

ИННОВАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

**Проф. Волчкова Елена
Васильевна**

Пермь, 29 ноября 2018

ЭЛСУЛЬФАВИРИН

- **НИИОТ 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 с 1999 г. 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»



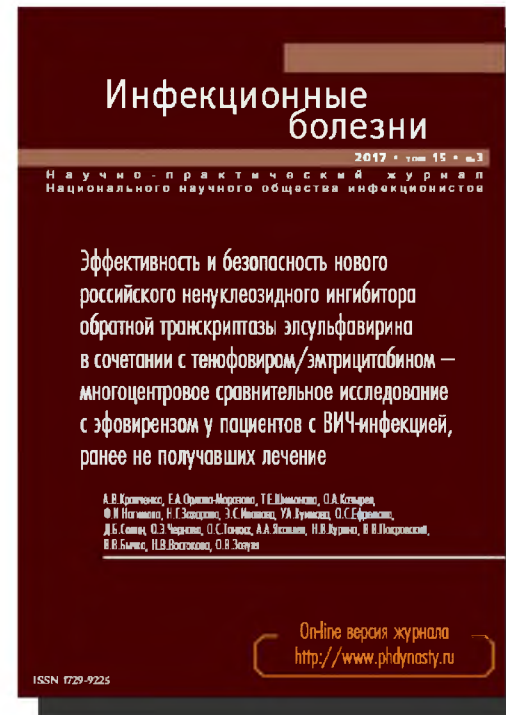
ЭЛСУЛЬФАВИРИН РОССИЙСКИЕ ПУБЛИКАЦИИ

2015

2016

2017

2018

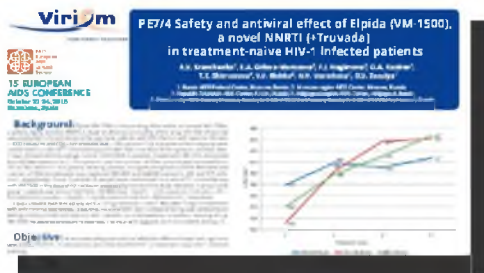


Кравченко А.В. с соавт. 1. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015, 5: 58-64. 2. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2016, 5: 73-80. 3. Инфекционные болезни, 2017, 15 (3): 5–13. 4. Журнал инфектологии, 2018, 10 (2): 76–

ЭЛСУЛЬФАВИРИН РОССИЙСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕЗЕНТАЦИИ НА МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНГРЕССАХ

2015

European AIDS
Clinical Society
(EACS) Conference,
Barcelona



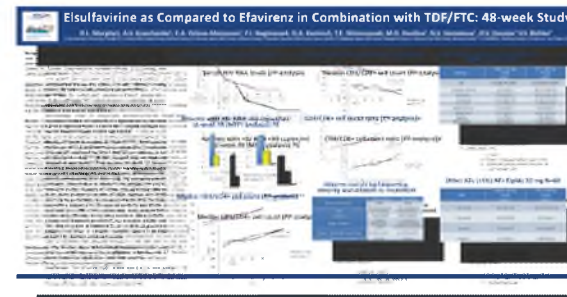
2016

HIV Drug
Therapy
Congress,
Glasgow



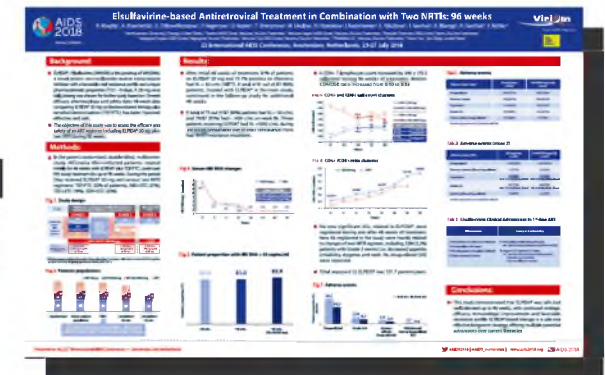
2017

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.

ЭЛСУЛЬФАВИРИН МЕЖДУНАРОДНЫЕ ОБЗОРЫ



1. Al Salama Z. Elsulfavirine - first global approval. *Drugs*, 2017, 77 (16): 1811-1812.
2. Rai M., Pannek S., Fichtenbaum C. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 2018, 23 (2): 149-150.

ЭЛСУЛЬФАВИРИН

- **Включен в перечень ЖНВЛП**
 - Рекомендован на заседании комиссии МЗ РФ 4.09.2018
- **Включен в Национальные рекомендации**
 - Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией (Клинический протокол) под эгидой Национального научного общества инфекционистов*



*Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Воронин Е.Е. с соавт.
Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2017, №6 (приложение), 80 с.

ЭЛСУЛЬФАВИРИН ННИОТ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

элсульфавирин (VM1500)

пролекарство

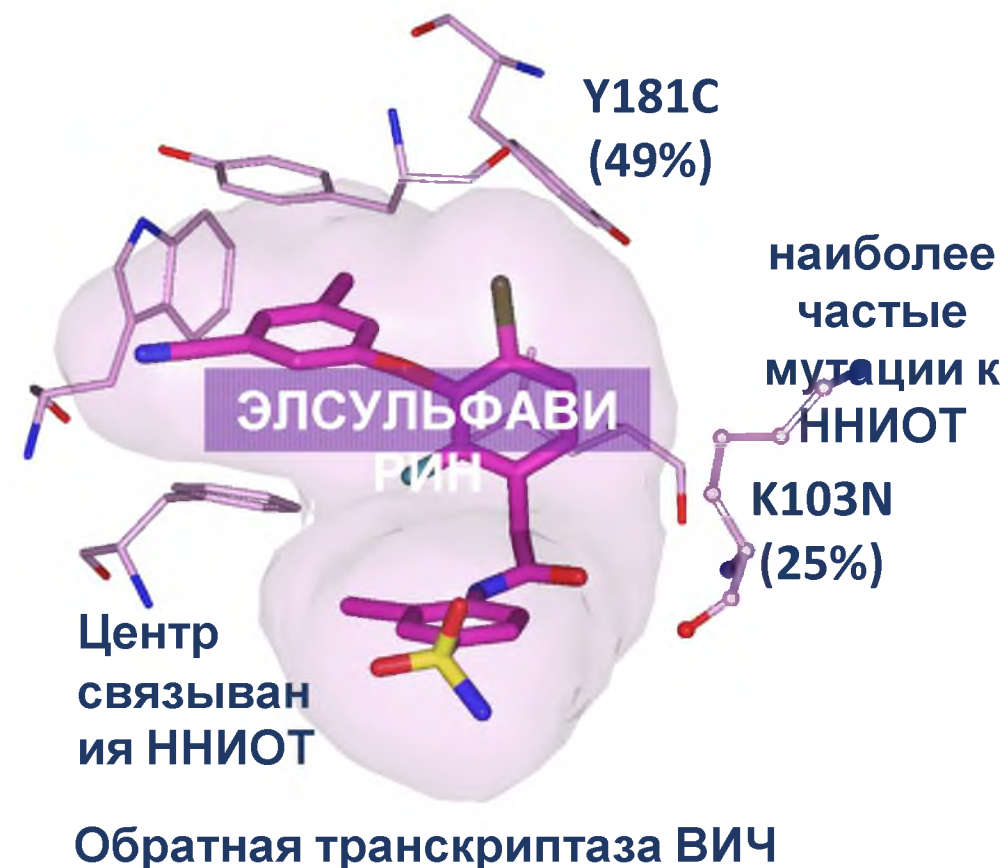
печень



VM1500A

активный метаболит

ЭЛСУЛЬФАВИРИН ВЫСОКАЯ СПОСОБНОСТЬ СВЯЗЫВАНИЯ С ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗОЙ ВИЧ ПРИ МУТАЦИЯХ К ННИОТ



Antiviral Research 86 (2010) 212–219



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Antiviral Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/antiviral



In vitro resistance development for RO-0335, a novel diphenylether nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor

H. Javanbakht^{a,*}, R.G. Ptak^b, E. Chow^a, J.M. Yan^a, J.D. Russell^b, M.K. Mankowski^b, P.A. Hogan^b, J.H. Hogg^a, H. Vora^c, J.Q. Hang^a, Y. Li^a, G. Su^c, A. Paul^d, N. Cammack^a, K. Klumpp^a, G. Heilek^a

^a Virology Disease Biology Area, Roche Palo Alto, 3421 Hillview Ave., Palo Alto, CA 94304-1396, USA

^b Infectious Disease Research Department, Southern Research Institute, 431 Aviation Way, Frederick, MD 21701, USA

^c Rigel Pharmaceuticals, South San Francisco, CA, USA

^d Cilead Pharmaceuticals, Foster City, CA, USA

^e Colorado State University, Fort Collins, CO, USA

ARTICLE INFO

Article history:
Received 12 May 2009
Received in revised form 12 February 2010
Accepted 23 February 2010

