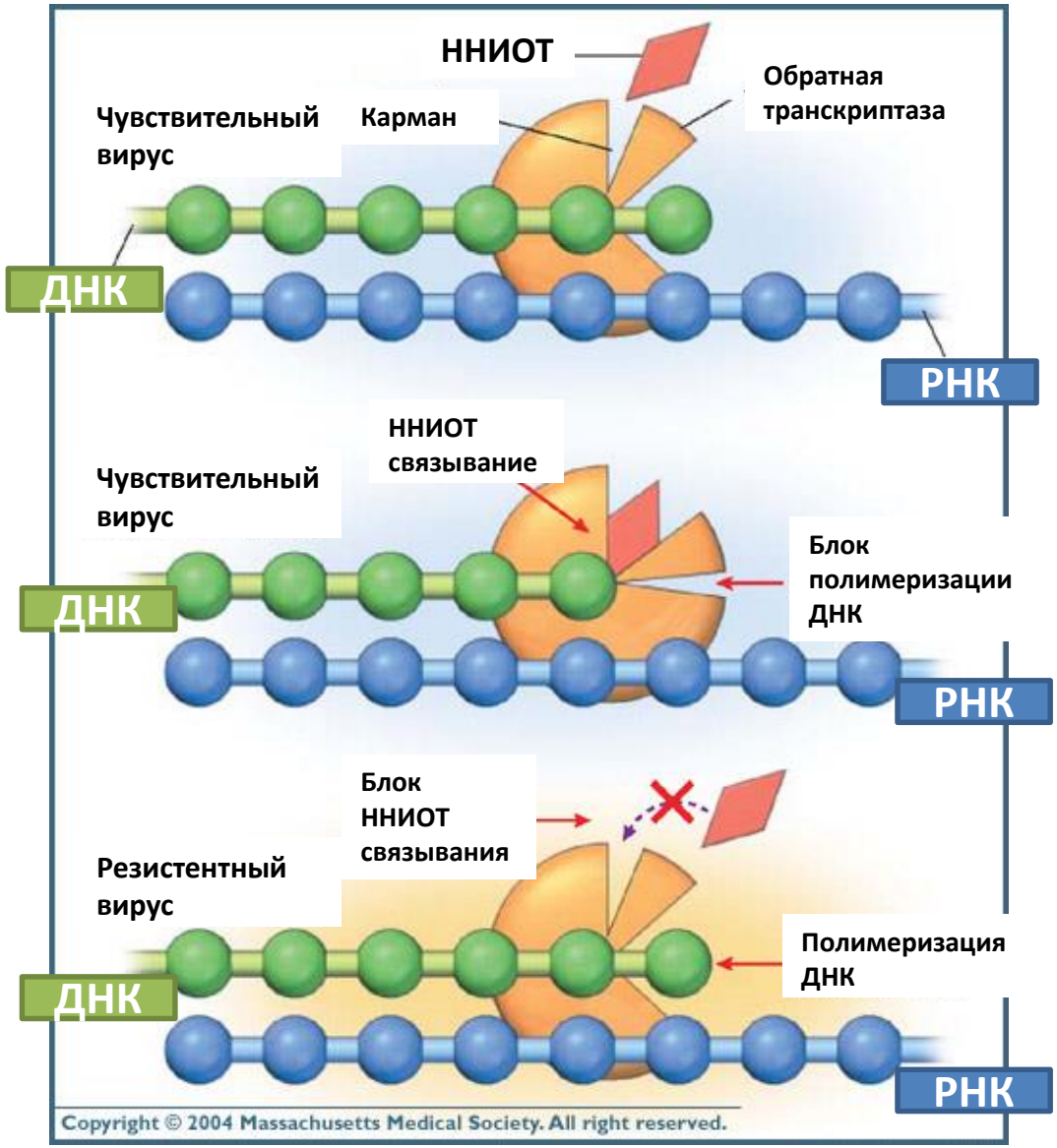
Вирусологическая неудача. Как быть в случае неэффективности ННИОТ первого поколения: можно ли остаться в классе ННИОТ?

Механизм действия ННИОТ



Назначение ННИОТ первого поколения

Блок обратной транскриптазы

Резистентность к ННИОТ первого поколения

http://depts.washington.edu/hivaids/arvres/case3/discussion.html

Jayaweera et al. Expert Opin Pharmacother. 2012 Dec;13(18):2601-12.

Ограничение применения ННИОТ первого поколения

- Накопление мутаций ⇒ ↑ частота вирусологической неудачи
- **устойчивость** к ННИОТ 1го поколения **перекрёстна** (невирапин ↔ эфавиренз)
- Токсичность и непереносимость:
  - **сыпь**
  - **неврологические / психические нарушения**
  - **гепатотоксичность**
  - **↑ уровня липидов**
  - **тератогенность**

