



**Возможности назначения долутегравира,
в соответствии с клиническими
рекомендациями по лечению
ВИЧ-инфекции у взрослых**

*Короленко Ирина Владимировна,
медицинский советник, GSK*



35 МИЛЛИОНОВ
ЖИЗНЕЙ



Было потеряно
с момента
возникновения
заболевания ¹

21 МЛН.



Число людей,
получающих
АРВТ²

Во всем мире

77 МИЛЛИОНОВ
ЛЮДЕЙ

Было инфицировано
ВИЧ с момента
выявления
возбудителя ¹

51%

Смертность от СПИД снизилась
на **51%** с 2004 по 2017 ¹

1. UNAIDS. Fact-Sheet 2017. Available at: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_ru.pdf Last accessed 19.09.2018

2. АРВТ- антиретровирусная терапия

1980-е

Постоянно развивающаяся терапия

Настоящее
время

- Терапия малоэффективна
- Гибель ВИЧ+ человека в результате тяжелого иммунодефицита неизбежна
- Продолжительность жизни со СПИД ~ 21 месяц
- Качество жизни низкое

Смерть
от СПИД

- Заболевание неизлечимо, эффективной вакцины для профилактики ВИЧ-инфекции не разработано

НО! ЭФФЕКТИВНАЯ АРТ

- Снижает вирусную нагрузку до неопределяемого уровня
- Восстанавливает и сохраняет функции иммунной системы

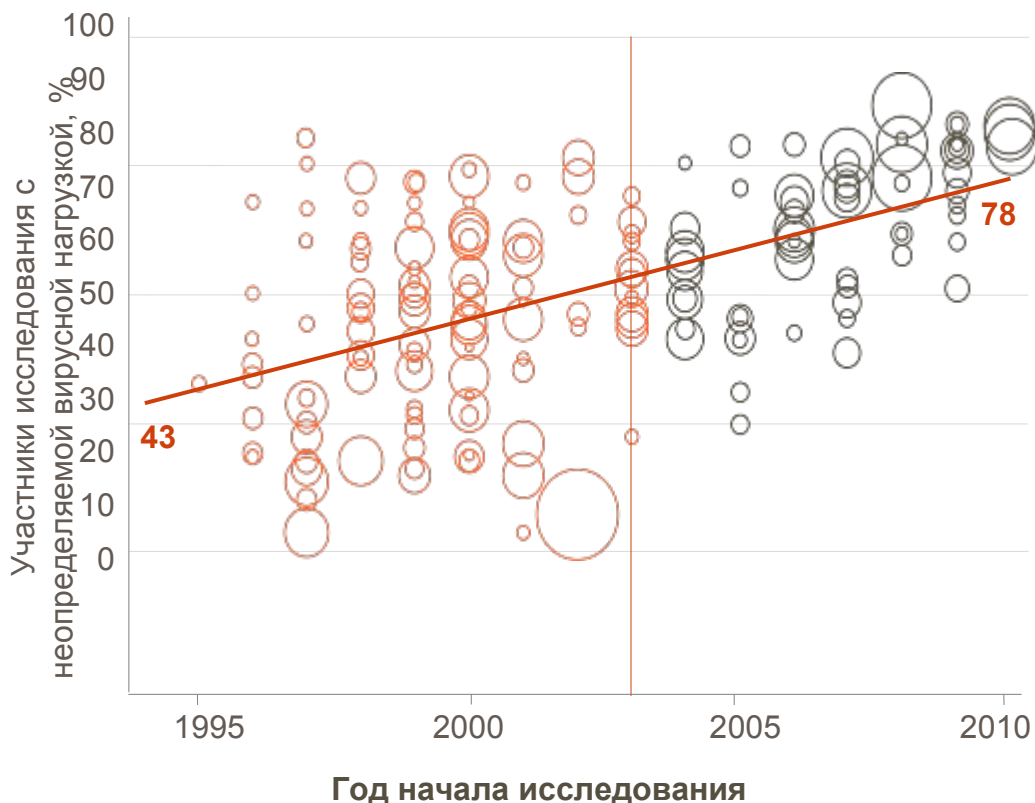
Управляемое хроническое
заболевание, естественная
продолжительность жизни

Повышение эффективности АРТ за счет появления новых препаратов



Мета-анализ 114 исследований (n = 40 124) показывает, что в периоде с 1995 г. по 2010 г. общая средняя эффективность начального режима терапии ВИЧ-инфекции существенно увеличилась.