Keywords:
HIV-1
Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor
Resistance

ABSTRACT

Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) are important components of current combination therapies for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. However, their low genetic barriers against resistance development, cross-resistance and serious side effects can compromise the benefits of the first generation compounds in this class (efavirenz and nevirapine). To study potential pathways leading to resistance against the novel diphenylether NNRTI, RO-0335, sequential passage experiments at low multiplicity of infection (MOI) were performed to solicit a stepwise selection of resistance mutations. Two pathways to loss of susceptibility to RO-0335 were observed, containing patterns of amino acid changes at either V106I/A plus F227C (with additional contributions from A98G, V108I, E138K, M230L and P236L) or V106I/Y188L (with a potential contribution from L100I, E138K and Y181C). Characterization of the observed mutations by site-directed mutagenesis in the isogenic HXB2D background demonstrated that a minimum of two or more mutations were required for significant loss of susceptibility, with the exception of Y188L, which requires a two-nucleotide change. Patterns containing F227C or quadruple mutations selected by RO-0335 showed a low relative fitness value when compared to wild-type HXB2D.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

ЭЛСУЛЬФАВИРИН ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ ННИОТ:

- 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

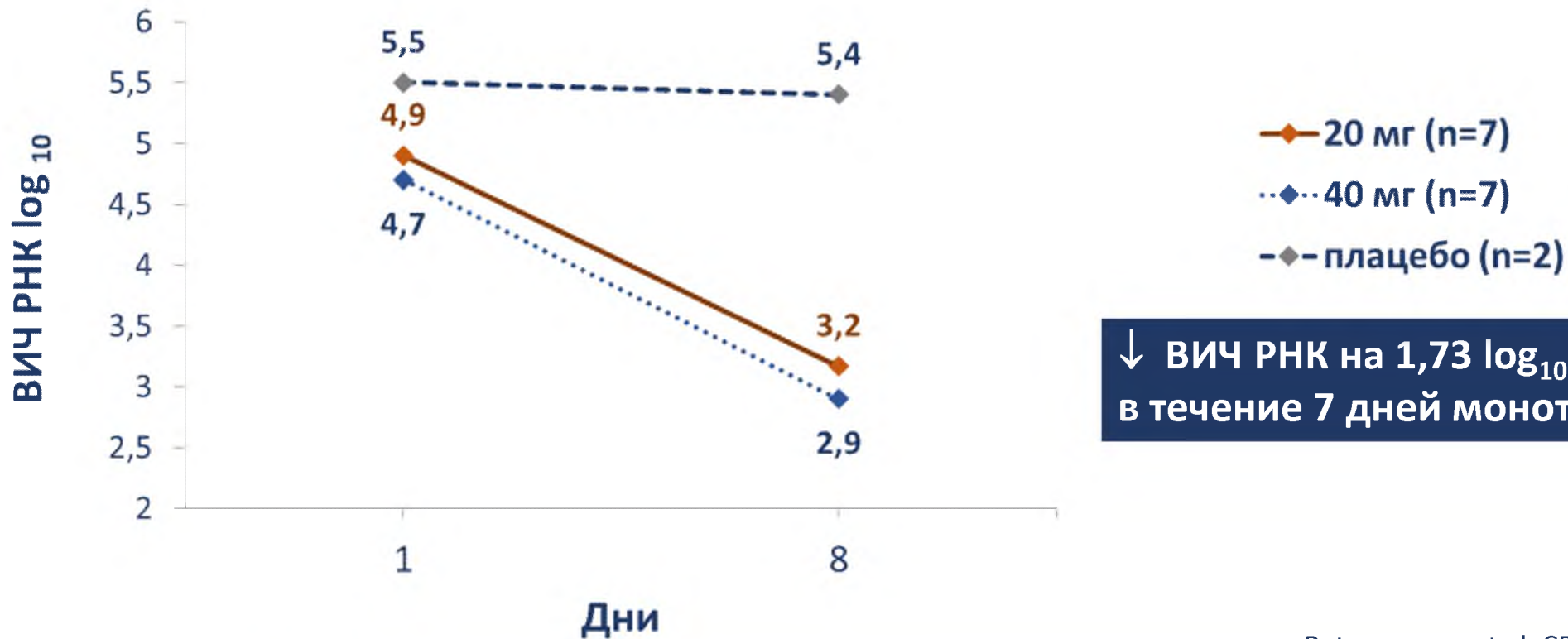
ЭЛСУЛЬФАВИРИН

ИССЛЕДОВАНИЯ 1-2 ФАЗЫ (2010-2014)

Протокол Фаза	Дизайн исследования / Цели	Добро- вольцы (муж)	Пациенты	Прием	Плацебо	Доза, мг				
						10	20	30	40	80
NIV/2010 Фаза I Россия	Открытое / фармакокинетика (ФК), безопасность, влияние пищи	X		1-кратно		X	X		X	X
NIV/2010 Фаза Ib Россия	Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое / безопасность, ФК многократный прием	X		14 дней	X	X	X	X		
L500-001 Фаза Ib/IIa Нидерланд	Плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное / безопасность, ФК (добровольцы), безопасность, противовирусная активность (пациенты)	X		1-кратно	X	X		X		
			X	7 дней	X		X		X	
L500-002 DDI Нидерланд	Лекарственные взаимодействия (ралтегравир, дарунавир, ритонавир) / безопасность, ФК	X		1-кратно					X	

ЭЛСУЛЬФАВИРИН МОЩНЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ЭФФЕКТ

Динамика ВИЧ РНК у пациентов с ВИЧ-инфекцией



↓ ВИЧ РНК на 1,73 log₁₀ (20 мг)
в течение 7 дней монотерапии

Ratanasuvan et al. CROI 2014, Abstract 54

ЭЛСУЛЬФАВИРИН РОССИЙСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

12 клинических центров в 9 регионах РФ

• Москва и Московская обл.

- ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии РПН
- ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» ДЗ
- ГКУ «Центр по проф-ке и борьбе со СПИД и ИЗ» МО

• Санкт-Петербург

- ГУЗ «Центр по проф-ке и борьбе со СПИД и ИЗ»
- ГУЗ «КИБ им. С.П. Боткина»

• Казань

- ГУЗ «Респ. центр по проф-ке и борьбе со СПИД и ИЗ»

• Тольятти

- ГБУЗ Самарской области «Тольяттинская ГКБ№ 5»

• Пермь

- ГКУЗ «Краевой центр по проф-ке и борьбе со СПИД и ИЗ»

• Волгоград

- ГКУЗ «Обл. центр по проф-ке и борьбе со СПИД и ИЗ»

• Липецк

- ГУЗ «Областной Центр по проф-ке и борьбе со СПИД и ИЗ»

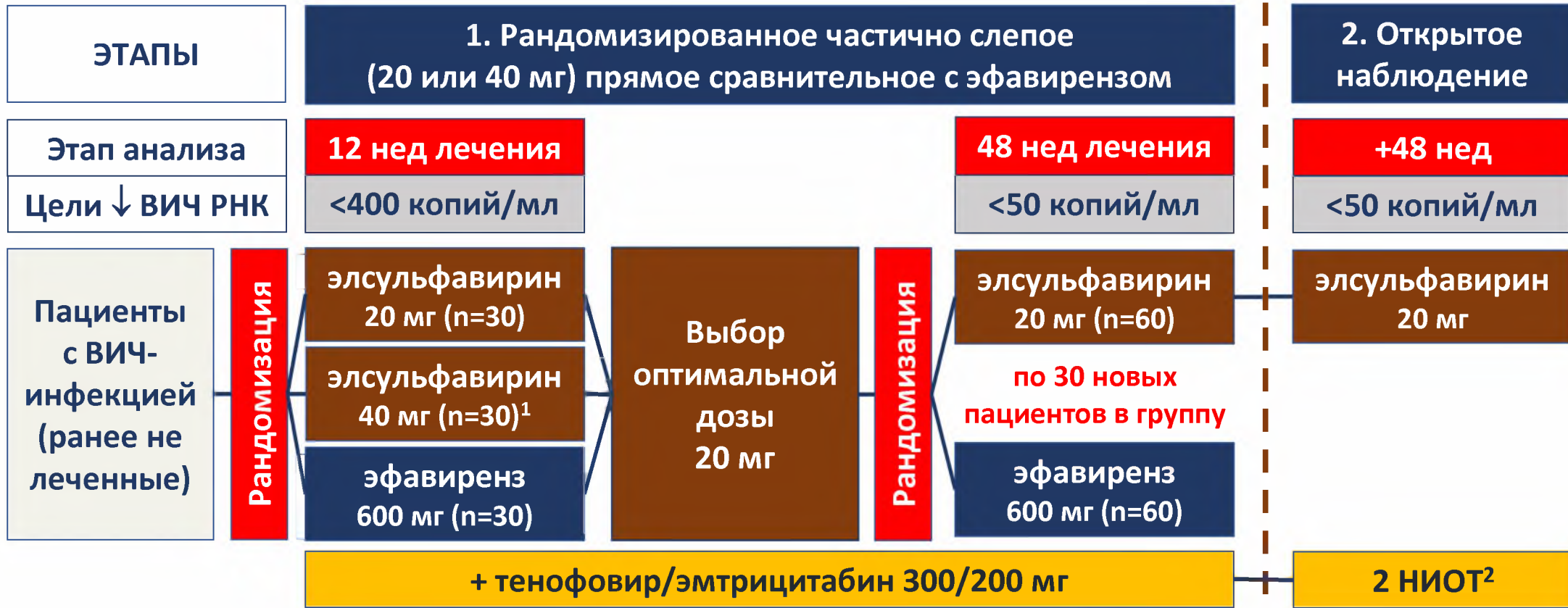
• Ижевск

- БУЗ Удмуртской Республики «Республ. КИБ»