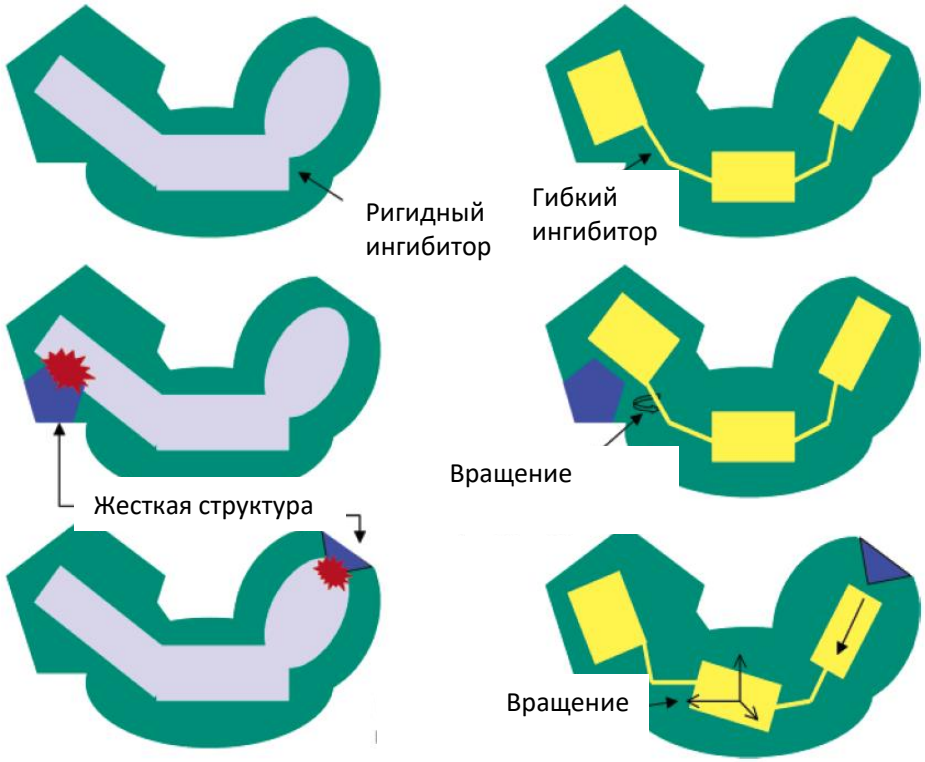
Jayaweera et al. Expert Opin Pharmacother. 2012 Dec;13(18):2601-12.

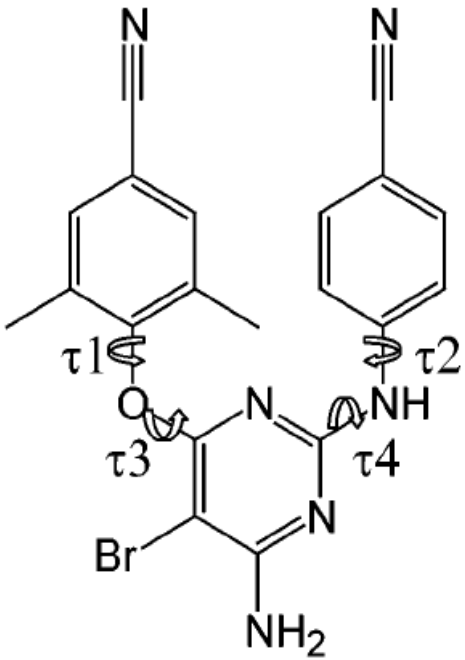
ИНТЕЛЕНС (ETR)

Показания к применению

Лечение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека – ВИЧ-1, у взрослых пациентов, которые **получали антиретровирусные препараты**, включая больных с резистентностью к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ) в составе комбинированной терапии

Гибкость молекулы этравирина позволяет преодолеть резистентность к ННИОТ первого поколения





В отличие от ННИОТ первого поколения **этравирин** может вращаться и блокировать обратную транскриптазу в различных конформациях, **влияя на резистетные штаммы ВИЧ**

Das K et al. J Med Chem 2004; 47:2550–2560.

Этравирин для пациентов, получавших ранее АРВТ

- Показание к приему этравирина основано на объединенных результатах двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований III фазы (**DUET 1 и DUET 2**), в которых приняли участие пациенты с резистентностью к ННИОТ первого поколения и ингибиторам протеазы.

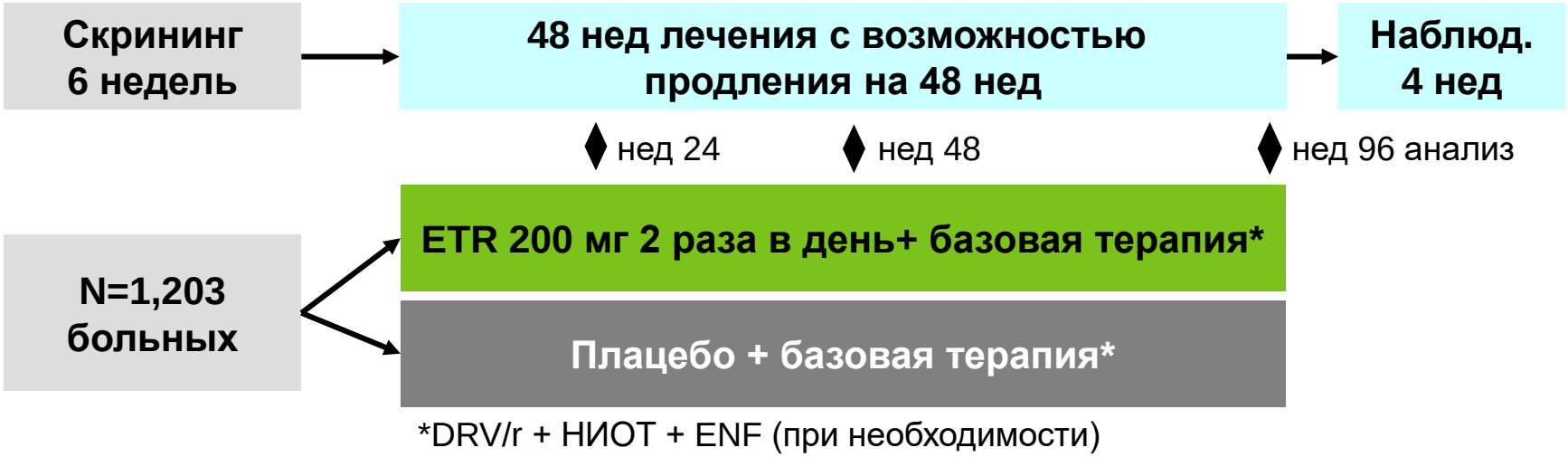
- Пациенты принимали этравирин и оптимальную базовую терапию, включая дарунавир/ритонавир

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Интеленс (таблетки, 200 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002399 от 17.03.2014.

