ВИЧ-инфицированные подростки- особая группа пациентов

PHRU/EVI/0918/0002

Раскрытие информации

Лектор: **Себекин С.Д.**

Данная презентация поддерживается компанией Janssen, Фармацевтическим подразделением ООО «Джонсон & Джонсон». Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения лектора, которая не обязательно отражает точку зрения компании Janssen.

Представлена только информация в рамках зарегистрированных в РФ показаний. Janssen не рекомендует применять свои лекарственные препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по медицинскому применению.

Перед назначением лекарственных препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкциями по медицинскому применению. Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

Данная информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Последующее распространение – исключительно с согласия лектора.

Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: **ВСТАВИТЬ**

Раскрытие информации

Лектор: **Себекин С.Д.**

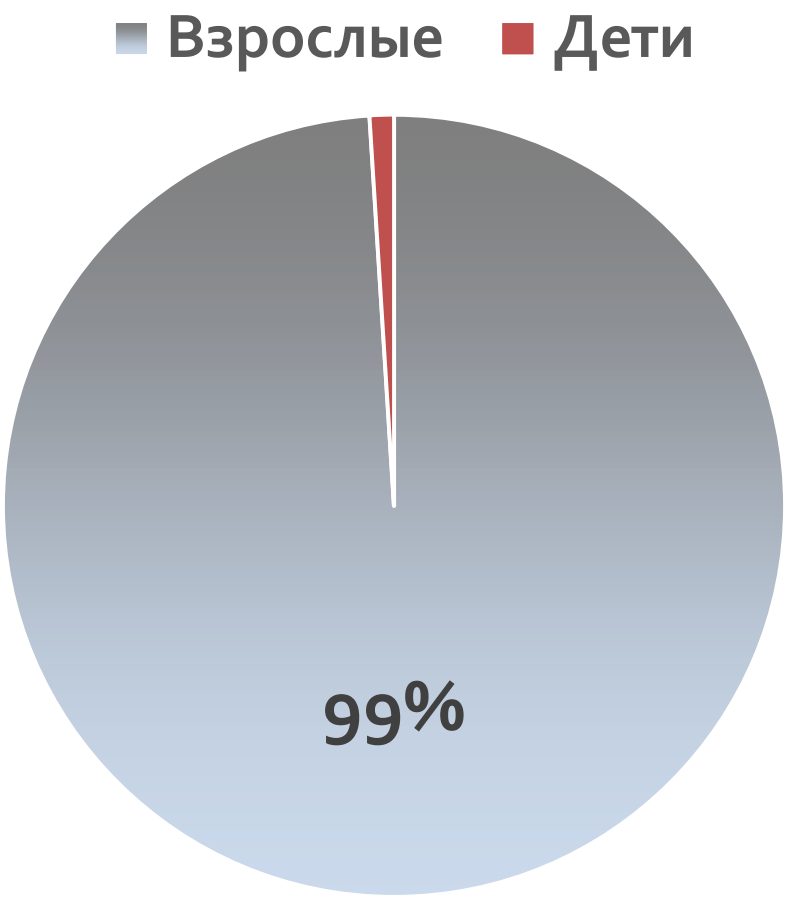
Данная презентация поддерживается компанией Janssen, Фармацевтическим подразделением ООО «Джонсон & Джонсон». Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения лектора, которая не обязательно отражает точку зрения компании Janssen.

Представлена только информация в рамках зарегистрированных в РФ показаний. Janssen не рекомендует применять свои лекарственные препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по медицинскому применению.

Перед назначением лекарственных препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкциями по медицинскому применению. Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

Данная информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Последующее распространение – исключительно с согласия лектора.

Особенности ВИЧ-инфекции в детской популяции



В РФ:

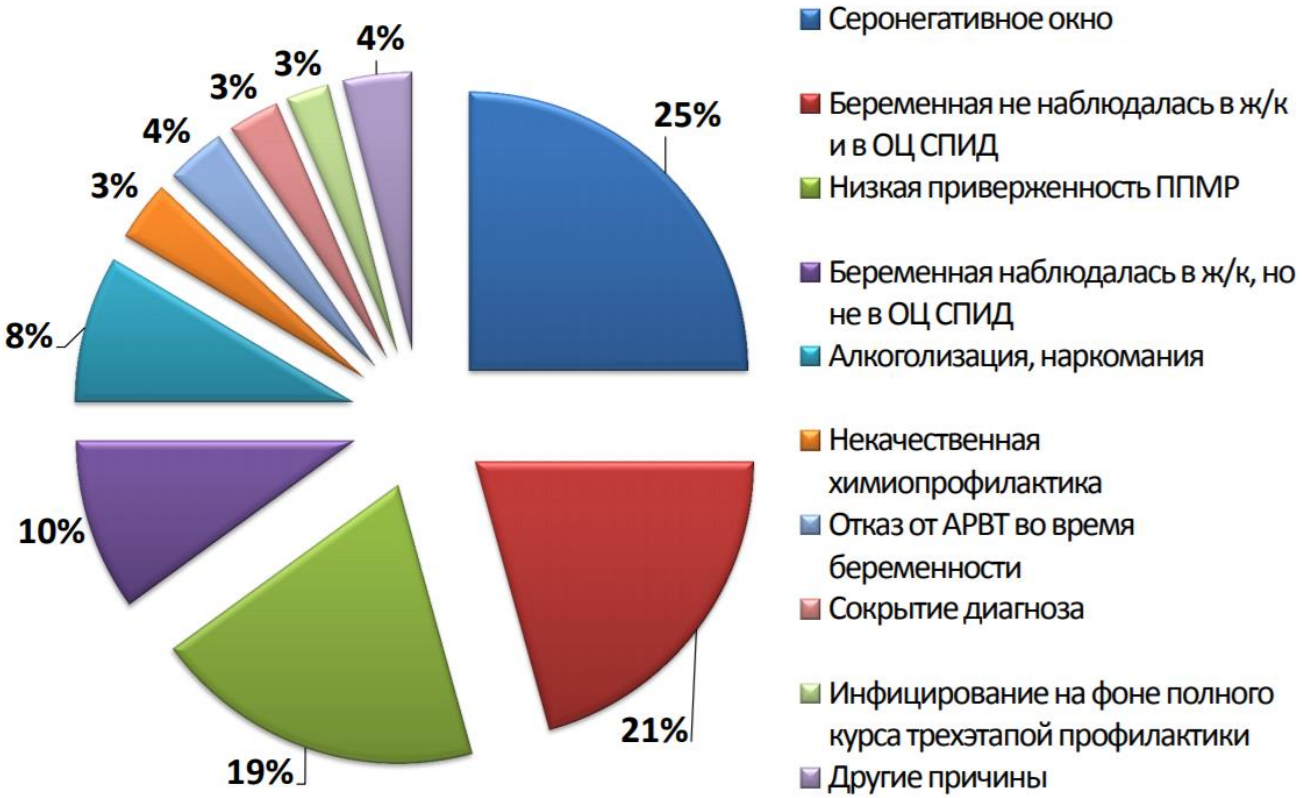
- около 1 млн ВИЧ+ людей,
- около 10 тыс. детей

Дети:

- Не вносят существенные изменения в развитие эпидемии
- Высокие затраты на клин. исследования
- Этические трудности исследований

Справка подготовлена Федеральным научно-методическим центром по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