• Рязань

- ГУ «Областной клинический КВД»

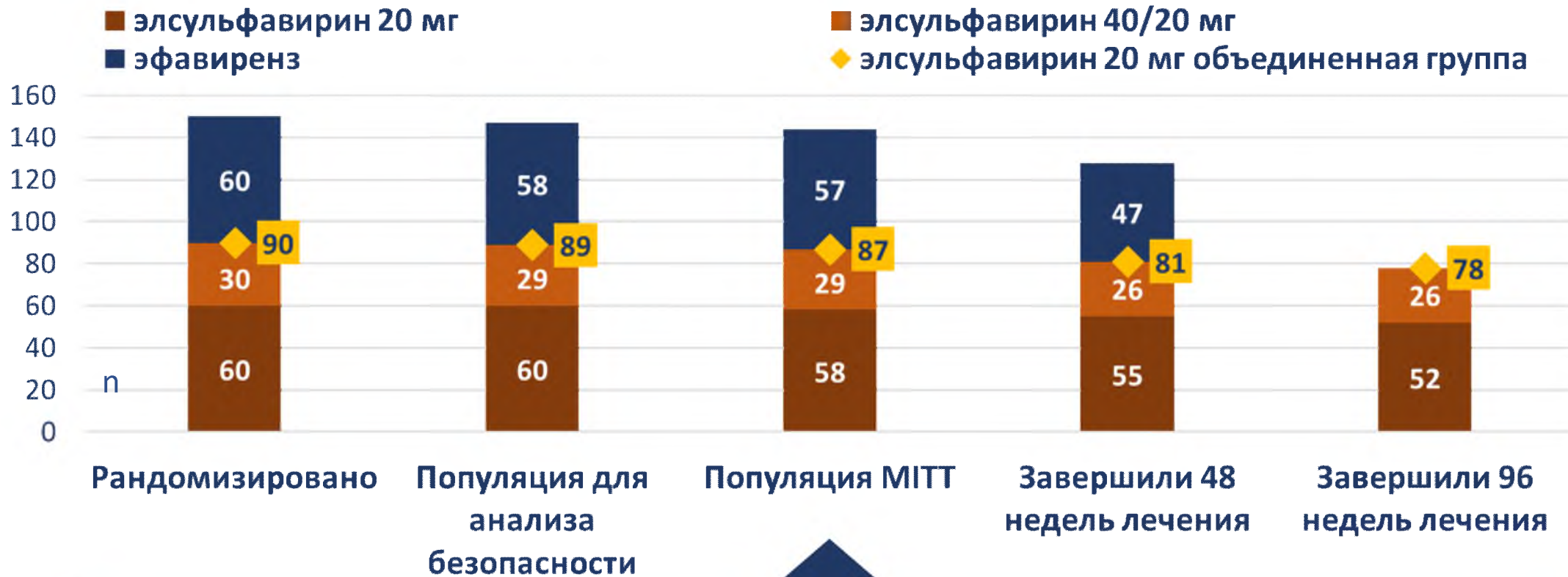
ЭЛСУЛЬФАВИРИН РОССИЙСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (96 НЕДЕЛЬ)



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 (2%)

ЭЛСУЛЬФАВИРИН РОССИЙСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 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

ЭЛСУЛЬФАВИРИН

РОССИЙСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ

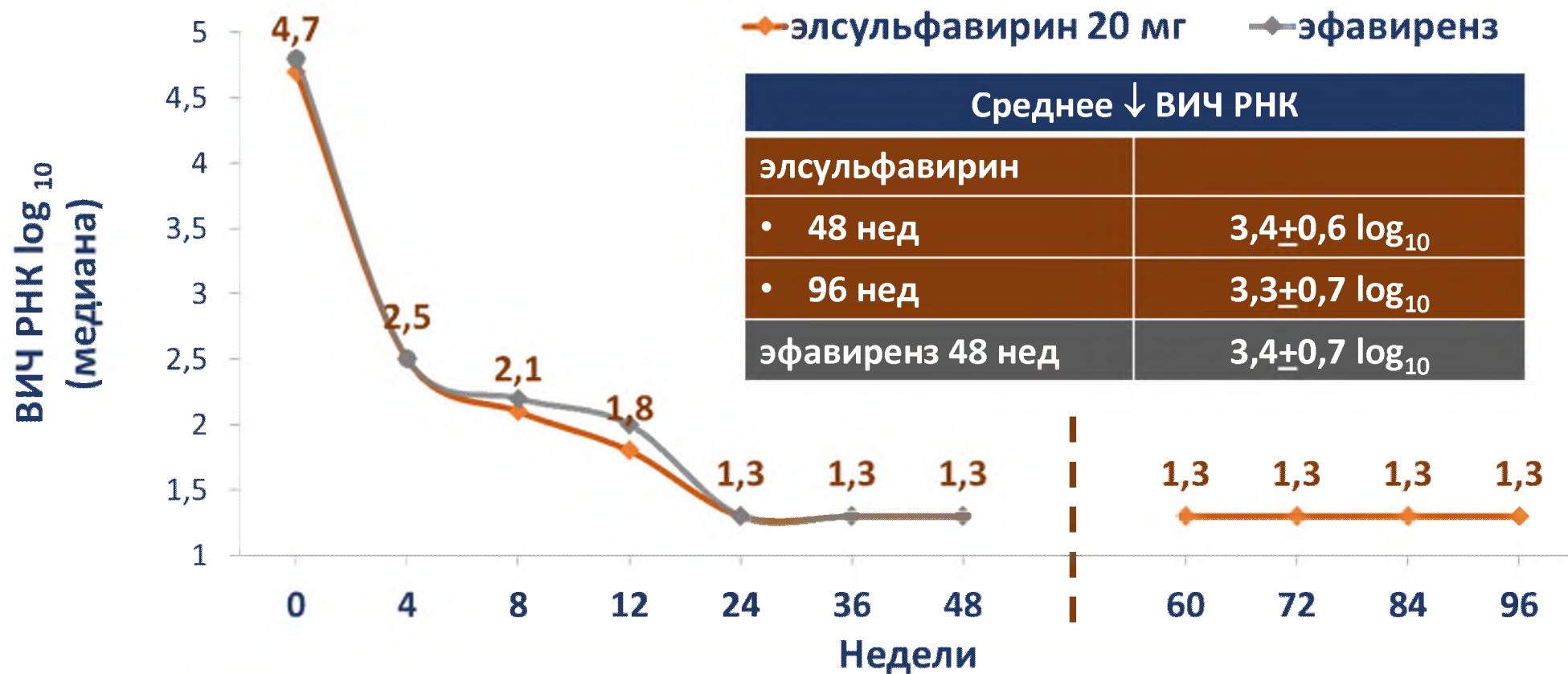
	элсульфавирин 20 мг (n=60)	эфавиренз (n=60)
Возраст, лет	35,0 ± 8,7	33,0 ± 8,3
Мужчины / женщины	60,3% / 39,7%	64,9% / 35,1%
Раса европейская	98,3%	100%
Длительность ВИЧ-инфекции, лет	2,6 ± 2,8	2,1 ± 2,6
ВИЧ РНК log ₁₀ , копий/мл	4,7 ± 0,6	4,8 ± 0,8
CD4+-лимфоциты, клеток/мкл	380 ± 162	349 ± 197

ЭЛСУЛЬФАВИРИН

ВЫСОКАЯ ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- НЕ УСТУПАЮЩАЯ ЭФАВИРЕНЗУ (48 НЕДЕЛЬ)