Этравирин DUET 1&2: Дизайн исследования

Цель: Оценка эффективности, безопасности и профиля вирусологической резистентности у пациентов, резистентных к АРВТ

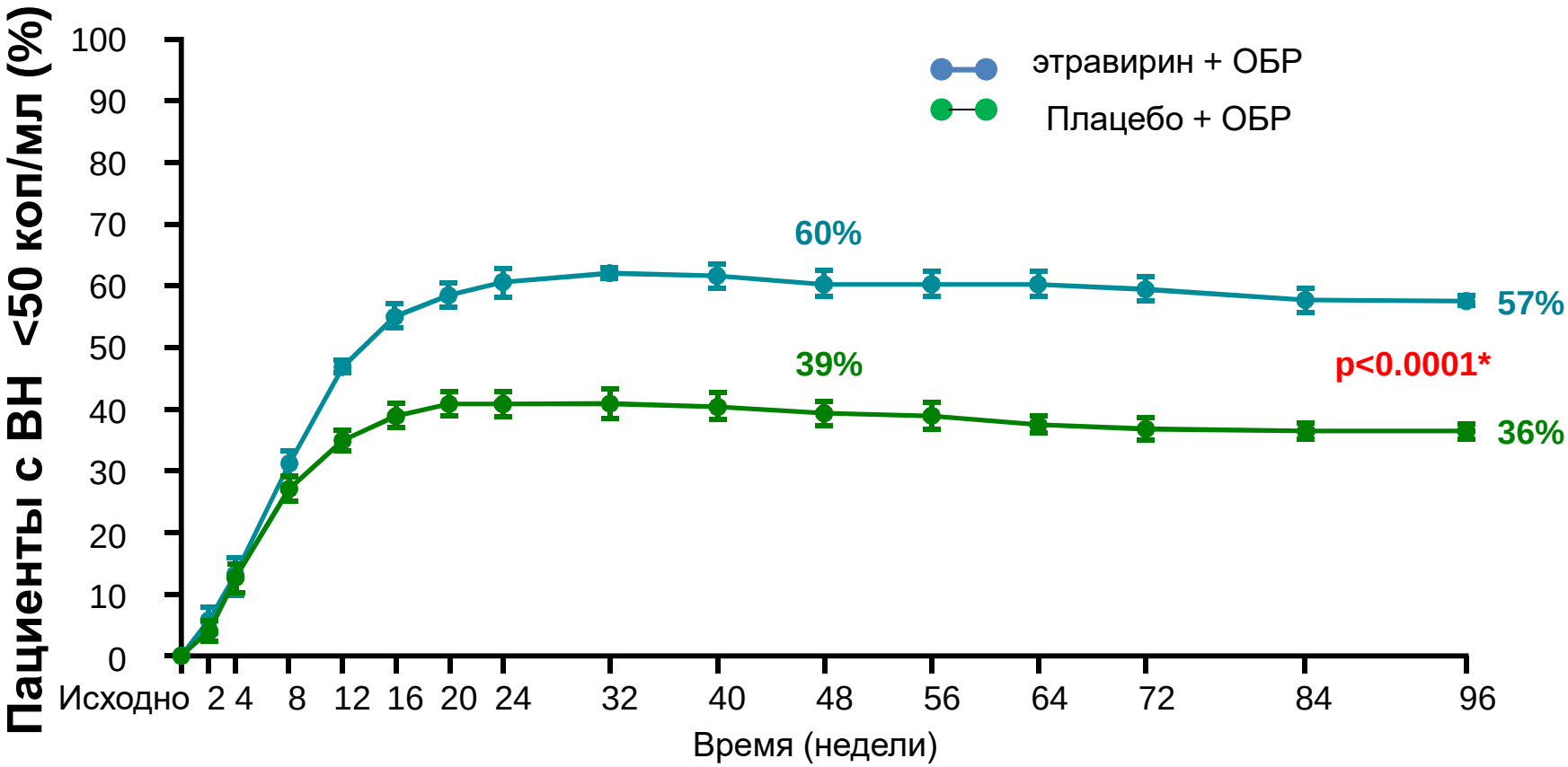
Включение: ВИЧ РНК >5 000 копий/мл и стабильная терапия на протяжении ≥8 нед, ≥1 мутации ННИОТ и ≥3 мутаций к ИП



Дизайн: рандомизированное, двойное слепое и плацебо контролируем.
Конечная точка: уровень ВИЧ РНК <50 коп/мл на 24 нед

Katlama C, *et al. Antivir Ther* 2010;15:1045–1052.
Mills A, *et al. IAS Conference*, Cape Town 2009, #MOPEB036.