НО...



Эффективность:

- 48 нед. - 66%
- 96 нед. - 60%
- 144 нед - 52%

Прекращение АРВТ 144 нед. 30%

- Желание пациента 15%
- Нежелательные явления 10%
- Обнаружение РНК ВИЧ 4,4%

Выбор третьего компонента режима АРТ

Мета-анализ 114 клинических исследований (n = 40 124)¹

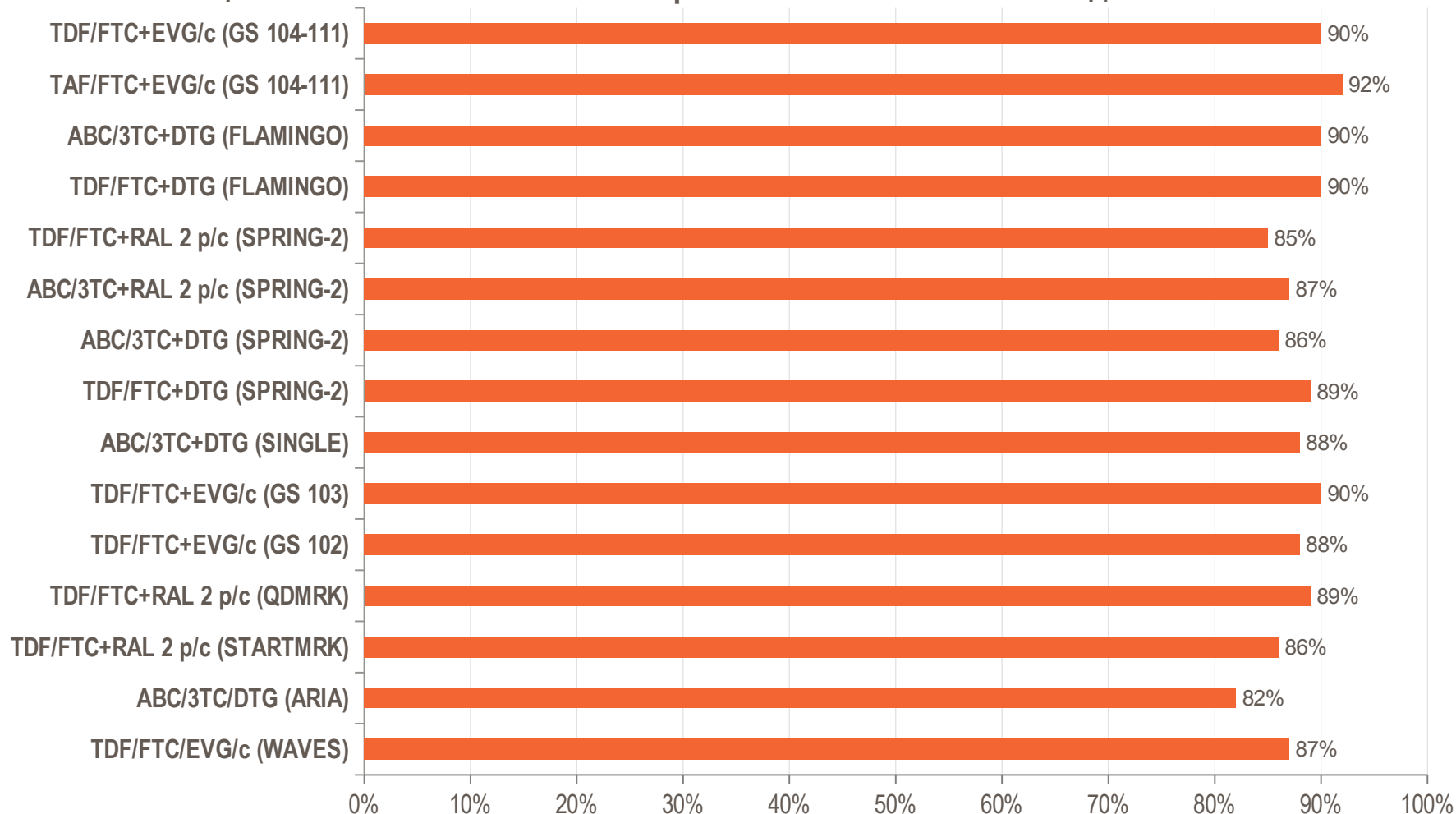


- Существующие режимы АРТ обладают **субоптимальной** противовирусной эффективностью в долгосрочной перспективе (до 144 недель наблюдения)
- В целом, отмечается большая эффективность при старте терапии при РНК ВИЧ-1 < 100 000 коп/мл
- Первичный анализ эффективности:
 - Небустированные ИП уступают ННИОТ
 - ИП/r сопоставимы с ННИОТ
 - **Ингибиторы интегразы ВИЧ более эффективны по сравнению с другими классами АРВП**