- УСТОЙЧИВАЯ НА ПРОТЯЖЕНИИ 96 НЕДЕЛЬ

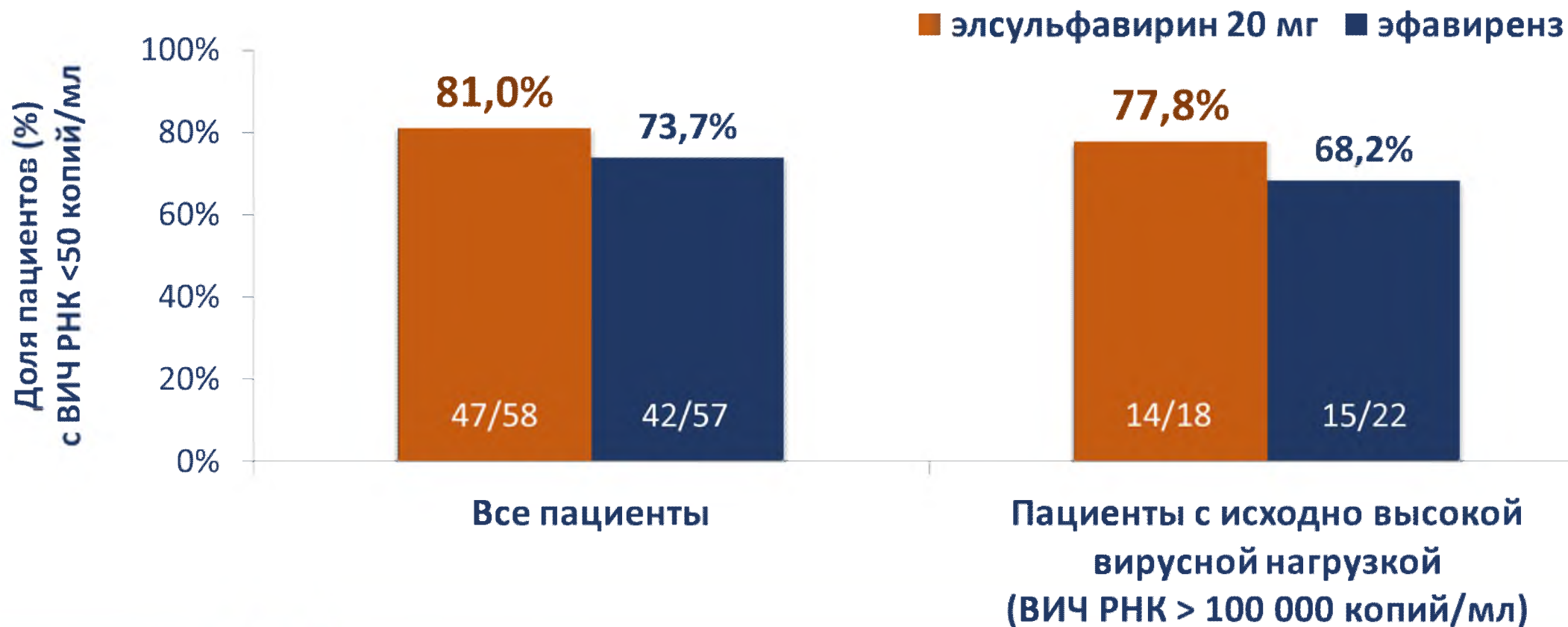


ЭЛСУЛЬФАВИРИН

ВЫСОКАЯ ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ (48 НЕДЕЛЬ)

- НЕ УСТУПАЮЩАЯ ЭФАВИРЕНЗУ

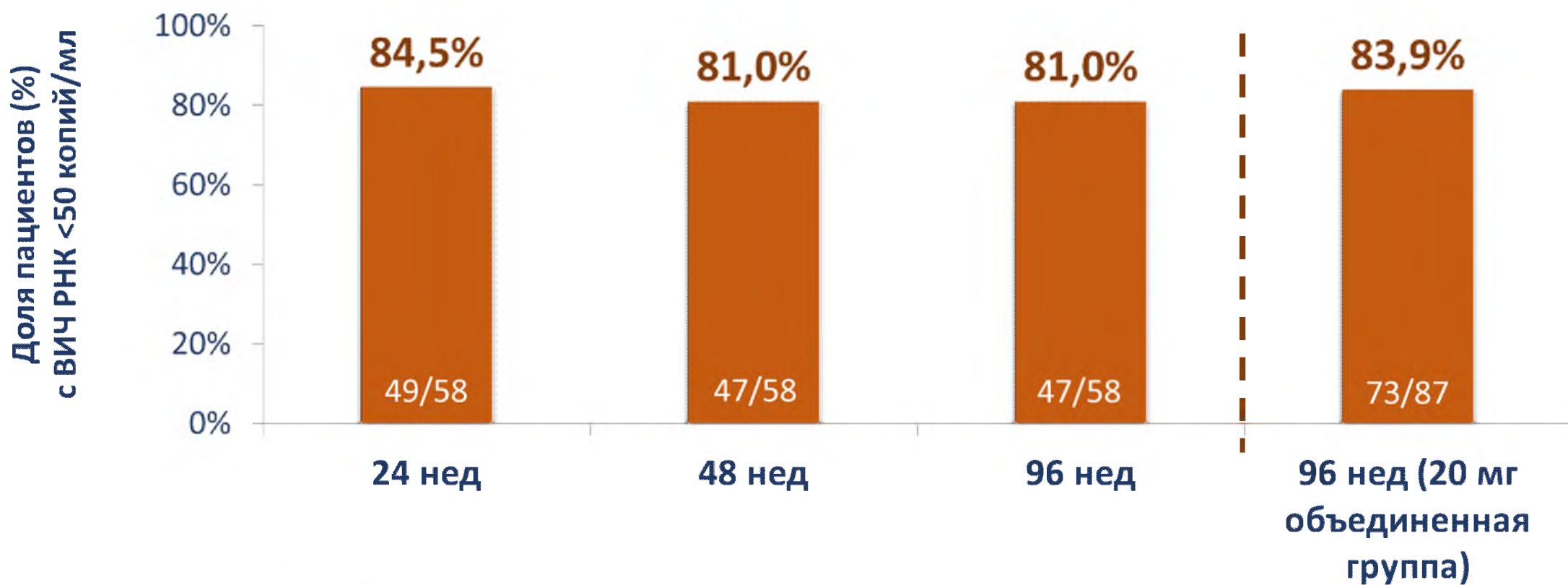
- НЕ ЗАВИСЯЩАЯ ОТ ИСХОДНОЙ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ



ЭЛСУЛЬФАВИРИН

ВЫСОКАЯ ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- УСТОЙЧИВАЯ НА ПРОТЯЖЕНИИ 96 НЕДЕЛЬ



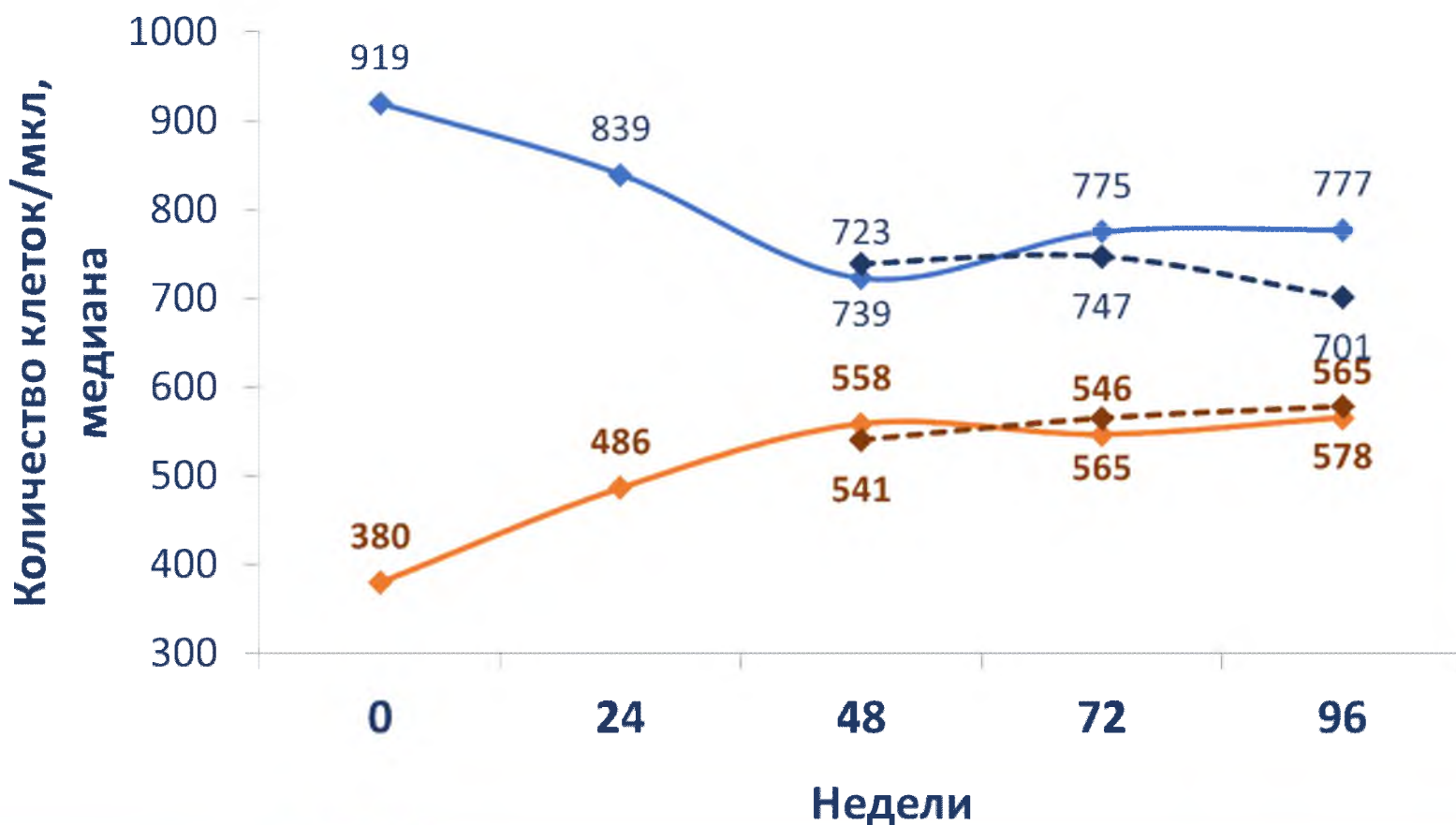
ЭЛСУЛЬФАВИРИН ОТСУТСТВИЕ СЛУЧАЕВ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ И РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ (96 НЕДЕЛЬ)