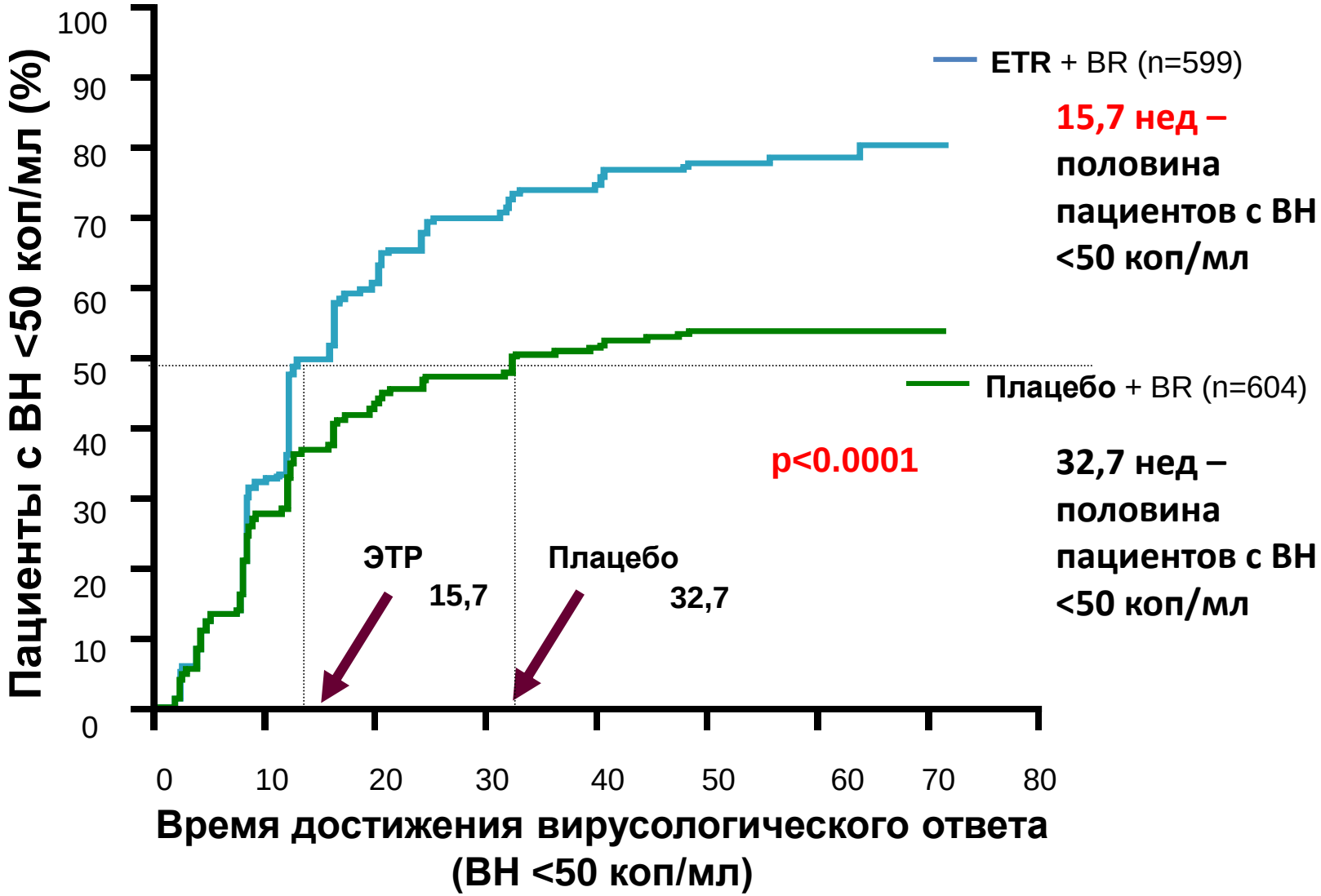
Этравирин DUET 1&2: больше пациентов с вирусной нагрузкой < 50 коп/мл к 96 нед



Пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой к 96 нед значительно больше в группе этравирина