2010 – 2017 гг.: дальнейшее улучшение эффективности АРТ за счет ингибиторов интегразы



Количество пациентов с РНК ВИЧ-1 в плазме крови <50 копий/мл на 48-й неделе.



1. Lee et al. PLoS ONE 2014;9:e97482.
2. Wohl et al. abstract 113LB presented at CROI 2015.
3. Clotet et al. Lancet 2014;383:2222–31.

4. Raffi et al. Lancet 2013;381:735–43.
5. Walmsley et al. N Engl J Med 2013;369:1807–18.
6. DeJesus et al. Lancet 2012;379:2429–38.

7. Sax et al. Lancet 2012; 379: 2439–48.
8. Eron Jr et al. Lancet Infect Dis 2011;11:907–15.
9. Lennox et al. Lancet 2009;374:796–806

Современные международные рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции у взрослых



■ НИОТ ■ ННИОТ ■ ИП ■ ИНИ

DHHS, 2018 ¹		EACS, 2017 ²		IAS-USA, 2018 ³		ВОЗ, 2018 ⁴	
ABC/3TC/DTG		ABC/3TC/DTG		ABC/3TC/DTG		TDF + 3TC (или FTC)	DTG
TDF (TAF)/FTC	DTG BIC EVG/c RAL	TDF (TAF)/FTC	DTG EVG/c RAL	TAF/FTC	DTG BIC	TDF + 3TC (или FTC)	EFV
		TDF (TAF)/FTC	DRV/r DRV/c				
		TDF (TAF)/FTC	RPV				

1. DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, 2018
 2. EACS Guidelines Version 9.0, October 2017

3. Saag et al, JAMA. 2018;320(4):379-396
 4. WHO HIV Interim guidance. Policy brief, July 2018

Программа клинических исследований долутегравира



Пациенты баз опыта терапии			Пациенты с опытом терапии		Пациенты с большим опытом терапии
					
Превосходящая эффективность DTG + ABC/3TC vs EFV/TDF/FTC на протяжении 144 нед (N=833) ¹	Превосходящая эффективность DTG vs DRV/r на протяжении 96 нед (N=484) ²	Не меньшая эффективность DTG vs RAL на протяжении 96 нед (N=822) ³	Превосходящая эффективность DTG vs LPV/r на протяжении 48 нед (N=624) ⁴	Превосходящая эффективность DTG vs RAL на 48 нед (N=715) ⁵	Длительная эффективность у пациентов с резистентностью к ИНИ на 24 нед (N=183) ⁶
INSPIRING 				NEAT 022	
Несравнительное исследование 2 р/д в терапии пациентов с ВИЧ/ТБ на протяжении 48 нед (N=113) ⁷			IMPAACT 1093 Исследование дозирования у детей и подростков от 12 до 18 лет (N=23) ⁸	Исследование переключения с ИП/r на DTG у пациентов с высоким риском ССЗ и старше 50 лет (n=415) ⁹	

1. Walmsley et al 2015; 2. Raffi et al 2013b; 3. Molina et al 2015; 4. Aboud et al. 22-я международная конференция AIDS, Амстердам, Нидерланды. Poster THPEB040.; 5. Cahn et al 2013; 6. Castagna A, et al. J Infect Dis 2014;210:354–62; 7. Dooley et al. 22-я международная конференция AIDS, Амстердам, Нидерланды. Slides TUAB0206; 8. Viani RM, et al. Pediatr Infect Dis J 2015;34:1207–13; 9. Gatell et al. IAS 2017; Paris, France. Slides TUAB0102.