- **критерий неэффективности:
уровень ВИЧ РНК > 1000 копий/мл через 24 нед терапии
в 2-х последовательных измерениях с интервалом 12 нед**

ЭЛСУЛЬФАВИРИН

ВЫСОКАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- УСТОЙЧИВАЯ НА ПРОТЯЖЕНИИ 96 НЕДЕЛЬ

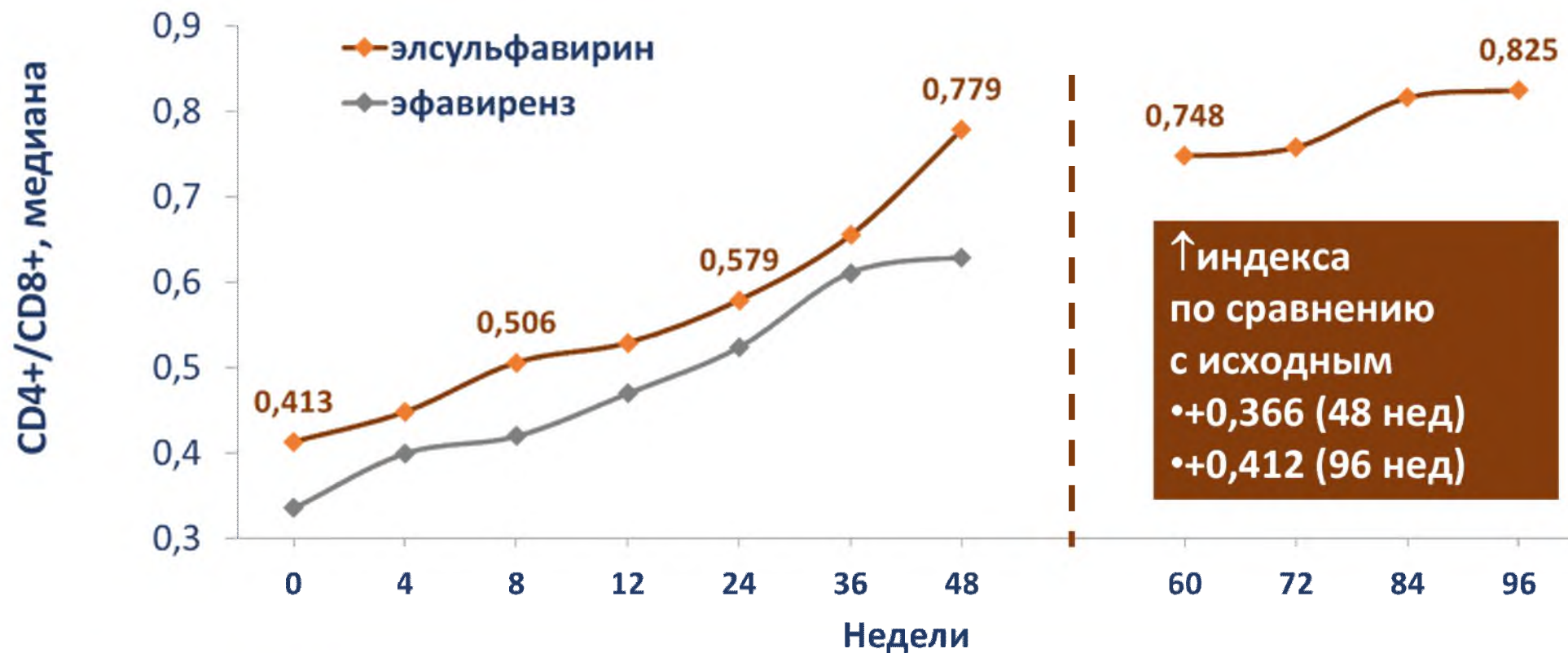


- ◆— CD4+ (20 мг)
- -◆- CD4+ (20 мг комб.)
- ◆— CD8+ (20 мг)
- -◆- CD8+ (20 мг комб.)

↑CD4+ через 96 нед
(клеток/мкл, медиана)
•+245,5 (20 мг)
•+251,0 (20 мг комб.)

ЭЛСУЛЬФАВИРИН ВЫСОКАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ - УСТОЙЧИВАЯ НА ПРОТЯЖЕНИИ 96 НЕДЕЛЬ

Иммунорегуляторный индекс



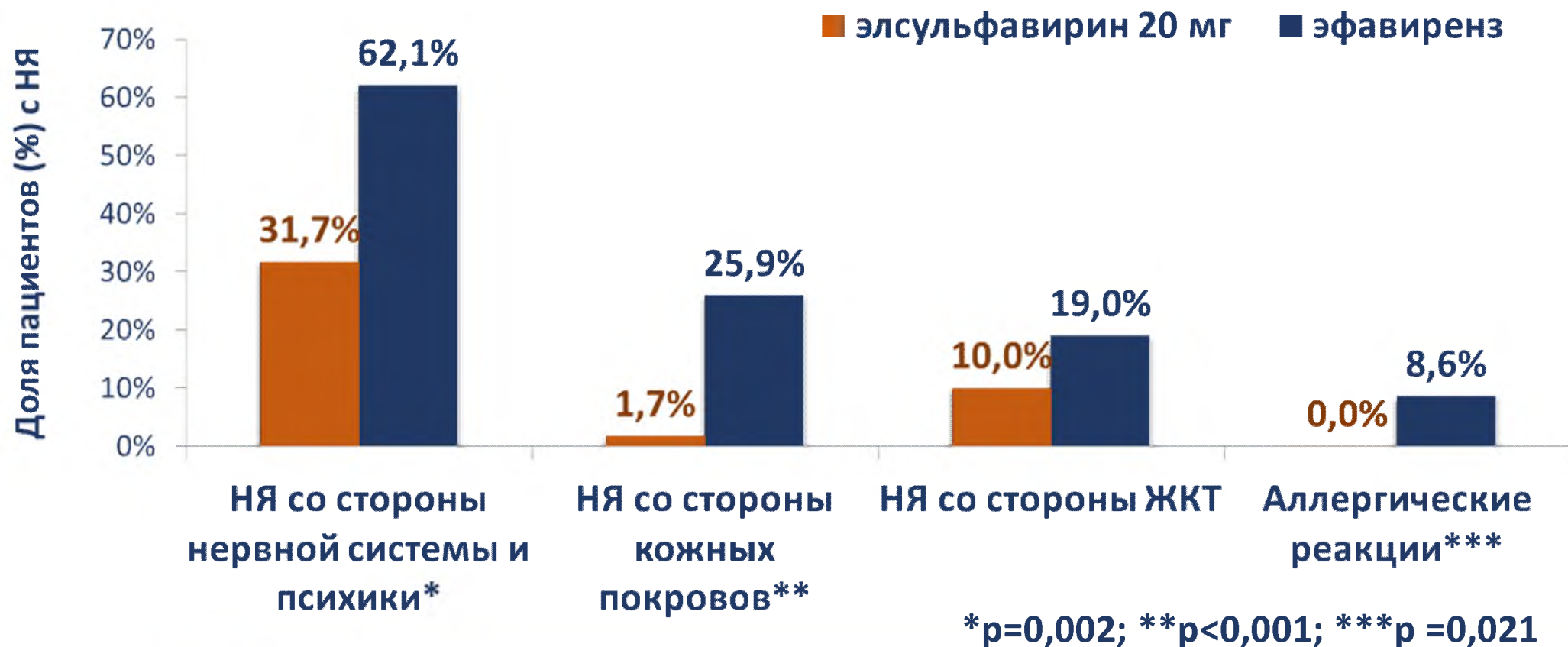
ЭЛСУЛЬФАВИРИН БОЛЕЕ ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ ПО СРАВНЕНИЮ С ЭФАВИРЕНЗОМ (48 НЕДЕЛЬ)



