований, проведенных с соблюдением международных стандартов, представленных на суд научного сообщества и прошедших независимую экспертизу, всё ещё недостаточно, чтобы разрешать широкое применение фавипиравира. Те данные, которые известны, собраны на небольших выборках, в протоколах без рандомизации и ослепления, таких, где фавипиравир сравнивался с препаратами, позже показавшими себя неэффективными при COVID-19 (см. например, дизайн исследования фавипиравира в сравнении с лопинавиром/ритонавиром<sup>6</sup>). Появляются также публикации, говорящие о неэффективности фавипиравира для лечения новой коронавирусной инфекции. Так, буквально на днях об этом заявили японские ученые<sup>7</sup>.

Напомним, что самой страшной лекарственной трагедией в истории человечества считается талидомидовая трагедия. Препарат, как и фавипиравир, обладал тератогенным эффектом, но был допущен в массовое применение без достаточных предрегистрационных исследований. В результате в 1950-1960-е гг. в мире родилось более 10 000 детей с врожденными уродствами. Сегодня, когда пандемия подталкивает и разработчиков, и регуляторов к тому, чтобы ускорить поиски и вывод

<sup>3</sup> [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=38ce634a-8cb4-43ee-9283-5406335095ee&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=38ce634a-8cb4-43ee-9283-5406335095ee&t=)

<sup>4</sup> Hayden, F. G., & Shindo, N. (2019). Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. Current opinion in infectious diseases, 32(2), 176–186. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6416007/>

<sup>5</sup> Shiraki, K., & Daikoku, T. (2020). Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. Pharmacology & therapeutics, 209, 107512. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102570/>

<sup>6</sup> Qingxian Cai, Minghui Yang, Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study, Engineering, 2020, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631?via%3Dihub>

<sup>7</sup> <https://tass.ru/obschestvo/8931843>

эффективного лекарства от Covid-19 на рынок, нельзя забывать о балансе риска и пользы применения недостаточно проверенного препарата. Недопустима новая трагедия, подобная талидомидовой.

Учитывая изложенное, мы призываем Минздрав России не допустить широкого и плохо контролируемого применения препарата, данные по безопасности которого говорят о высокой токсичности и необходимости соблюдения жестких ограничений при приеме, а эффективность которого при Covid-19 всё ещё недостаточно изучена. Просим Минздрав отложить вопрос об амбулаторном применении фавипиравира до тех пор, когда станут известны результаты клинических исследований, организованных и проведенных по международным стандартам. Учитывая актуальность проблемы пандемии и масштабы запроса на ее решение, полагаем, что необходимая для принятия решения информация должна появиться в рекордно короткие сроки.

С уважением,

Исполнительный директор



С.С. Завидова