DTG обладает рядом ключевых преимуществ как для пациента, так и для лечащего врача



Более высокая эффективность в 4 из 5 сравнительных исследований с участием пациентов с различным опытом АРТ¹⁻⁵

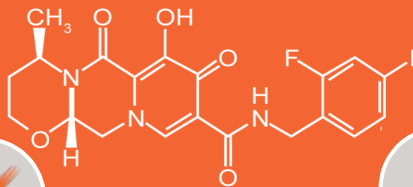
Удобный режим приема один раз в сутки и не только⁵

Высокий барьер резистентности^{1,2,4,5}

Отсутствие бустера – небольшое число клинически значимых лекарственных взаимодействий⁵

Благоприятный профиль переносимости^{1,2,6}

ДОЛУТЕГРАВИР

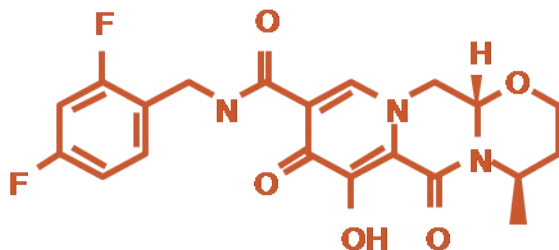


Возможные пояснения высокого барьера к развитию резистентности у DTG



Предполагается, что более высокий барьер к развитию резистентности у препарата Тивикай, по сравнению с RAL и EVG, связан с его молекулярной структурой и способностью к связыванию.

1 Упрощенная структура



2 Более сильная связь с интегразой по сравнению с RAL и EVG

Пролонгированное ингибирование вирусной интегразы препаратом Тивикай снижает вероятность активации интегразы и ее участия в репликации вируса с образованием мутировавших штаммов ВИЧ-1.

3 Способность приспособиться к структурным изменениям, вызванным мутациями

Это способствует сохранению связывания с мутантными комплексами, резистентными к ингибиторам интегразы.

Место DTG в клинических рекомендациях, утвержденных МЗ РФ 2017, первая линия



Предпочтительный режим	Альтернативный режим	Особые случаи
TDF + 3TC + EFV TDF + FTC + EFV	TDF + 3TC + NVP TDF + 3TC + DTG ABC + 3TC + NVP ABC + 3TC + DTG ABC + 3TC + EFV AZT (Ф-АЗТ) + 3TC + EFV AZT (Ф-АЗТ) + 3TC + NVP AZT (Ф-АЗТ) + 3TC + DTG	ddl ATV/r, LPV/r, DRV/r RAL RPV/TDF/FTC ETR

Место DTG в клинических рекомендациях, утвержденных МЗ РФ 2017, вторая линия



Смена терапии 1-й линии	2-я линия терапии, режимы	
	Предпочтительный	Альтернативный
TDF + 3TC or FTC	ABC + 3TC AZT + 3TC	ABC + AZT или Ф-А3Т ddl + AZT или Ф-А3Т ABC + ddl
ABC + 3TC	TDF + 3TC или FTC AZT + 3TC	TDF + AZT или Ф-А3Т ddl + AZT или Ф-А3Т
AZT + 3TC Ф-А3Т + 3TC	ABC + 3TC TDF + 3TC или FTC	ABC + ddl TDF + ABC
EFV	DTG , ATV/r, LPV/r, DRV/r	FPV/r, SQV/r
NVP	DTG , ATV/r, LPV/r, DRV/r	FPV/r, SQV/r
ATV/r	EFV, NVP, DTG	LPV/r, DRV/r, RPV/FTC/TDF, ETR
LPV/r	EFV, NVP, DTG	ATV/r, DRV/r, RPV/FTC/TDF, ETR
DRV/r	EFV, NVP, DTG	RAL, RPV/FTC/TDF, ETR
DTG	EFV, NVP	ATV/r, LPV/r, DRV/r

Каким пациентам долутегравир необходим в первую очередь?



Ранее не получавшие лечение, кому не подходит терапия 1-й линии: TDF + 3TC + EFV

Социально активные пациенты, которым крайне важно сохранение качества жизни и внешнего вида¹⁻⁴

«Поздние презентеры» (пациенты с низким уровнем CD4, высокой ВН)⁵⁻⁶

Пациенты с риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)⁴

Ранее получавшие лечение, кому необходима смена режима АРТ

Пациенты с вирусологической неудачей (все линии терапии)⁷⁻⁹

Пациенты, которым требуется препарат с минимальными лекарственными взаимодействиями в связи с сочетанной терапией^{1,10}

Пациенты, получающие ИП, с риском ССЗ¹¹

1-я линия терапии, смена АРТ по причине непереносимости EFV

Нежелательные явления на EFV со стороны ЦНС¹²



Благодарю за внимание!