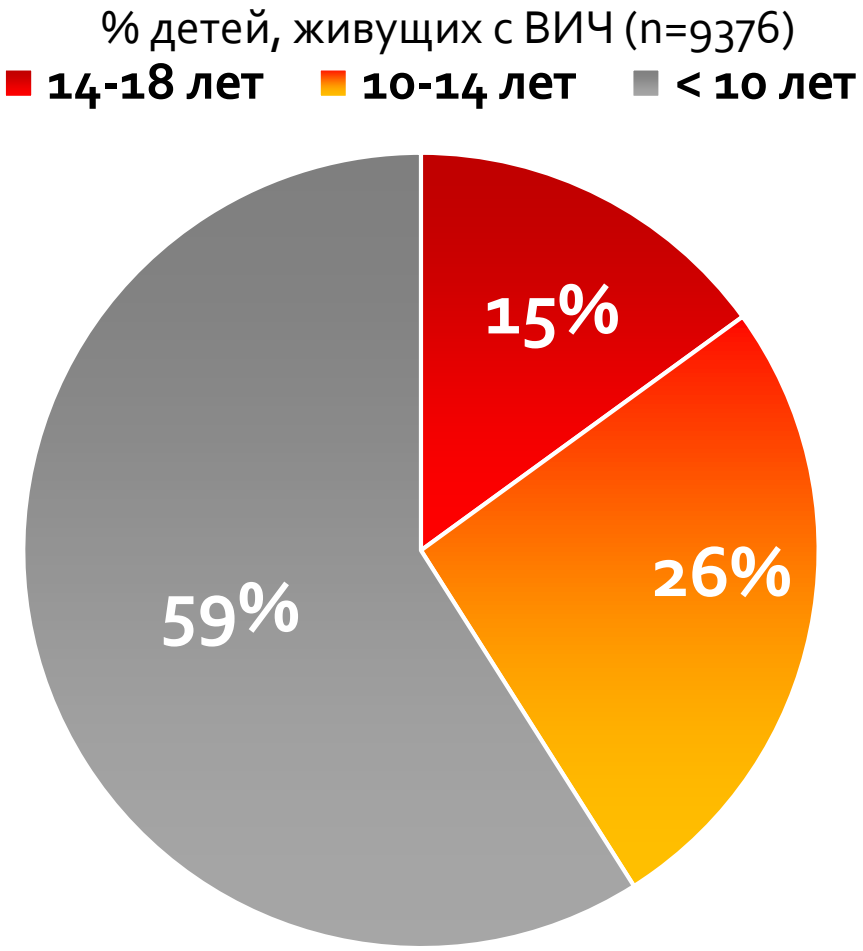
Причины инфицирования детей с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции



Свердловская область, 2008-2016 гг., n=632 ребенка

Гордон и соавт. Причины инфицирования детей в Свердловской области. Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ». 5-6 июня 2017 г. Санкт-Петербург

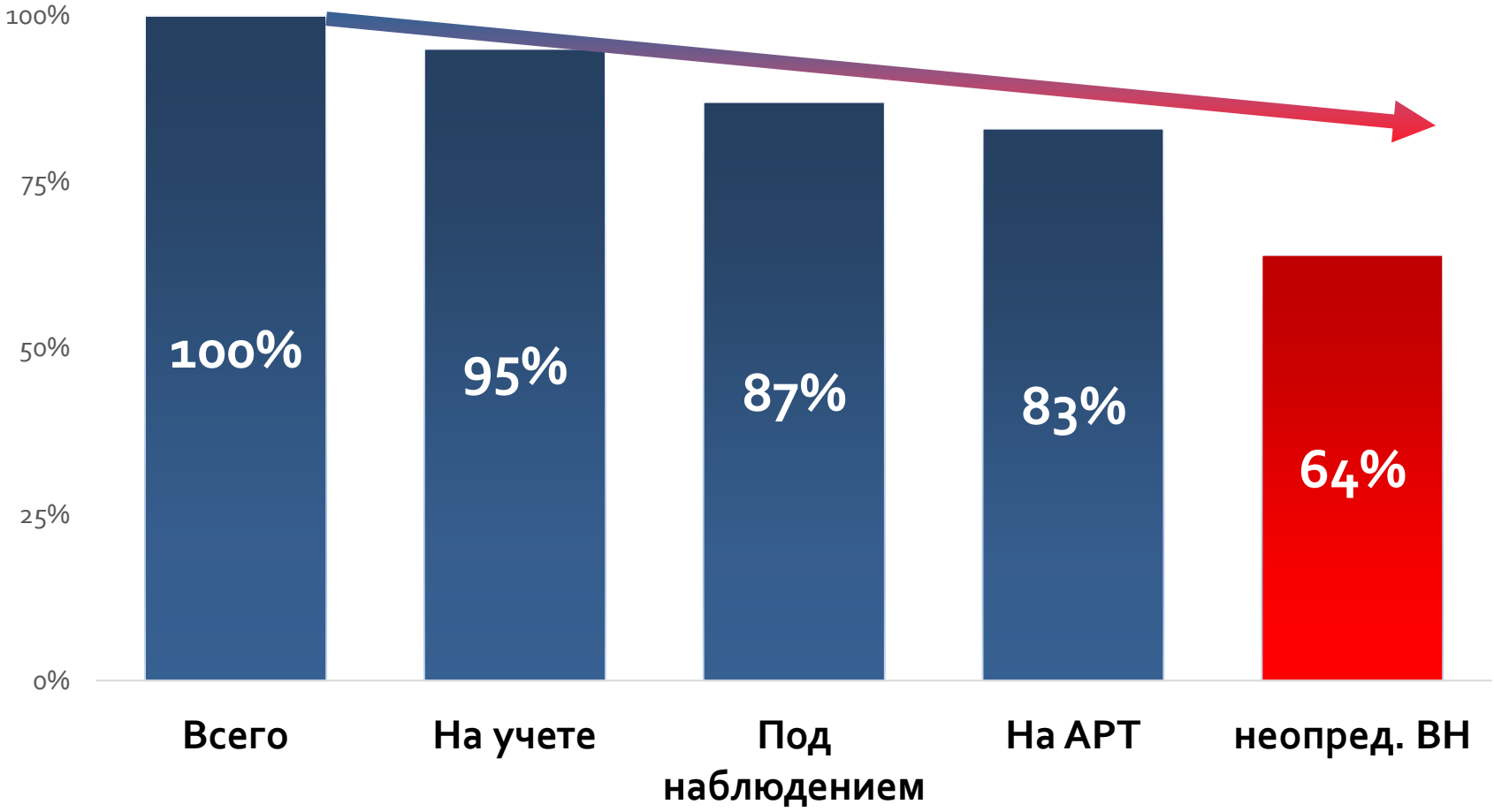
Возрастная характеристика ВИЧ+ детей в РФ



Более 2000 детей преодолели возрастной порог в 12лет

Розенберг и соавт. Оказание помощи детям с ВИЧ в Российской Федерации. Нежелательные явления на фоне АРВТ у детей: современный взгляд на проблему. Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ». 5-6 июня 2017 г. Санкт-Петербург

Каскад оказания помощи ВИЧ+ детям в РФ в 2016 году



Розенберг и соавт. Оказание помощи детям с ВИЧ в Российской Федерации. Нежелательные явления на фоне АРВТ у детей: современный взгляд на проблему. Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ». 5-6 июня 2017 г. Санкт-Петербург

Потребности в свойствах АРТ у ВИЧ+ детей сравнимы со взрослой популяцией

Предотвращение трансмиссии

Снижение риска заболеваний «хронического воспаления»

Предотвращение отдаленных последствий токсичности АРТ

Упрощение режимов лечения

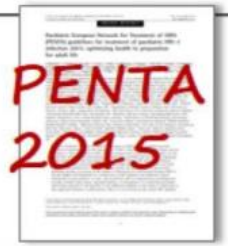
Повышение приверженности

Максимальное удержание под наблюдением

Рекомендации DHHS 2017, PENTA 2015, ВОЗ 2016

Тенофовир и эмтрицитабин – предпочтительная НИОТ основа у ВИЧ+ подростков старше 12 лет

<3 мес		3 мес – 12 лет	>12 лет*
ZDV + xTC		ABC + xTC	ABC + xTC
		ZDV + xTC	TAF + FTC
≥2 нед	ZDV + ddI	ZDV + ABC	ZDV + xTC
		≥2 лет ddI + xTC, TDF + xTC	



<3 года	3 года – 6 лет	6 - 12 лет	>12 лет
ABC + 3TC			TDF + FTC
+ ZDV *			ABC + 3TC
ZDV + 3TC			
	TDF + FTC		