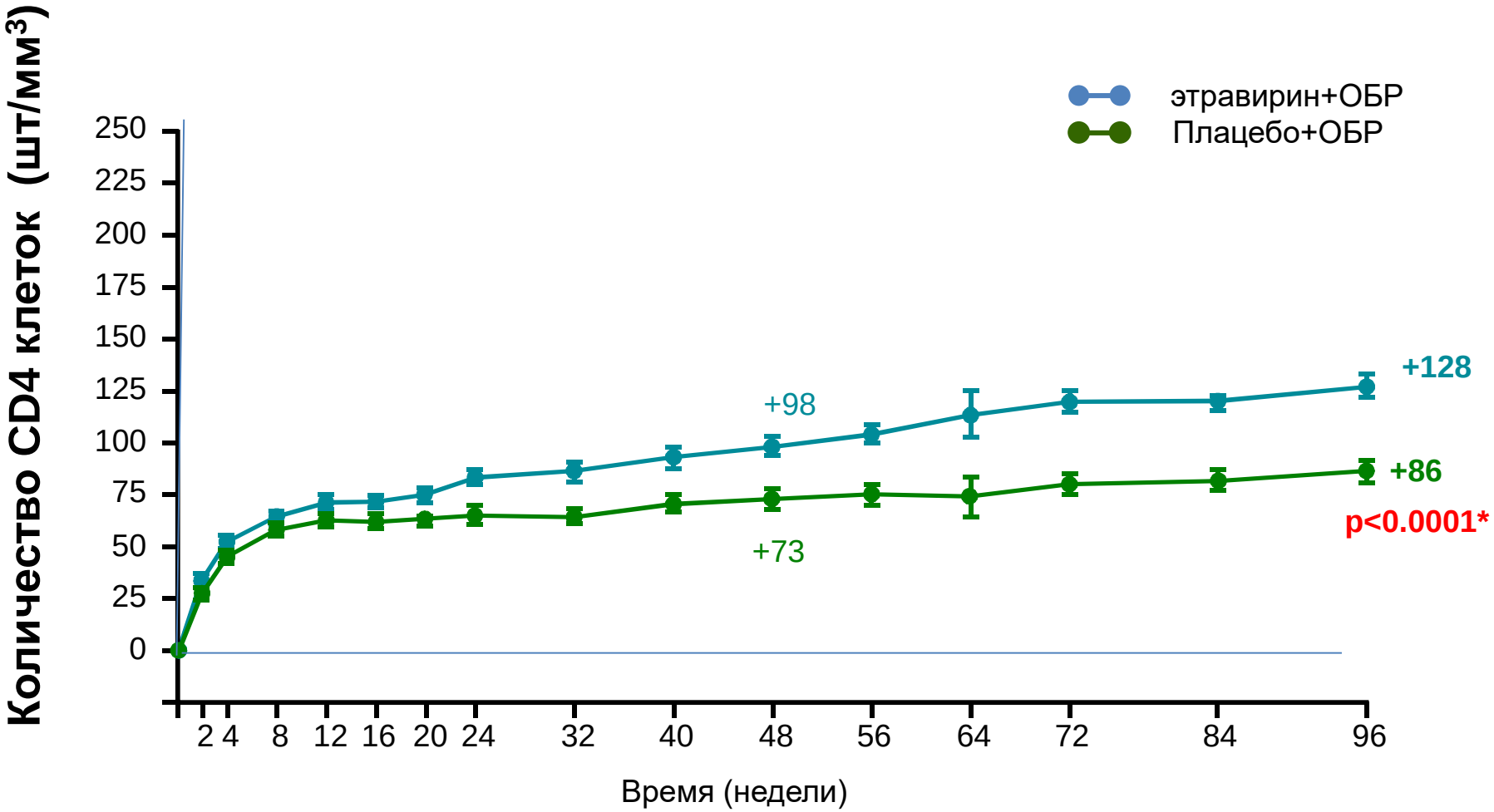
Katlama et al. Antivir Ther. 2010;15(7):1045-52

Этравирин DUET 1&2: пациенты в группе этравирина достигли вирусологического ответа в 2 раза быстрее



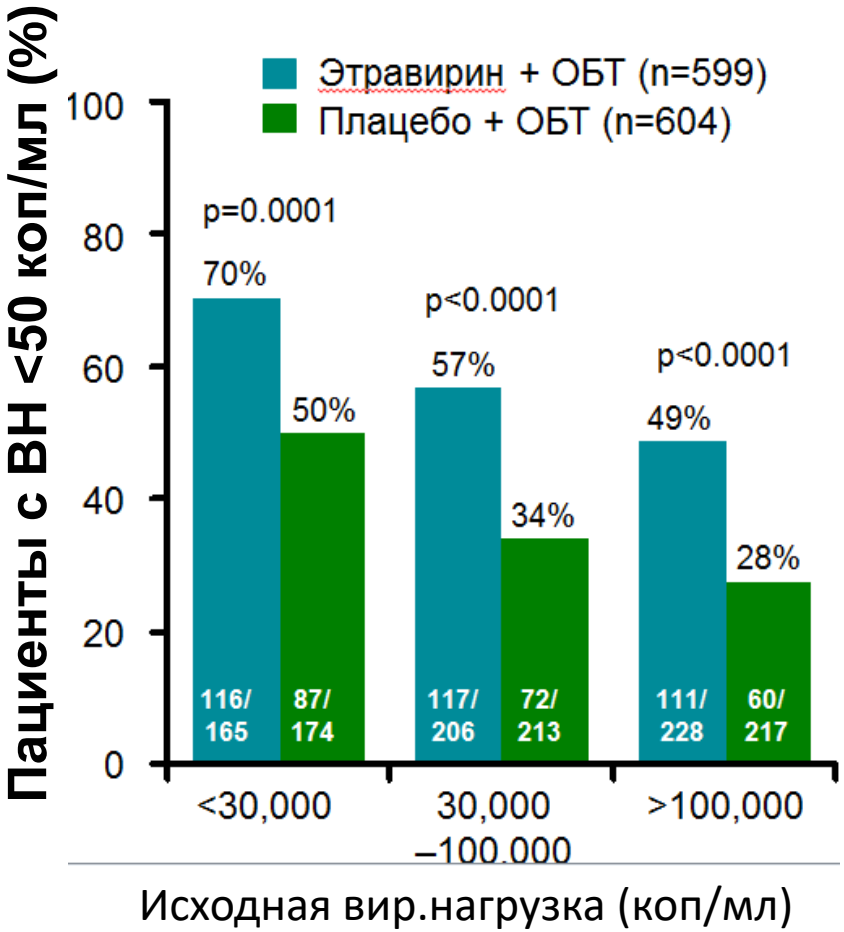
Katlama C, *et al. Antivir Ther* 2010;15:1045–1052.
Mills A, *et al. IAS Conference*, Cape Town 2009, #MOPEB036.