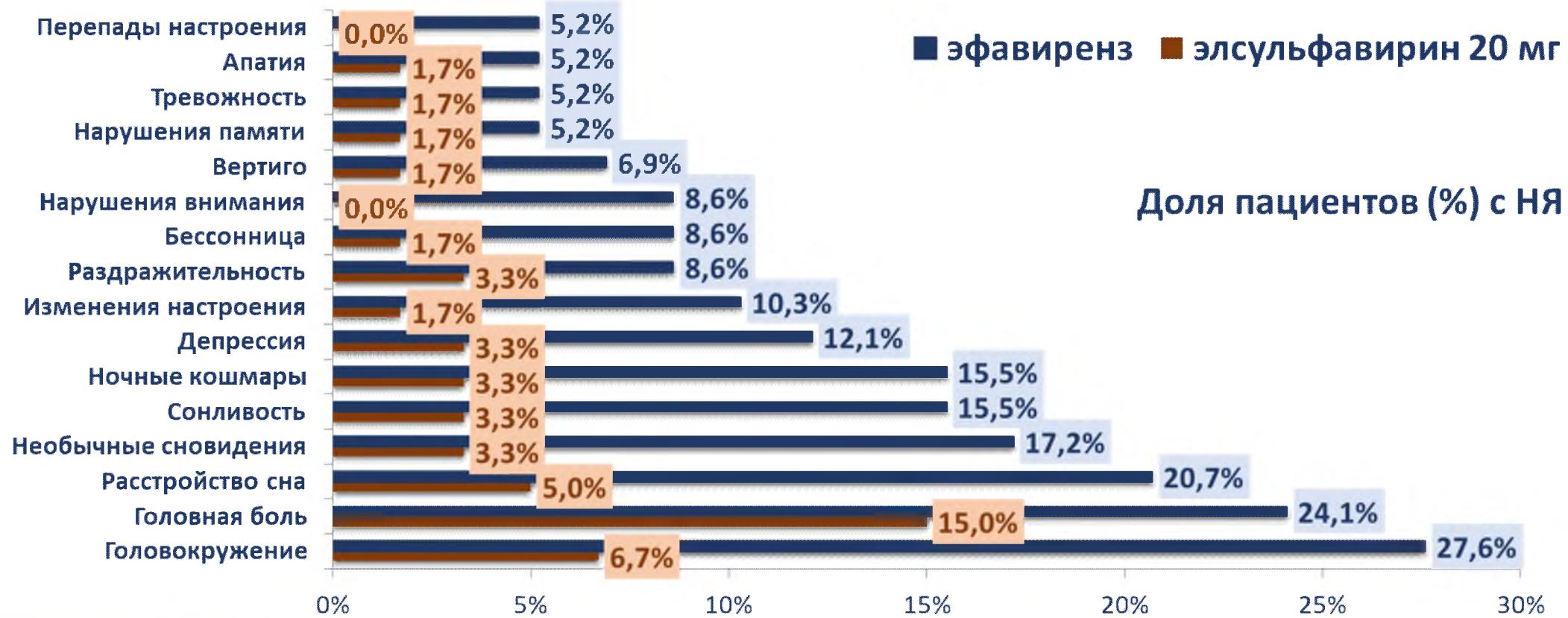
ЭЛСУЛЬФАВИРИН ПО СРАВНЕНИЮ С ЭФАВИРЕНЗОМ ОТСУТСТВИЕ СЕРЬЕЗНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПРЕПАРАТОМ (48 НЕДЕЛЬ)

	элсульфавирин 20 мг (n=60)	эфаВИРЕНЗ (n=58)
Пациенты с СНЯ	3 (5,0%)	7 (12,1%)
Число СНЯ, связанных с препаратом	0 (не связаны)	5 (связаны)
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)



ЭЛСУЛЬФАВИРИН ПО СРАВНЕНИЮ С ЭФАВИРЕНЗОМ ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ СО СТОРОНЫ **НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ПСИХИКИ** (48 НЕДЕЛЬ)



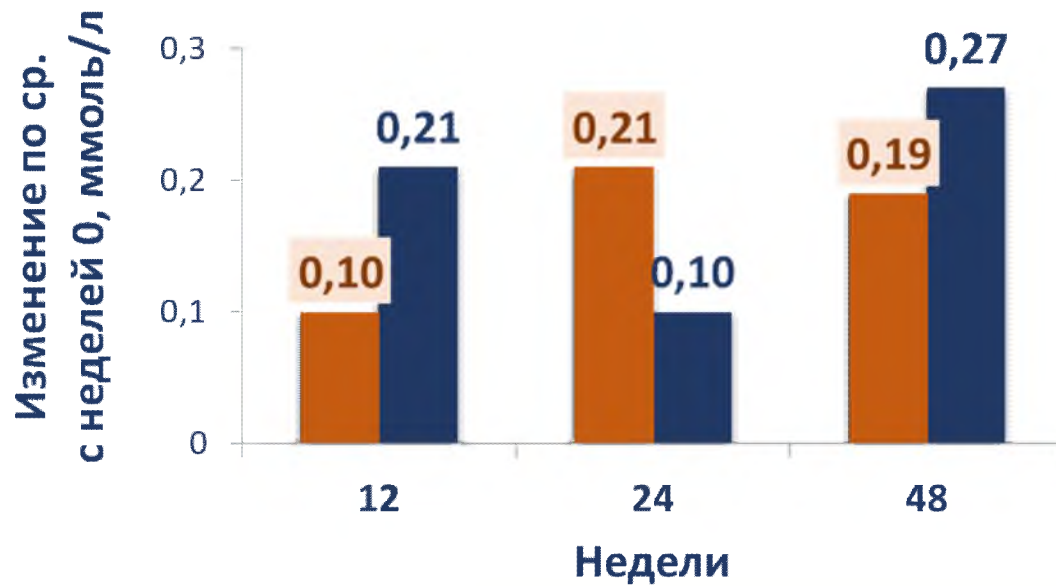
ЭЛСУЛЬФАВИРИН

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

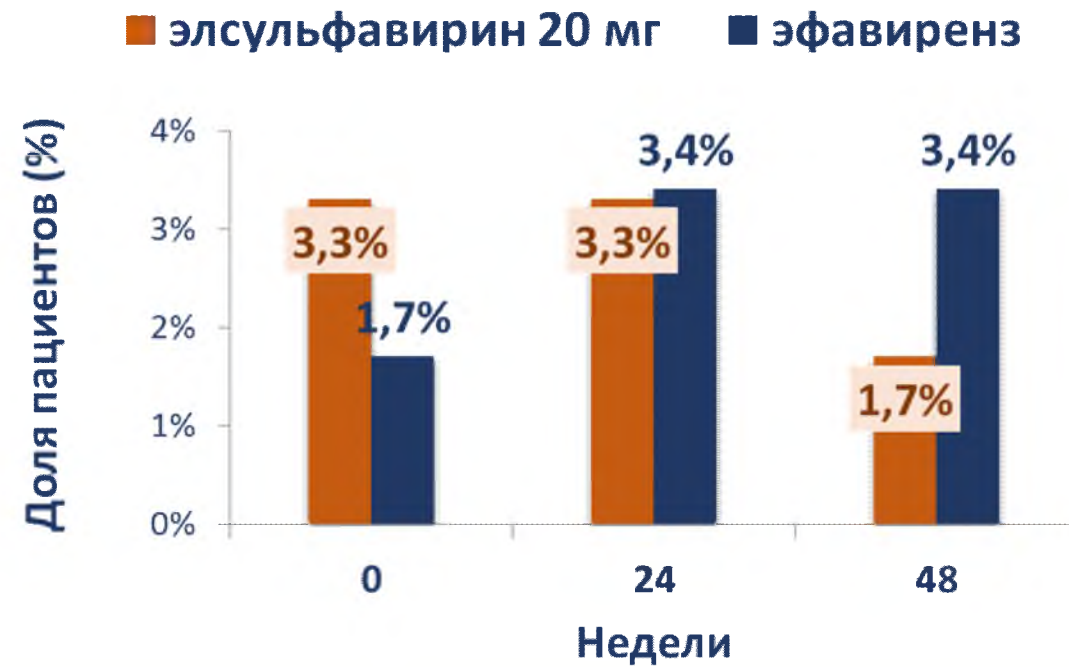
Пациенты с НЯ	элсульфавирин 20 мг (n=60)	эфавиренз (n=58)
Нейтропения легкой степени	3 (5,0%)	3 (5,2%)
↑ АЛТ и/или АСТ легкой степени	3 (5,0%)	3 (5,2%)
↑ гамма-ГТ легкой степени	6 (10,6%)	5 (8,3%)
↑ КФК разной степени (самостоятельное разрешение)	5 (8,3%)	4 (6,7%)