<2 нед	2 нед – 3 года	3 года – 10 лет	>10 лет
ZDV + 3TC	ABC + 3TC		TDF + FTC
	ZDV + 3TC		ABC + 3TC
		TDF + FTC	ZDV + 3TC

Предпочтительный	Альтернативный	В особых случаях

Рекомендации DHHS 2017, PENTA 2015, ВОЗ 2016

Возможности АРТ в детской популяции в РФ

Лопинавир/ритонавир

Невирапин

Эфавиренз

Рилпивирин

Ралтегравир

Долутегравир

+ 2 НИОТ

Инструкции препаратов для медицинского применения

Метаболические нарушения выявляются у 26-65% детей, вне зависимости от срока АРТ и возраста детей

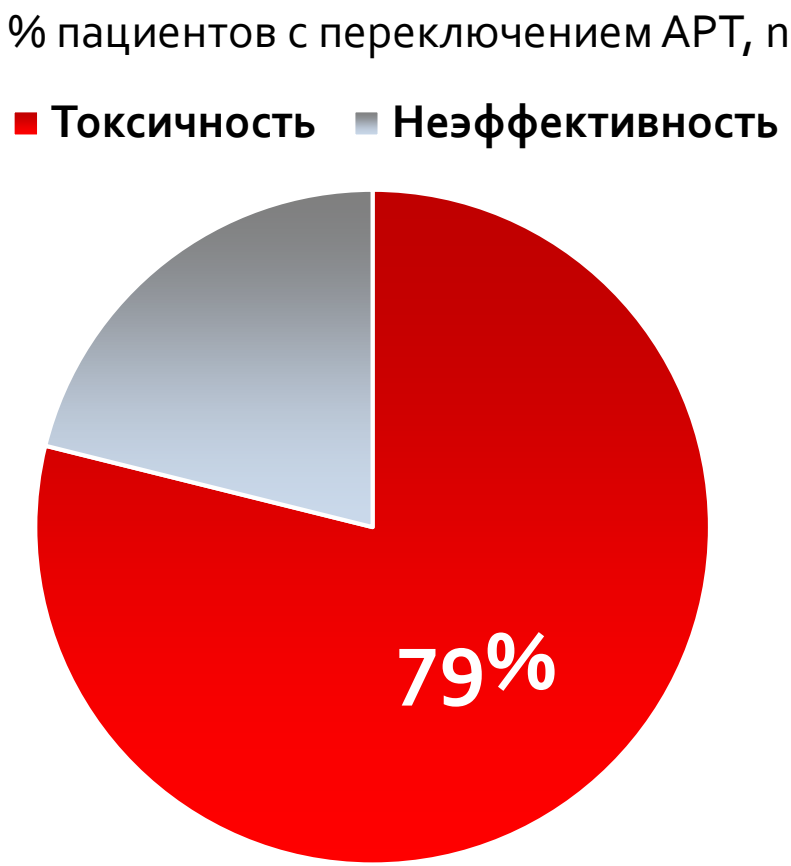
Автор, число детей в когорте, регион		Средний возраст и средняя длительность АРВТ, годы	% липодистрофии (ЛА, ЛГ, смешанная форма)	Частота ↑ ТГ	Частота ↑ холестерина	Частота резистентности к инсулину
EPLG[1]	n = 477, Europe	9.8 yrs, 4.7 yrs	26% (7.5, 8.8 and 6.4%)	21%	27%	NR
Rosso et al[2]	n = 48, Italy	12 yrs, 5.1 yrs	33% (8, 6 and 19%)	14.6%	16.7%	52%
Aurpibul et al[3]	n = 90, Thailand	10.6 yrs, 3yrs	65% (13, 29.9 and 22.1%)	12%	11%	4%
Brewinski et al[4]	n = 477, Latin America	6.8 yrs, 2.4 yrs	NR	29.4%	20.5%	NR
Dapena et al[5]	n = 157, Spain	13 yrs, 10.2 yrs	40.5% (20.4, 5.1 and 14.6%)	24.8%	23.9%	20%
Alam et al[6]	n = 426, Europe	12.2 yrs, 5.2 yrs	42% (28 and 27%; MP NR)	16.7%	12.4%	1.6%
Piloya et al[7]	n = 364, Uganda	8 yrs, 3.8 yrs	27% (22 and 4.7%; MP NR)	28.6%	5.8%	0%
Hazra et al[8]	n = 249, South America	7.1 yrs (mean), 5.6 yrs	NR	33.6%	12.7%	6.8%
Kinabo et al[9]	n = 210, Tanzania	9.6 yrs, NR	30% (19, 3.8 and 7.1%)	NR	NR	NR

ЛА – липоатрофия, ЛГ – липогипертрофия, NR – не сообщено

Данные когорт ВИЧ+ детей и подростков на АРТ по частоте выявления липодистрофии и дислпидиемии

Fortuny et al. Pediatr Infect Dis J. 2015 May;34(5 Suppl 1):S36-43. doi: 10.1097/INF.0000000000000663.

Токсичность – причина изменения схемы АРТ у 4 из 5 ВИЧ+ детей



Ястребова и соавт. Нежелательные явления на фоне АРВТ у детей: современный взгляд на проблему. Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ». 5-6 июня 2017 г. Санкт-Петербург

Характеристика токсичности АРТ у ВИЧ+ детей

Ястребова и соавт. Нежелательные явления на фоне АРВТ у детей: современный взгляд на проблему. Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ». 5-6 июня 2017 г. Санкт-Петербург

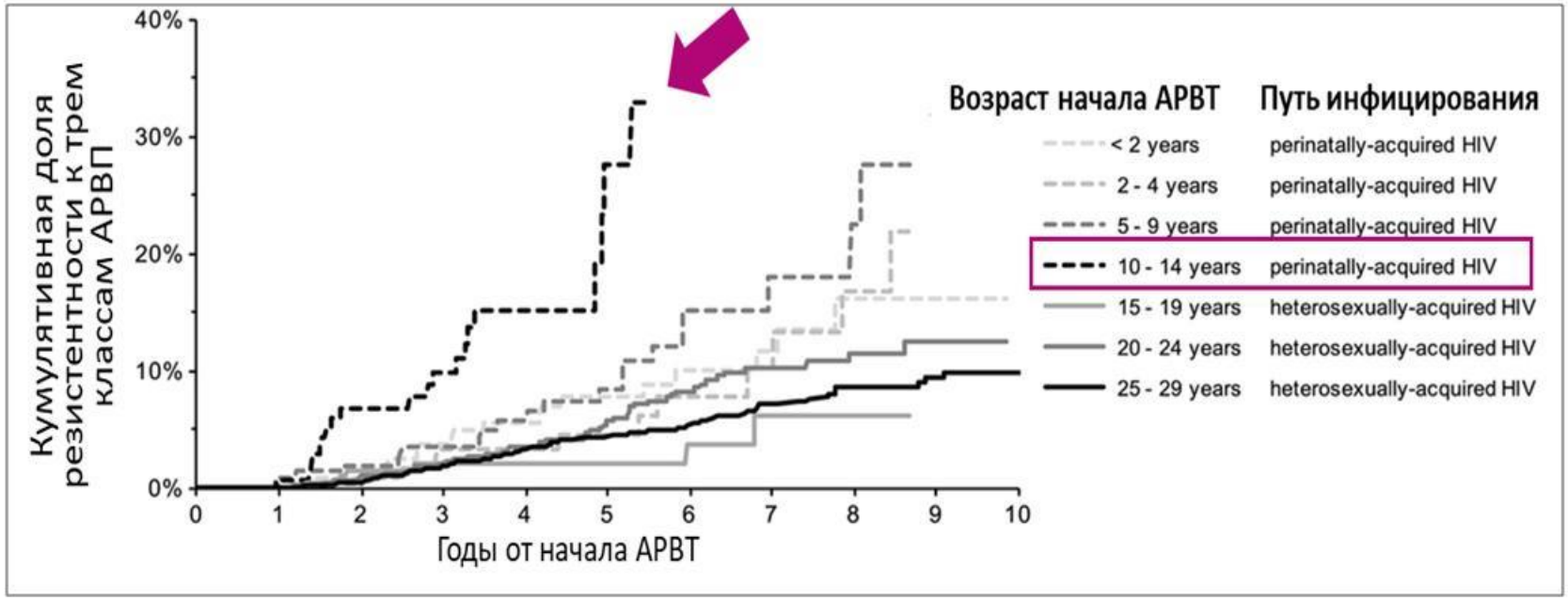
Необходима постоянная оптимизация АРТ

У детей с достигнутой супрессией на текущей АРТ следует регулярно оценивать возможность перехода на новый режим, который будет упрощать АРТ, облегчать соблюдение приема, повышать эффективность и снижать риск токсичности