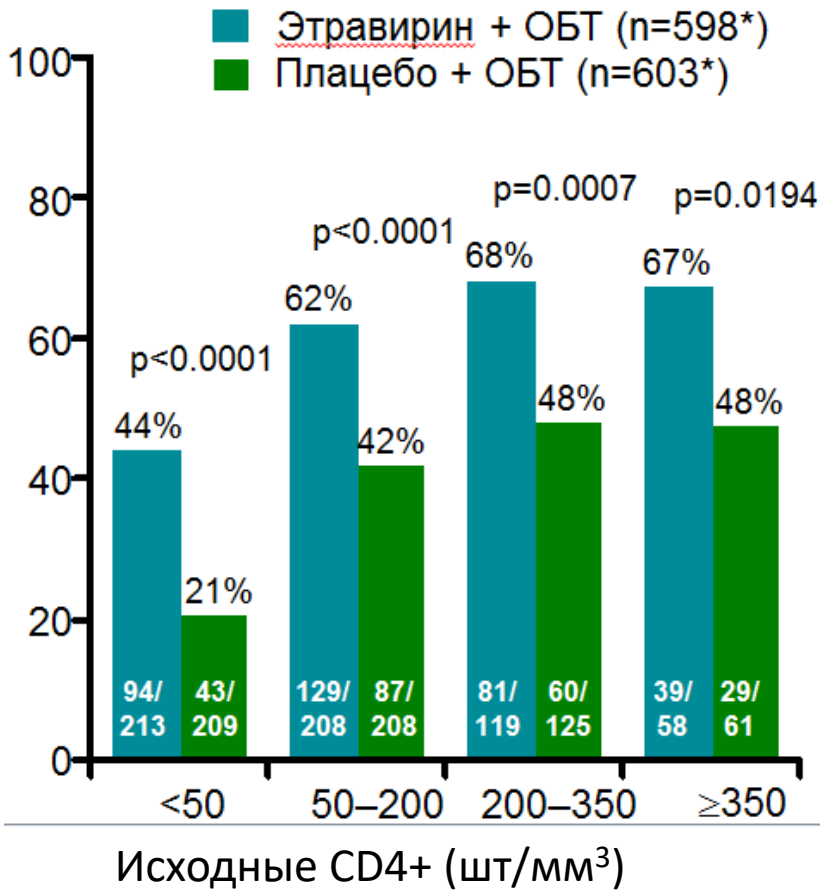
Этравирин DUET 1&2: прирост клеток CD4+ значительно выше в группе этравирина



Katlama C, *et al. Antivir Ther* 2010;15:1045–1052.
Mills A, *et al. IAS Conference*, Cape Town 2009, #MOPEB036.

Этравирин DUET 1&2: вирусологический ответ лучше в группе этравирина независимо от исходной вирусной нагрузки и кол-ва CD4+.





Trottier B et al. CAHR 2009. Abstract P148

Безопасность этравирина

Прием этравирина:

- не ассоциируется с нейропсихическими НЯ,
- не обладает гепатотоксичностью
- не влияет на липидный профиль

Trottier B et al. CAHR 2009. Abstract P148; Campbell T et al. IAS 2009. Abstract MOPEB038

Этравирин DUET 1&2: безопасность этравирина сравнима с плацебо*

Параметр, %	ETR + ОБР (n=599)	Placebo + ОБР (n=604)
Длительность лечения(нед)	96	70
Любое НЯ	97	96
НЯ 3степени	37	35
НЯ 4 степени	13	12
Прекращение лечения из-за НЯ	9	6
Серьезные НЯ	26	26
Смерть (любая)	3	4
Наиболее частые НЯ‡		
Сыпь (любая)	21 *	12
Диарея	19	24
Тошнота	15	14
Назофарингит	14	12
Головная боль	12	14
Кашель	11	9
Герпес простой	10	10
Другие НЯ		
Расстройства ЦНС	19	21
Психические нарушения	20	21
НЯ со стороны печени	9	7
Лабораторные изменения		
НЯ 3 степени	42	40
НЯ 4 степени	11	11

* **НЯ у пациентов на этравирине были сходны с плацебо в течение 96 нед лечения**, за исключением сыпи.

Trottier B et al. CAHR 2009. Abstract P148; Campbell T et al. IAS 2009. Abstract MOPEB038