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 48-96 НЕДЕЛЬ



ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

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

Высокая эффективность

- не уступающая эфавирензу
- устойчивая на протяжении **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 на протяжении **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 ЦНС при применении эфавиренза
 - перевод внутри класса ННИОТ, сохранение в резерве других классов (ингибиторов протеазы)
- с нарушениями липидного обмена вследствие длительной терапии ингибиторами протеазы в 1-й линии

Пациенты, ранее не получавшие АРТ

- с психиатрическими расстройствами в анамнезе или риском нарушений со стороны ЦНС при применении эфавиренза
- с существующими нарушениями липидного обмена или риском их развития при длительной АРТ (возраст старше 50 лет)

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

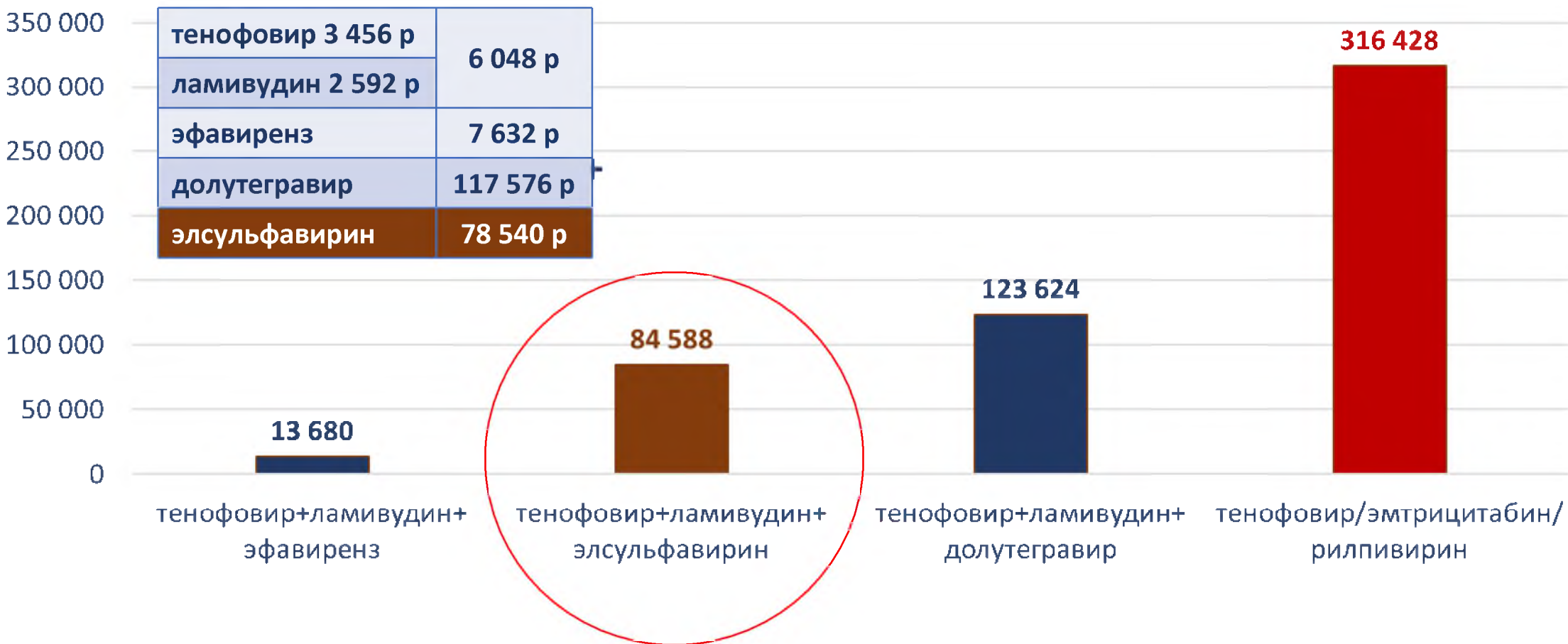
Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол. 2017. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2017, №6 (приложение), 80 с.

ЭЛСУЛЬФАВИРИН (ЭЛПИДА)

ЦЕНА 1 УПАКОВКИ БЕЗ НДС (ОТ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ)

- Текущая (2018)
 - **7000 р**
- Цена для регистрации при включении в Перечень ЖНВЛП (2019)
 - **5950 р**
 - Расчет в фармакоэкономическом исследовании представлен в МЗ РФ в досье для включения препарата в Перечень ЖНВЛП

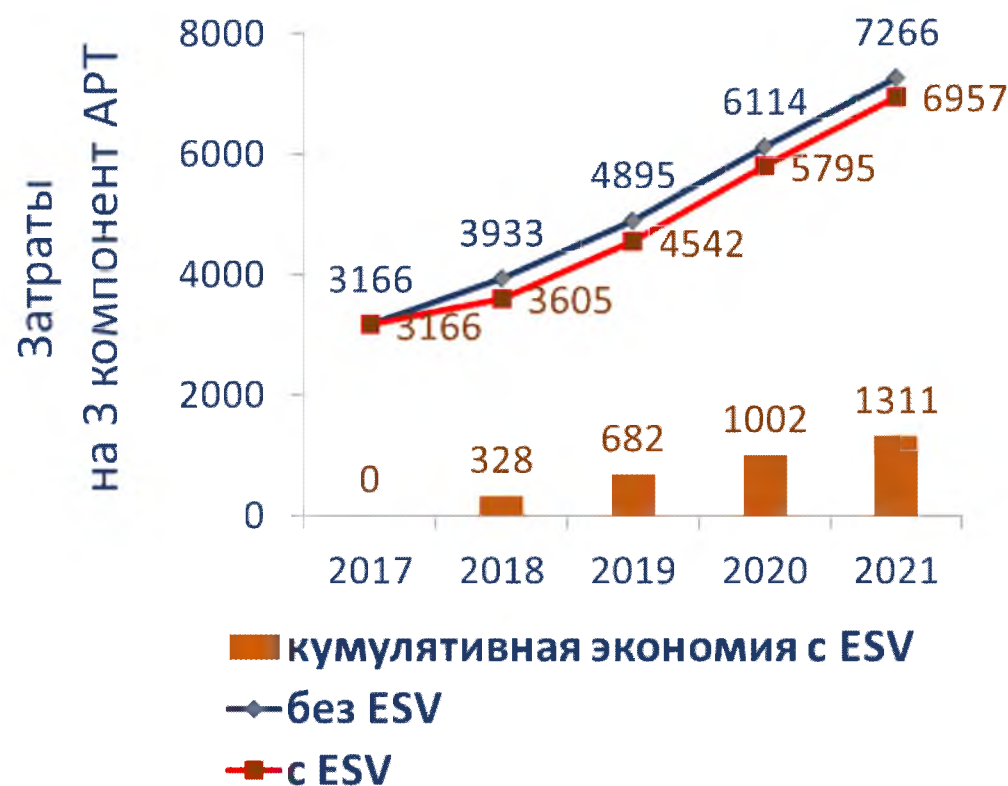
СТОИМОСТЬ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ 1 ПАЦИЕНТА В ГОД



Цены аукционов, 2018

ЭЛСУЛЬФАВИРИН ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- **Анализ влияния на бюджет – по сравнению с применяемыми режимами**
 - 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%**)



Фролов М.Ю. с соавт. Фармакоэкономический анализ применения элсультфавирина в терапии пациентов с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. Волгоград, 26.03.2018 г. (представлен в МЗ РФ в досье для включения препарата в Перечень ЖНВЛП)

ЭЛСУЛЬФАВИРИН

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- Высокая **вирусологическая эффективность**, не зависящая от исходной вирусной нагрузки
 - в т.ч. при исходно высокой вирусной нагрузке (ВИЧ РНК >100 000 копий/мл)
- **Более высокий профиль безопасности** и переносимости по сравнению с эфавирензом (прямое сравнительное исследование)
 - в отношении нервной системы и психики (в 2 раза), кожных и аллергических реакций
- Отсутствие негативного влияния на **обмен холестерина**

ЭЛСУЛЬФАВИРИН МЕСТО В 1-Й ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ (1)

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 (особые группы)

Возможности

- Профилактика нежелательных явлений
- Повышение приверженности к лечению
- Сохранение в резерве других классов АРВП, длительное сохранение 1-й линии лечения

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

Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2017, №6 (приложение), 80 с.