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection: Modifying Antiretrovira l1 Regimens in Children with Sustained Virologic Suppression on Anti retrovi ra I Therapy. Last Updated: Apri l 27, 2017

Худший сценарий – начало АРВТ в подростковом возрасте

Риск вирусологической неудачи у перинатально инфицированных ВИЧ подростков, поздно начавших лечение (старше 10 лет)

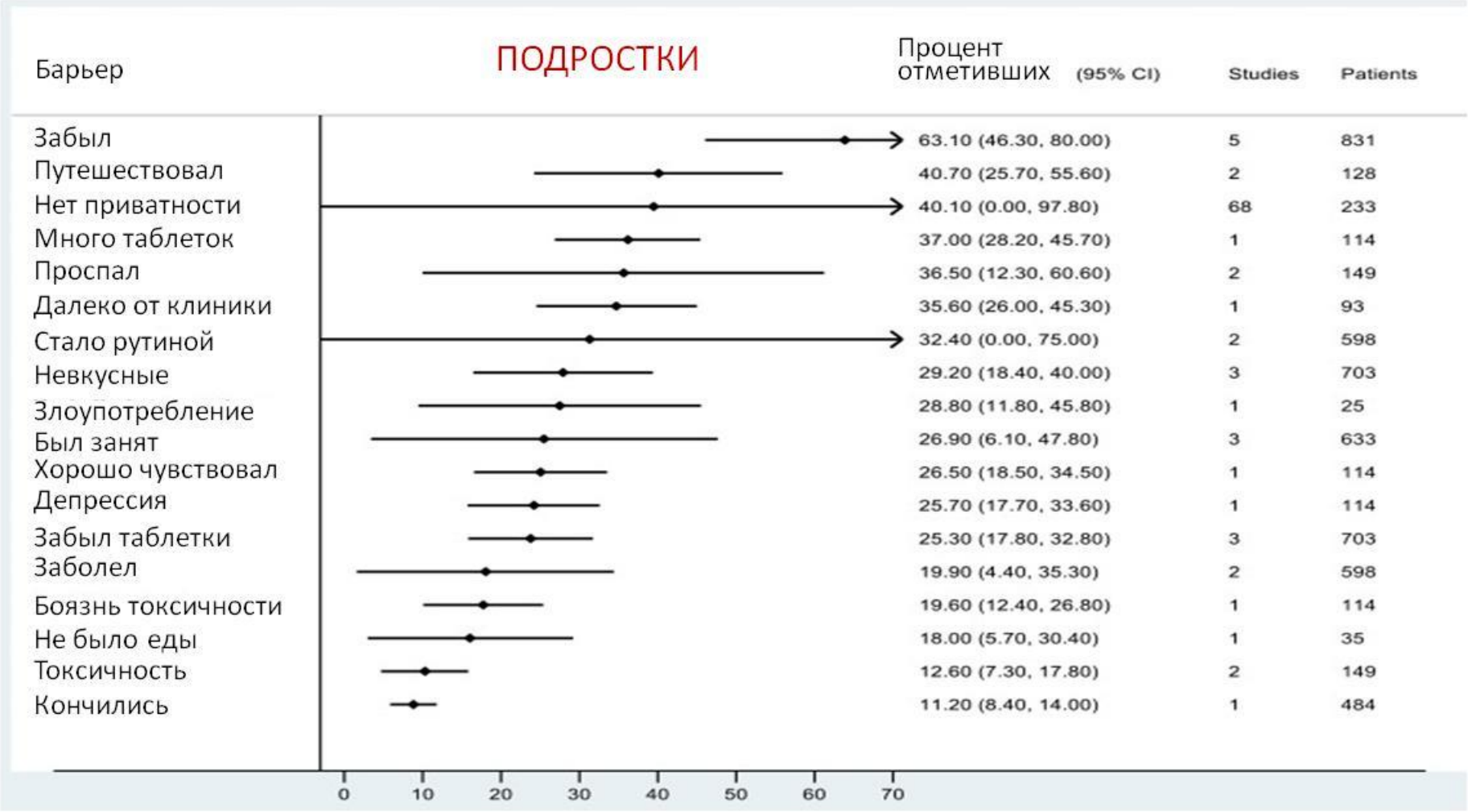


Высокий уровень резистентности к трем классам АРВП у перинатально инфицированных ВИЧ подростков в сравнении с началом АРТ в раннем возрасте и молодежью с гетеросексуальным путем инфицирования, Европа

Judd A. HIV Medicine Vol. 18, Issue 3, pages 171-180, 14 SEP 2016

Причины пропусков: по мнению пациентов

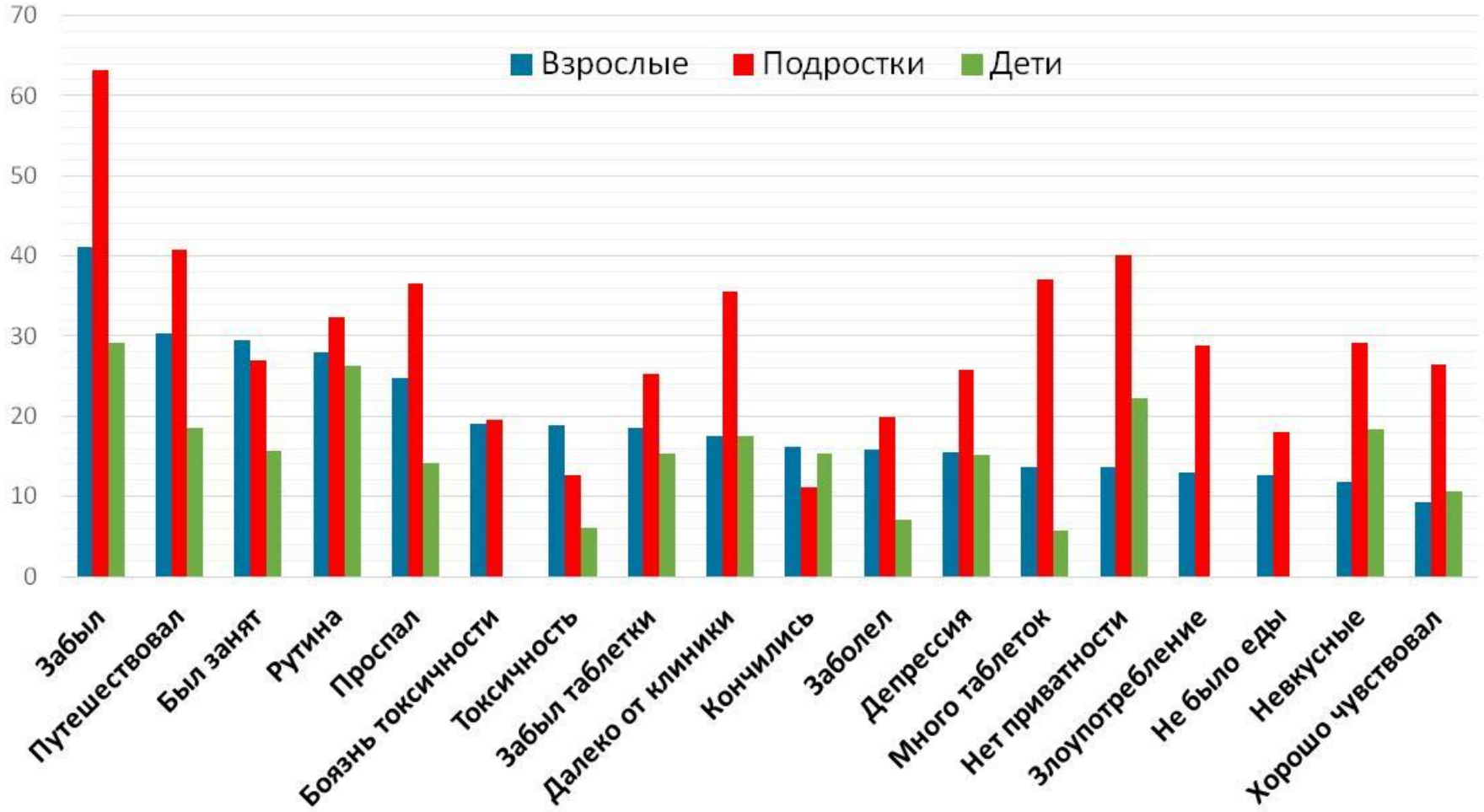
Метаанализ 2016 года: 19 016 пациентов из 38 стран – 17 061 взрослых, 1099 детей и 856 подростков с документированным несоблюдением АРТ, анкетирование