Этравирин DUET 1&2: этравирин не ассоциируется с нейропсихическими НЯ

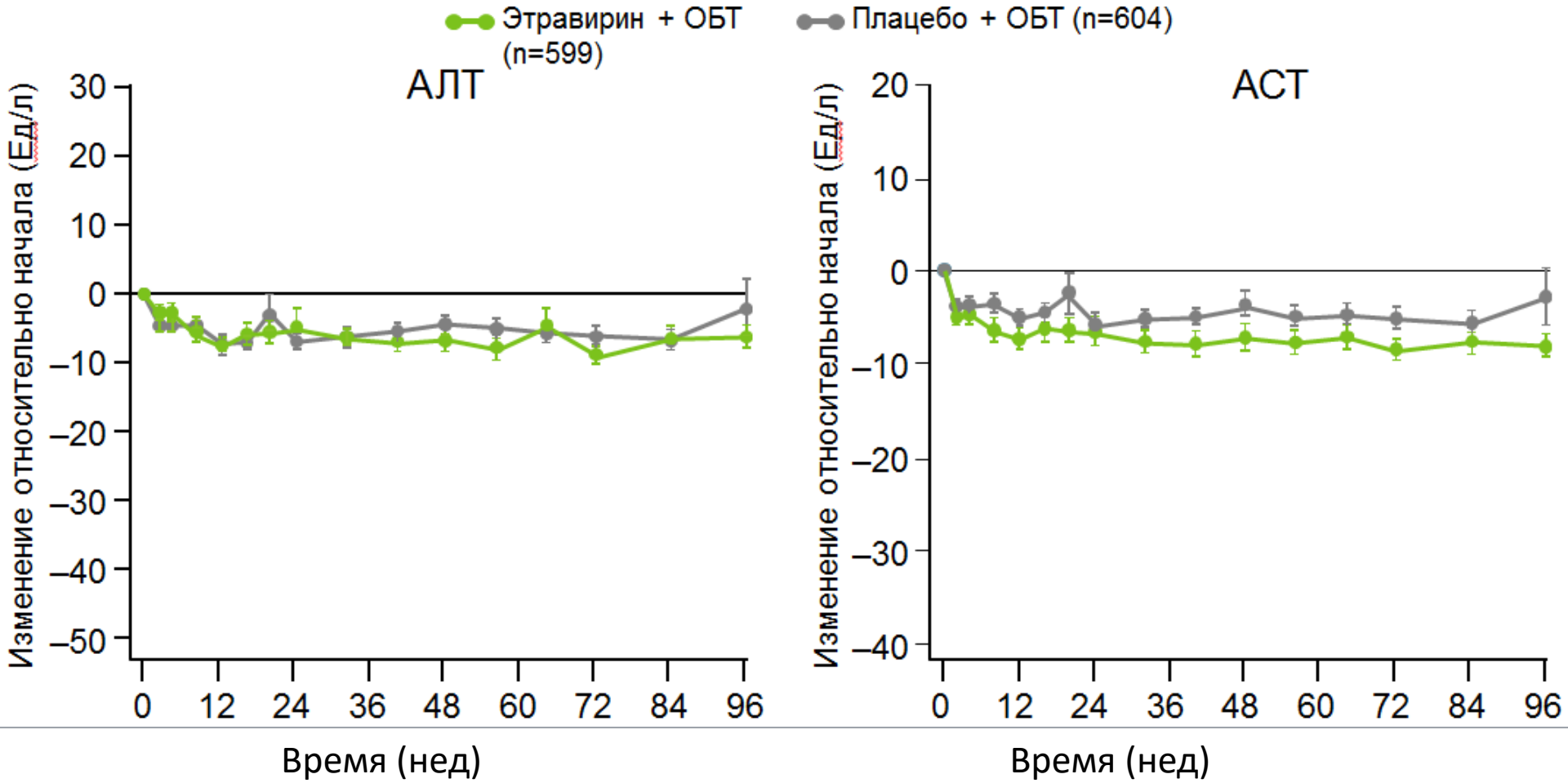
Параметр, %	Интеленс + ОБТ (n=599)	Плацебо + ОБТ (n=604)
Любые ЦНС НЯ	**18.9***	**21.4**
Ст. 3	0.3	1.0
Ст. 4	0	0
Выбытие из-за ЦНС НЯ	0	0.5
Любые психоневр. НЯ	**19.9****	**20.9**
Ст. 3	0.3	1.5
Ст. 4	0.2	0.2
Выбытие из-за психоневр. НЯ	0.3	0.2