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Тивикай



Регистрационный номер: ЛП-002536. **МНН:** долутегравири/dolutegravir. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: активное вещество: долутегравири натрия 52,6 мг (эквивалентно 50 мг долутегравири). **Показания к применению:** Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей с 12 лет и массой тела 40 кг и более в составе комбинированной антиретровирусной терапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к долутегравиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Одновременный прием с дофетилидом или пилсикаинидом, детский возраст до 12 лет и массой тела менее 40 кг. **С осторожностью:** Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью); при одновременном применении с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменить действие препарата Тивикай®, либо лекарственными препаратами, действие которых может измениться под действием препарата Тивикай®. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Препарат Тивикай® можно применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. ВИЧ-инфицированным пациенткам рекомендован отказ от грудного вскармливания детей, чтобы избежать вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. **Способ применения и дозы:** Препарат Тивикай® можно принимать независимо от приема пищи. *Взрослым (от 18 лет и старше)* пациентам без резистентности к ингибиторам интегразы (ИНИ) рекомендованная доза препарата Тивикай® - 50 мг 1 раз в сутки; при одновременном применении с эфавирензом, невирапином, рифампицином и типранавирином в сочетании с ритонавиром - 50 мг 2 раза в сутки; пациентам, с резистентностью к ИНИ (документированной или подозреваемой клинически) - 50 мг 2 раза в сутки. *Детям в возрасте от 12 до 18 лет и массой тела 40 кг и более*, которые ранее не получали лечение ИНИ, рекомендованная доза препарата Тивикай® - 50 мг 1 раз в сутки. Недостаточно данных для рекомендации дозы препарата Тивикай® детям в возрасте от 12 до 18 лет с резистентностью к ИНИ. **Побочные действия:** Головная боль, тошнота, диарея, бессонница, необычные сновидения, депрессия, головокружение рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота, сыпь, зуд, утомляемость, повышение активности АЛТ, АСТ, КФК, гиперчувствительность, синдром восстановления иммунитета, оппортунистические инфекции, суицидальное мышление или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе). В течение первой недели лечения препаратом Тивикай® отмечалось повышение концентрации креатинина сыворотки крови, которое сохранялось в течение 48 недель. Данное изменение не считается клинически значимым, поскольку оно не отражает изменения скорости клубочковой фильтрации. **Передозировка:** Данные о передозировке препарата Тивикай® ограничены. Специфическое лечение передозировки отсутствует. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Долутегравири выводится, главным образом, путем метаболизма УДФ-ГТ1А1. Долутегравири также является субстратом УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, СYP3A4, Pgp и BCRP; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снижать концентрацию долутегравири в плазме крови и уменьшать его терапевтический эффект. Одновременное применение препарата Тивикай® и других лекарственных препаратов, которые ингибируют УДФ-ГТ1А1, УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, СYP3A4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долутегравири в плазме крови. Рекомендованная доза препарата Тивикай® составляет 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с этравирином (без усиления ингибиторами протеазы), эфавирензом, невирапином, типранавирином/ритонавиром, рифампицином, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом и зверобоем продырявленным. Рекомендуется применять препарат Тивикай® за 2 часа до или через 6 часов после применения антацидов, содержащих поливалентные катионы, а также кальцийсодержащих или железосодержащих пищевых добавок. Препарат Тивикай® повышает концентрации метформина. **Особые указания:** При применении ИНИ, в том числе препарата Тивикай®, регистрировались реакции гиперчувствительности. Следует принять во внимание, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, в том числе препарат Тивикай®, может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, обычно во время начала АРТ у пациентов с тяжелым иммунодефицитом; могут развиваться оппортунистические инфекции либо другие осложнения ВИЧ-инфекции. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг. По 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в непрозрачный флакон белого цвета из полиэтилена высокой плотности, снабженный полиэтиленовой термозапечатываемой пленкой и навинчивающейся крышкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную. **Условия отпуска:** По рецепту.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата. Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат ГСК обращайтесь в АО «ГлаксСмитКляйн Трейдинг» по адресу: 125167, Москва, ул. Ленинградский проспект, д. 37а, стр. 4, либо по тел.: (495) 777-89-00, факсу: (495) 777-89-01, электронной почте: EAEU.PV4.customers@gsk.com.