Shubber Z. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Weiser SD, ed. *PLoS Medicine*. 2016;13(11):e1002183. doi:10.1371/journal.pmed.1002183.

Причины пропусков: по мнению пациентов

Метаанализ 2016 года: 19 016 пациентов из 38 стран – 17 061 взрослых, 1099 детей и 856 подростков с документированным несоблюдением АРТ, анкетирование



Shubber Z. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Weiser SD, ed. *PLoS Medicine*. 2016;13(11):e1002183. doi:10.1371/journal.pmed.1002183.

24-го октября 2016 года Эвиплера одобрена к применению у подростков старше 12 лет

ЭВИПЛЕРА®
эмтрицитабин/рилпивирин/
тенофовир

Противопоказания:

1. Повышенная чувствительность к рилпивирину, тенофовиру, эмтрицитабину и/или другим компонентам препарата

2. Детский возраст до ~~18~~ 12 лет

3. … (см. инструкцию)

Инструкция по применению лекарственного препарата Эвиплера, ЛП-002324 (от 24-го октября 2016-го года)
Перечислены не все противопоказания, остальные указаны в инструкции по применению лекарственного препарата Эвиплера

Рилпивирин в комбинации с эмтрицитабином и тенофовиром у ВИЧ-1-инфицированных детей.

Использование FTC/RPV/TDF у ВИЧ-инфицированных детей с определяемой и неопределямой вирусной нагрузкой

Мультицентровое наблюдательное исследование

- ✓ Вертикальная передача ВИЧ
- ✓ Начало терапии FTC/RPV/TDF до достижения **18** лет
- ✓ Наблюдение до 30.06.2015, прекращения приема препарата или неудачи наблюдения

8 пациентов с неопределямой вирусной нагрузкой (**нВН**) – РНК ВИЧ < 20 коп/мл, стабильная АРТ

9 пациентов с определяемой вирусной нагрузкой (**оВН**) – РНК ВИЧ ≥ 20 коп/мл

Конечные точки:

- ✓ Определение **эффективности** FTC/RPV/TDF у ВИЧ-инфицированных детей с различными уровнем вирусной нагрузки;
- ✓ Определение профиля **безопасности** FTC/RPV/TDF у данной когорты пациентов

Falcon-Neyra L. et al, Off-label use of rilpivirine in combination with emtricitabine and tenofovir in HIV-1-infected pediatric patients. A multicenter study, Medicine, 2016, 95:24)

Большинство пациентов перед переключением находились на АРТ продолжительное время

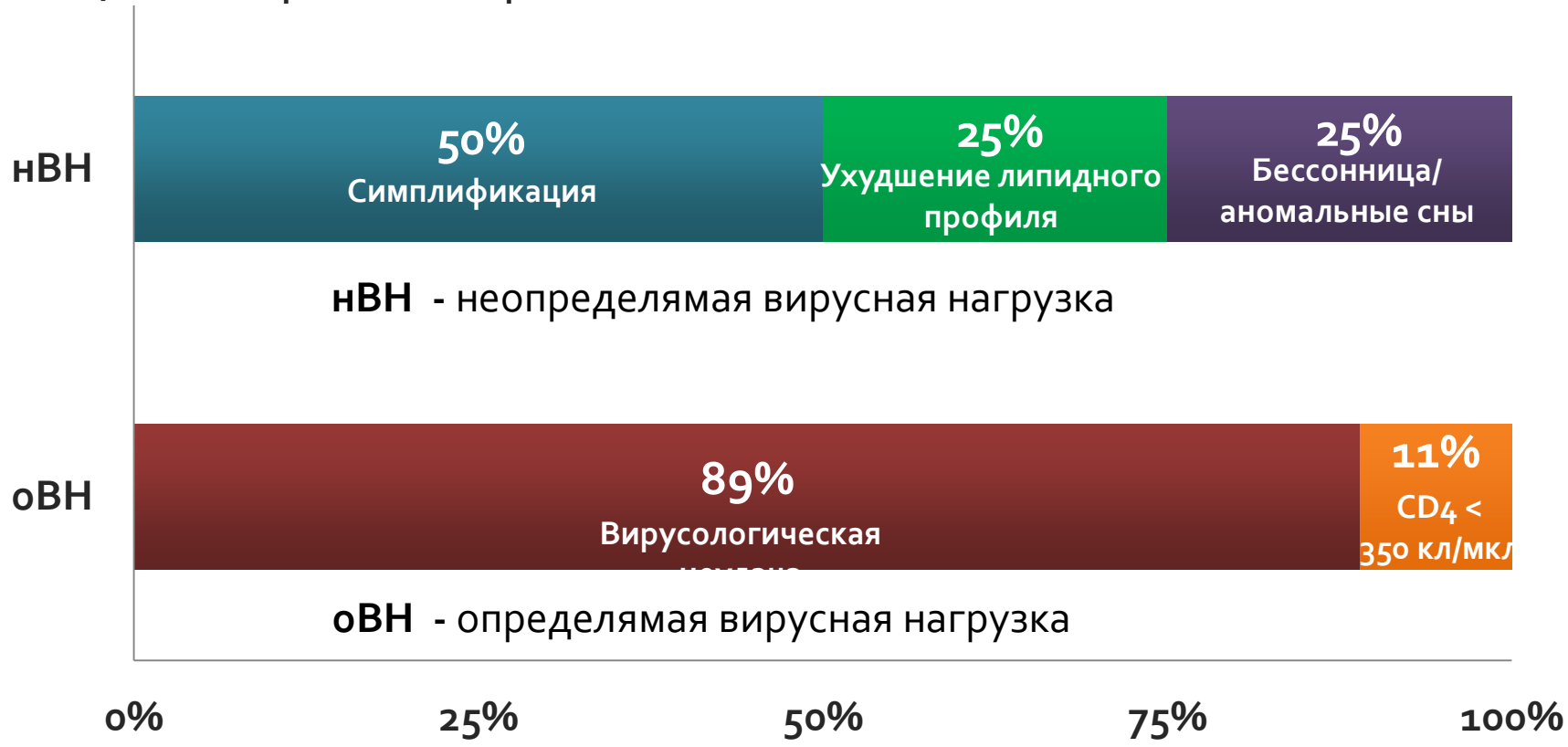
Исходные характеристики	нВН (n = 8)	оВН (n = 9)
Возраст к началу терапии, лет (медиана)	16.6 (16.2 – 17.1)	16.0 (14.0 – 16.6)
Девушки, n (%)	4 (50)	6 (67)
Время на предшествующей АРТ (медиана)	10.2 (8.6 – 13.9)	8.6 (5.6 – 11.3)
Наличие RAM:		
FTC (эмтрицитабин)	M184V (n = 2)	-
TDF (тенофовир)	T215Y+M41L (n = 1)	T215Y (n = 2)
RPV (рилпивирин)	G190A (n = 1)	Y181C (n = 1)
Исходная вирусная нагрузка, n (%)		
<20	8 (100)	-
20 – 500	-	3 (33)
500 – 10 000	-	6 (67)
> 100 000	-	-