ЭЛСУЛЬФАВИРИН МЕСТО В 1-Й ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ (2)

Пациенты с непереносимостью предшествующей АРТ

- с нежелательными явлениями со стороны центральной нервной системы при применении эфавиренза

- с нарушениями липидного обмена при применении ингибиторов протеазы

Возможности

- Коррекция нежелательных явлений
- Повышение приверженности к лечению
- Перевод внутри класса ННИОТ, сохранение в резерве других классов АРВП, длительное сохранение 1-й линии лечения

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

Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2017, №6 (приложение), 80 с.

ЭЛСУЛЬФАВИРИН

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)**

ЭЛСУЛЬФАВИРИН

ПРОГРАММА ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Пострегистрационное исследование безопасности (ПРИБ) (n=2000)
- Фармакокинетика при гепатите С, включая цирроз
- Межлекарственные взаимодействия
 - Рифампицин, Рифабутин, Кларитромицин, Софосбувир+Даклатасвир, Долутегравир, Этинилэстрадиол + Левоноргестрел, Омепразол, Аторвастатин (+Каннабиноиды в моче)
- Проникновение через гематоэнцефалический барьер
- Эффективность во 2-й линии, у детей
- Двойная терапия (+ ингибитор интегразы)

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПОРТФЕЛЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЭЛСУЛЬФАВИРИНА

- Комбинация фиксированных доз (КФД) (2019)
 - режим АРТ 1 таблетка/сут
 - элсульфавирин/тенофовир/эмтрицитабин (2 НИОТ+1 НИОТ)
- Пролонгированная инъекционная форма активного метаболита **VM1500A LAI** (Long-Acting Injectable) (подготовка к исследованию 1 фазы)
 - водная наносuspензия VM1500A
 - в/м введение 1 р в месяц
 - поддерживающее лечение / доконтактная профилактика ВИЧ

НАПРАВЛЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ АРТ

**Повышение
безопасности /
Упрощение терапии**

**Новые поколения /
классы препаратов**

**Комбинации
фиксированных доз
(1 таблетка 1 р/сут)**

**Пролонгированные
формы
(в т.ч. инъекционные)**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СЛАЙДЫ

ЭЛСУЛЬФАВИРИН

ИЗУЧЕННОСТЬ В ИССЛЕДОВАНИЯХ

- **151,7 пациенто-лет** - длительность лечения в исследовании 96 недель
 - = **151** пациент получал лечение в течение 1 года (условная «норма» - не <100)
- **186** участников
 - **83** здоровых добровольца (дозы от 10 до 80 мг 1-кратно, от 10 до 30 мг до 14 дней)
 - **103** пациента с ВИЧ-инфекцией (дозы 20 и 40 мг 48-96 недель)
 - Вероятность выявления нежелательных явлений (НЯ)
 - **>95%** - НЯ с частотой $\geq 5\%$ (принято в исследованиях безопасности АРВП)
 - **>80%** - НЯ с частотой $\geq 2\%$
- **2000** пациентов - пострегистрационное исследование безопасности (ПРИБ)

ЭЛСУЛЬФАВИРИН ПО СРАВНЕНИЮ С ЭФАВИРЕНЗОМ БОЛЕЕ НИЗКАЯ ЧАСТОТА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ (48 НЕДЕЛЬ)

	элсульфавирин 20 мг (n=60)	эфавиренз (n=58)
Аллергические реакции	0	5 (8,6%)* Генерализованный аллергический дерматит тяжелой степени, Системные аллергические реакции тяжелой степени, Бронхоспазм

*p=0,021

ЭЛСУЛЬФАВИРИН ПО СРАВНЕНИЮ С ЭФАВИРЕНЗОМ: БОЛЕЕ НИЗКАЯ ЧАСТОТА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ СО СТОРОНЫ КОЖИ, СВЯЗАННЫХ С ПРЕПАРАТОМ

НЯ, <u>СВЯЗАННЫЕ</u> с препаратом	элсульфавирин 20 мг (n=60) 48 недель	эфавиренз (n=58) 48 недель	элсульфавирин 20 мг (n=60) 96 недель
Всего	1,7%	25,9%	1,7%
Алопеция	1,7%		1,7%
Аллергический дерматит		3,4% (тяжелого течения)	
Зуд		5,2%	
Сыпь		15,5%	
Сыпь макуло-папулезная		1,7%	
Сыпь зудящая		1,7%	
Жжение кожи		1,7%	
Крапивница		1,7%	

ЭЛСУЛЬФАВИРИН

НОВЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ В ПЕРИОД 48-96 НЕДЕЛЬ

- Боль в области сердца (легкой степени)
- Тахикардия (умеренной степени)
- Боль в спине (легкой степени)

- Повышение амилазы (легкой степени)
- Снижение клиренса креатинина (легкой степени)
- Снижение числа эритроцитов (легкой степени)
- Снижение гемоглобина (легкой степени)
- Снижение числа нейтрофилов (умеренной степени)

по 1 пациенту (1,1%)

ЭЛСУЛЬФАВИРИН

НОВЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ 3 СТЕПЕНИ, СВЯЗАННЫЕ С ПРЕПАРАТОМ, В ПЕРИОД 48-96 НЕДЕЛЬ

	НЯ 3 степени
Пациенты с НЯ	2 (2,25%)
Число НЯ, связанных с препаратом	4 (связаны)
Виды НЯ	1. Анорексия, Сыпь, Одышка 2. Раздражительность Самостоятельное разрешение НЯ у всех пациентов

ЭЛСУЛЬФАВИРИН

ПРИМЕНЕНИЕ С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Тяжелая анемия и панцитопения
- Одновременный прием с препаратами субстратами изоферментов CYP2B6 и CYP3A4 цитохрома P450
 - Активность препаратов субстратов CYP2B6 и CYP3A4 может быть снижена

ЭЛСУЛЬФАВИРИН

ПРИМЕНЕНИЕ С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Субстраты CYP2B6 и CYP3A4

- Азольные противогрибковые препараты (кетоназол, итраконазол)
- Макролиды (klarитромицин, эритромицин, телитромицин; кроме азитромицина)
- Иммуносупрессоры (циклоспорин, такролимус, сиролимус)
- Химиотерапевтические препараты (доцетаксел, тамоксифен, паклитаксел, циклофосфамид, доксорубицин, эрлотиниб, этопозид, ифосфамид, тенипозид, винбластин, винкристин, виндезин, иматиниб, сорафениб, сунитиниб, вемурафениб, темсиролимус, анастрозол, генфатиниб)

ЭЛСУЛЬФАВИРИН

ПРИМЕНЕНИЕ С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Субстраты CYP2B6 и CYP3A4

- Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, циклобензаприн)
- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, норфлуоксетин, сертралин)
- Другие антидепрессанты (миртазапин, нефазодон, ребоксетин, венлафаксин, тразодон)
- Антипсихотики (галоперидол, арипипразол, рисперидон, зипрасидон, пимозид)
- Опиодные анальгетики (алфентанил, бупренорфин, кодеин, фентанил, гидрокодон, метадон, левацетилметадол, трамадол)
- Бензодипзепины (алпрозолам, мидазолам, тиазолам, диазепам)
- Снотворные средства (зопиклон, залеплон, золпидем)

ЭЛСУЛЬФАВИРИН

ПРИМЕНЕНИЕ С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Субстраты CYP2B6 и CYP3A4

- Статины (аторвастатин, ловастатин, симвастатин, церивастатин; кроме правастатина и розувастатина)
- Блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем, фелодипин, нифедипин, верапамил, амлодипин, лерканидипин, нитрендипин, нисолдипин)
- Антиаритмики (амиодарон, дронедазон, хинидин)
- Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил, тадалафил)

ЭЛСУЛЬФАВИРИН

ПРИМЕНЕНИЕ С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Субстраты CYP2B6 и CYP3A4

- Агонисты и антагонисты половых гормонов (финастерид, эстрадиол, прогестерон, этинилэстрадиол, тестостерон, торемифен, бикалутамид)
- Антагонисты H1-рецепторов (терфенадин, астемизол, хлорфенамин)
- Некоторые глюкокортикостероиды (будесонид, гидрокортизон, дексаметазон)

Субстраты CYP2B6

- Бупропион, вальпроевая кислота, метоксетамин, пропофол

Субстраты CYP3A4

- Апрепитант, буспирон, **варфарин**, дапсон, домперидон, донепезил, кофеин, клопидогрел, **лидокаин**, монтелукаст, натеглинид, невирапин, **омепразол**, ондансетрон, пропранолол, **салметерол**, цизаприд, эплеренон