***, ** - все различия статистически незначимы**

Нет различий между группами по частоте встречаемости ЦНС НЯ

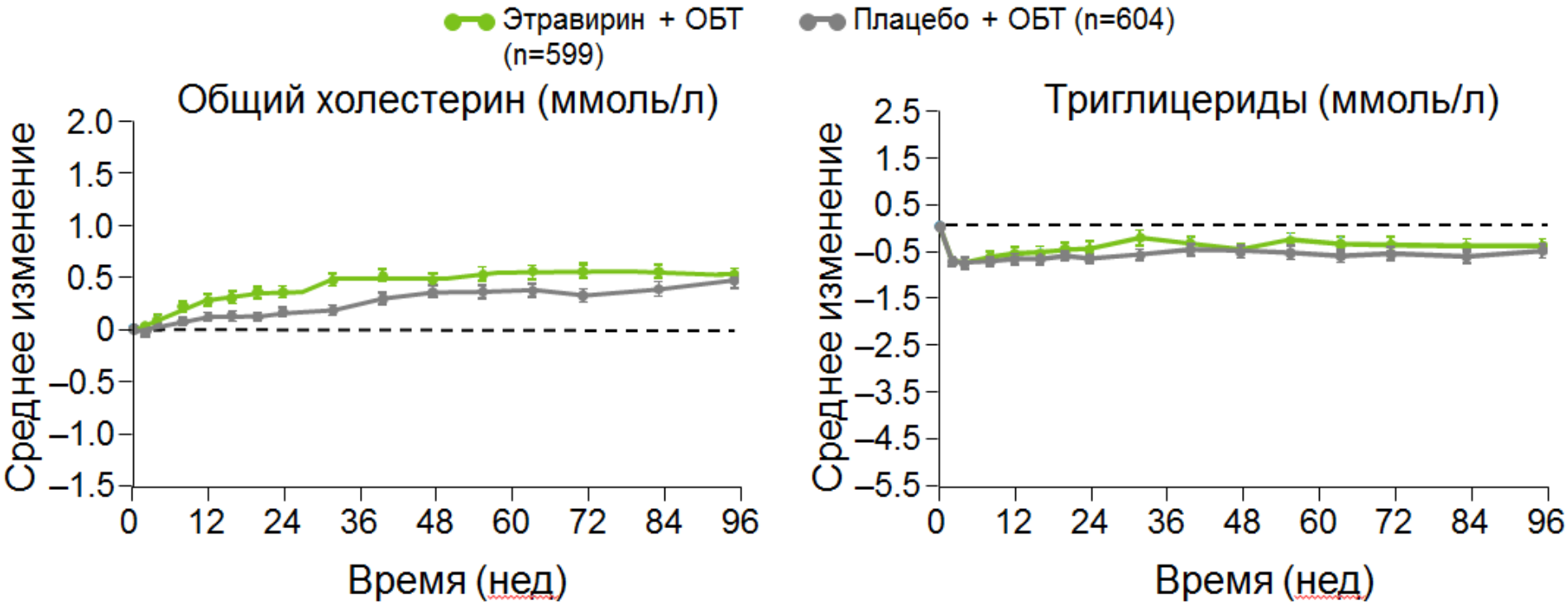
Girard PM et al. HIV Med 2012;13:427–35

Этравирин DUET 1&2:
этравирин не обладает гепатотоксичностью



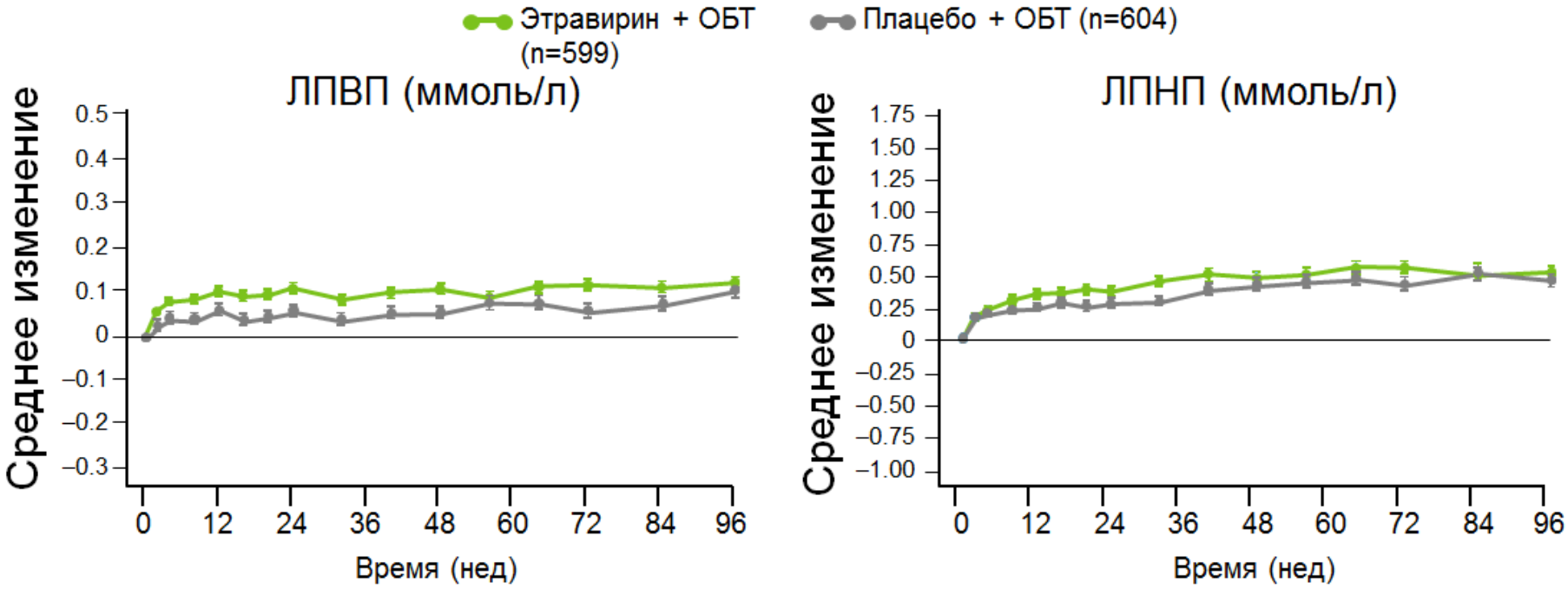
Campbell T, *et al. IAS Conference*, Cape Town 2009, #MOPEB038.

Этравирин DUET 1&2: этравирин не влияет на липидный профиль



Campbell T, *et al. IAS Conference*, Cape Town 2009, #MOPEB038.

Этравирин DUET 1&2:
этравирин не влияет на липидный профиль



Campbell T, *et al. IAS Conference*, Cape Town 2009, #MOPEB038.

Выводы исследований DUET 1&2

- **Этравирин** – ННИОТ второго поколения, восстанавливающий чувствительность ВИЧ-штаммов, резистентных к ННИОТ первого поколения
- По результатам исследований DUET 1 И 2 к 96 неделе, **этравирин** продемонстрировал лучший вирусологический ответ у ранее леченых пациентов:
  - 57% пациентов, получавших **этравирин**, достигли неопределяемого уровня вирусной нагрузки в сравнении с 36% в группе плацебо
- Безопасность и переносимость **этравирина** была сопоставима с плацебо за исключением сыпи, встречавшейся в ранние сроки после начала терапии.
- При применении **этравирина** нехарактерны ЦНС, психические нарушения и НЯ со стороны печени

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Интеленс (таблетки, 200 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002399 от 17.03.2014.
Katlama C, *et al. Antivir Ther* 2010;15:1045–1052.

ИНТЕЛЕНС

- Молекула ETR, связываясь с обратной транскриптазой, способна изменять свою пространственную структуру, тем самым сохранять активность в отношении резистентных штаммов ВИЧ[1]

регистрация в марте 2014

- Наиболее распространенная мутация ННИОТ 1-го поколения (K103N) не ведет к снижению вирусологического ответа[2]
- Хорошая переносимость схемы ETR+ФТ, сопоставимая с плацебо+ФТ[1]

- Возможность растворять препарат в воде (для пациентов, испытывающих трудности с проглатыванием таблеток)[2]

1. Das K et al. J Med Chem 2004;47:2550–2560.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Интеленс ®