RAM – мутации, ассоциирующиеся с резистентностью

Falcon-Neyra L. et al, Off-label use of rilpivirine in combination with emtricitabine and tenofovir in HIV-1-infected pediatric patients. A multicenter study, Medicine, 2016, 95:24)

У пациентов с нВН основными причинами переключения являются симплификация и НЯ, в группе оВН – вирусологическая неудача

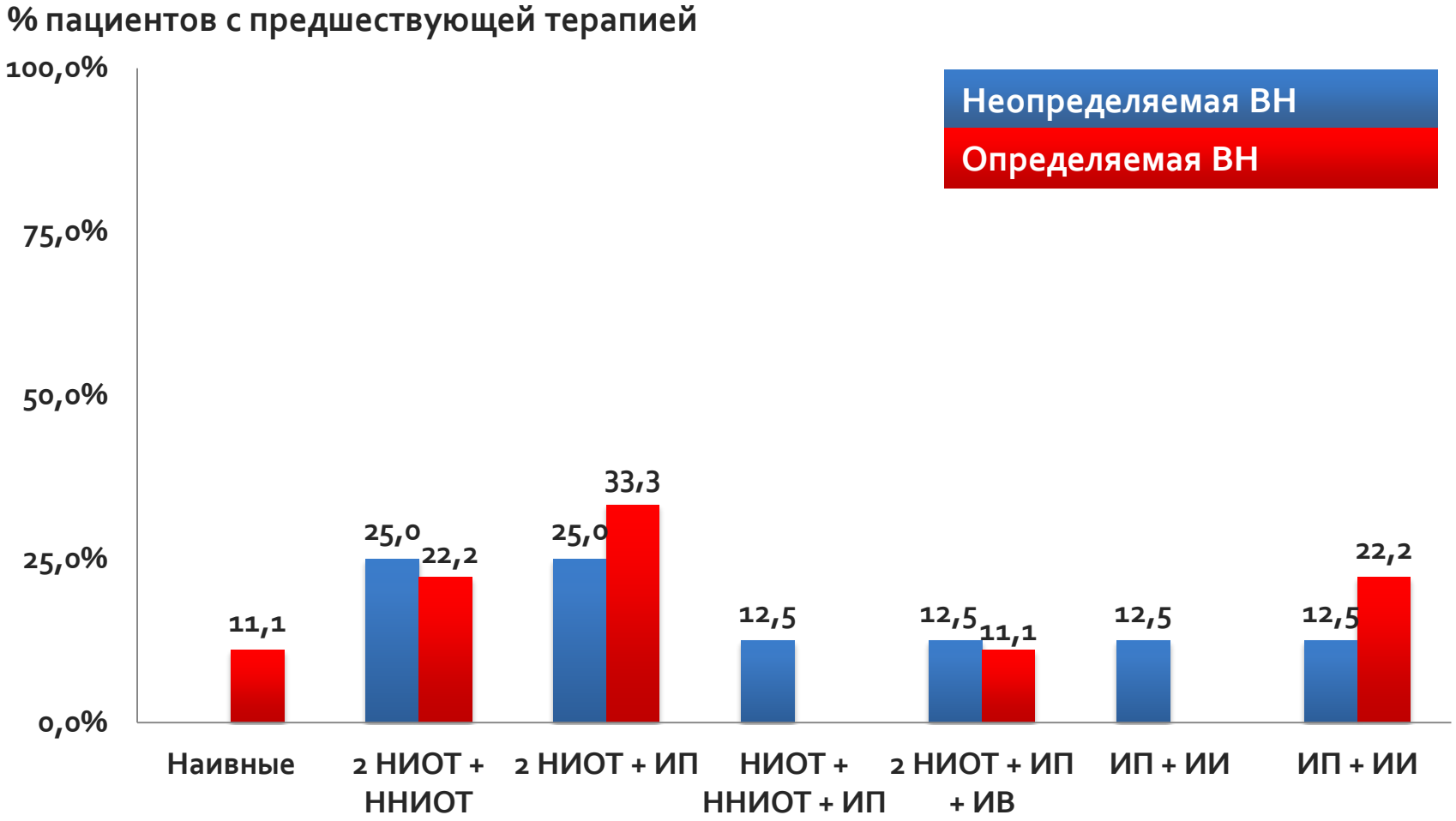
% пациентов с причинами переключения на FTC/RPV/TDF



НЯ - нежелательные явления, FTC/RPV/TDF – эмтрицитабин, рилпивирин, тенофовир

Falcon-Neyra L. et al, Off-label use of rilpivirine in combination with emtricitabine and tenofovir in HIV-1-infected pediatric patients. A multicenter study, Medicine, 2016, 95:24)

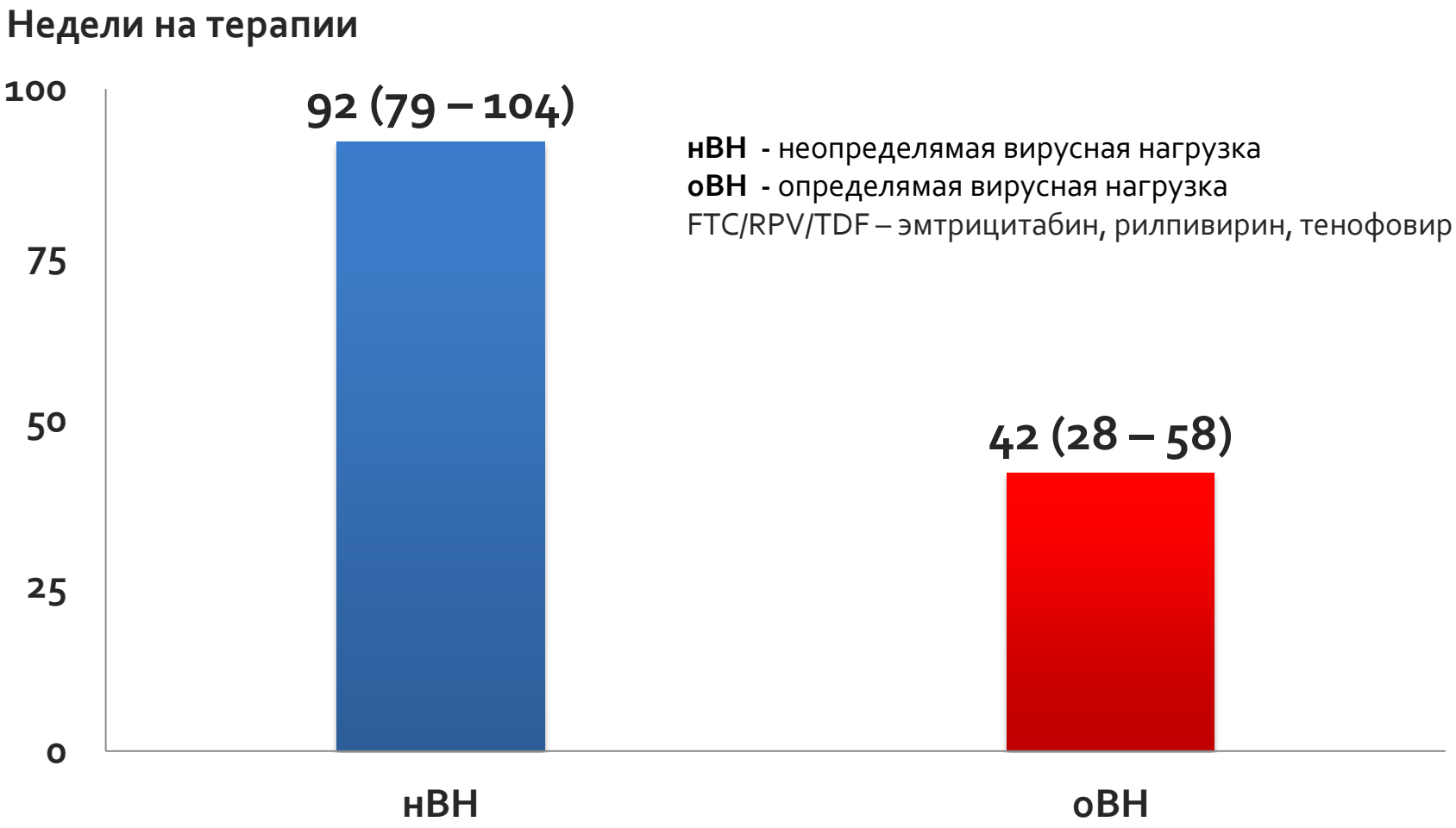
В обеих подгруппах переключение на FTC/RPV/TDF происходило с различных режимов



FTC/RPV/TDF – эмтрицитабин, рилпивирин, тенофовир

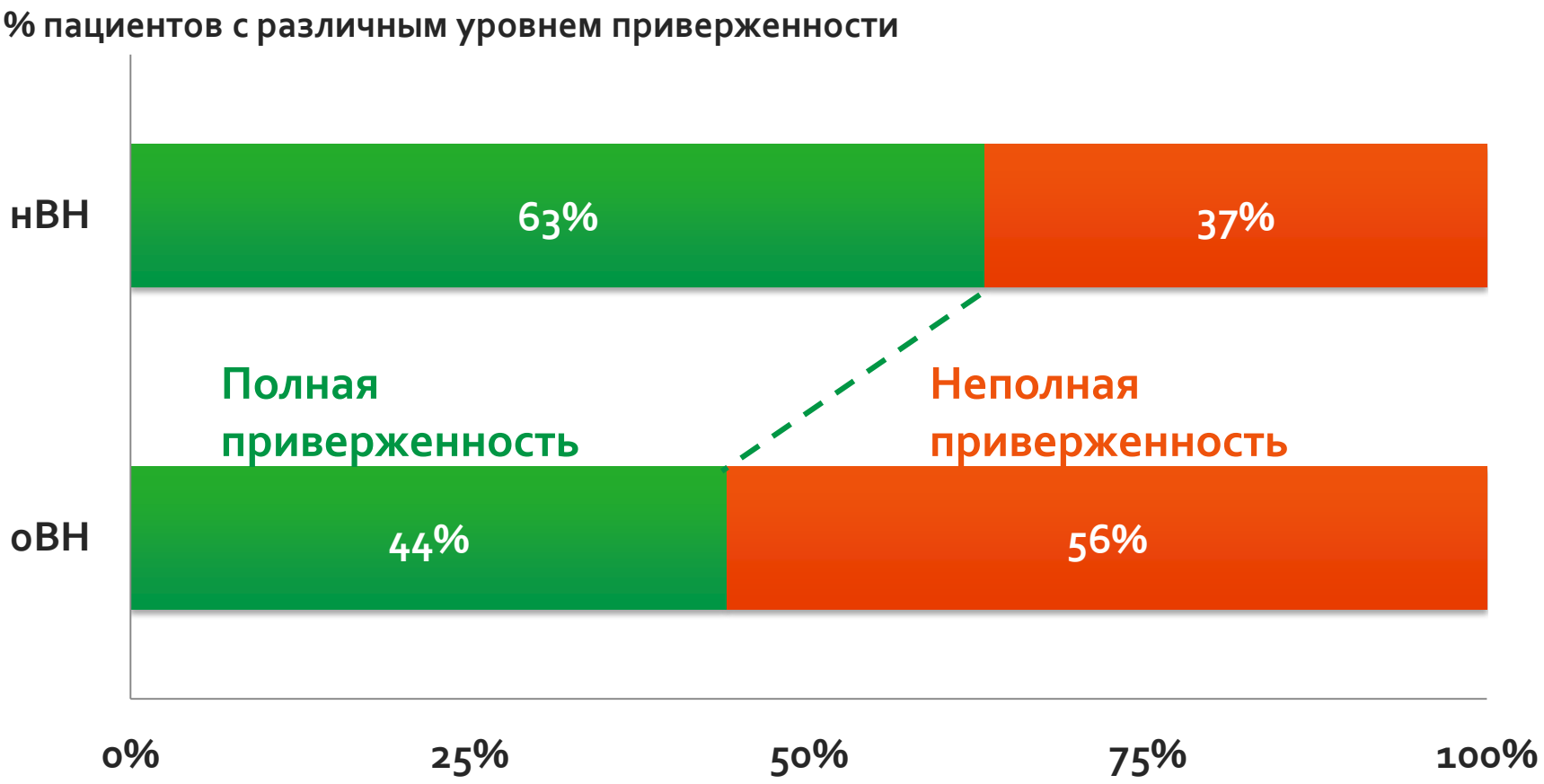
Falcon-Neyra L. et al, Off-label use of rilpivirine in combination with emtricitabine and tenofovir in HIV-1-infected pediatric patients. A multicenter study, Medicine, 2016, 95:24)

Пациенты обеих подгрупп продолжительное время находились на FTC/RPV/TDF



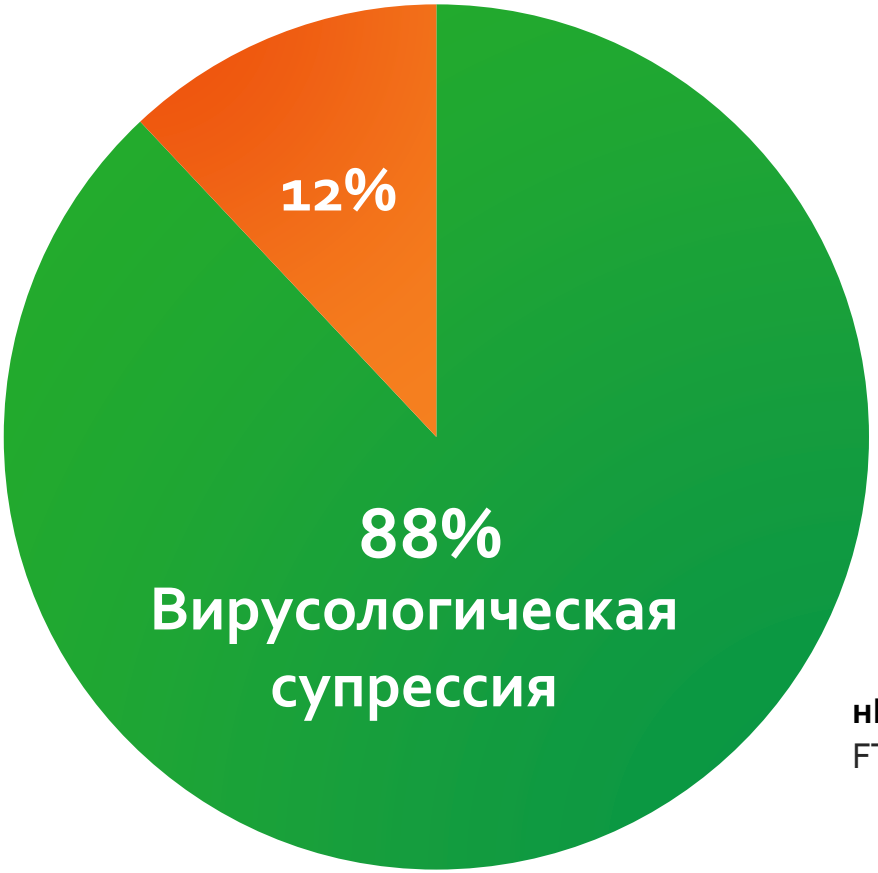
Falcon-Neyra L. et al, Off-label use of rilpivirine in combination with emtricitabine and tenofovir in HIV-1-infected pediatric patients. A multicenter study, Medicine, 2016, 95:24)

Пациенты с исходной неопределяемой вирусной нагрузкой продемонстрировали лучшую приверженность



Falcon-Neyra L. et al, Off-label use of rilpivirine in combination with emtricitabine and tenofovir in HIV-1-infected pediatric patients. A multicenter study, Medicine, 2016, 95:24)

При приеме FTC/RPV/TDF у пациентов группы нВН сохранился высокий уровен вирусологической супрессии



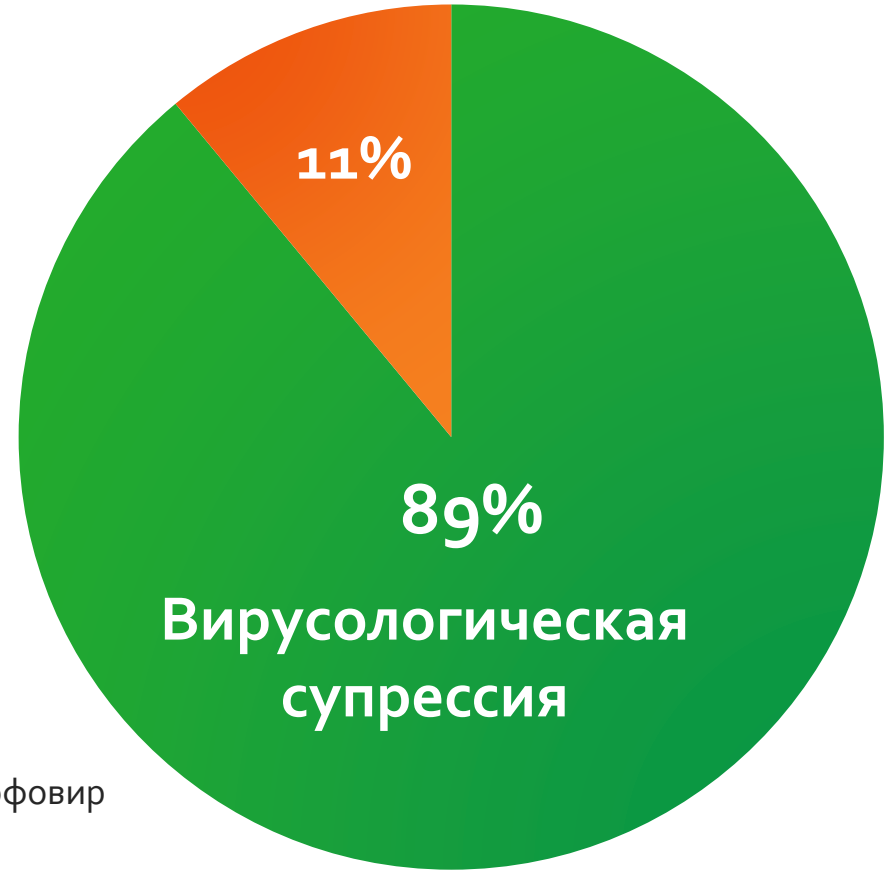
Вирусологическая неудача зафиксирована у 17-летнего пациента с диссоциальным расстройством личности и уровнем приверженности < 10%

нВН - неопределямая вирусная нагрузка
FTC/RPV/TDF – эмтрицитабин, рилпивирин, тенофовир

Falcon-Neyra L. et al, Off-label use of rilpivirine in combination with emtricitabine and tenofovir in HIV-1-infected pediatric patients. A multicenter study, Medicine, 2016, 95:24)

Практически все пациенты из группы оВН достигли вирусологическую супрессию при переключении на FTC/RPV/TDF

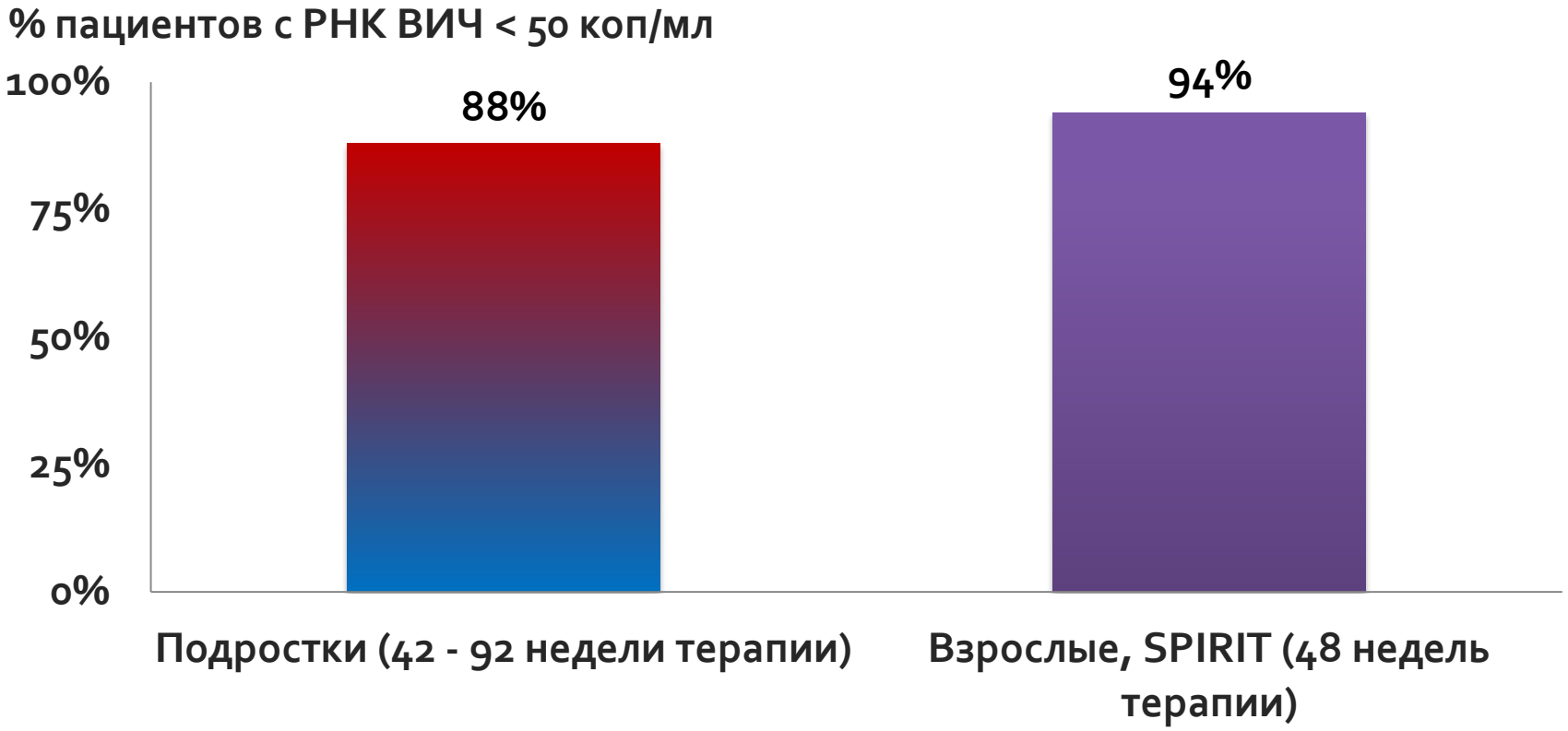
Подъем вирусной нагрузки к концу наблюдения зафиксирован у пациента со средним уровнем приверженности (50 – 90%)



оВН - определямая вирусная нагрузка
FTC/RPV/TDF – эмтрицитабин, рилпивирин, тенофовир

Falcon-Neyra L. et al, Off-label use of rilpivirine in combination with emtricitabine and tenofovir in HIV-1-infected pediatric patients. A multicenter study, Medicine, 2016, 95:24)

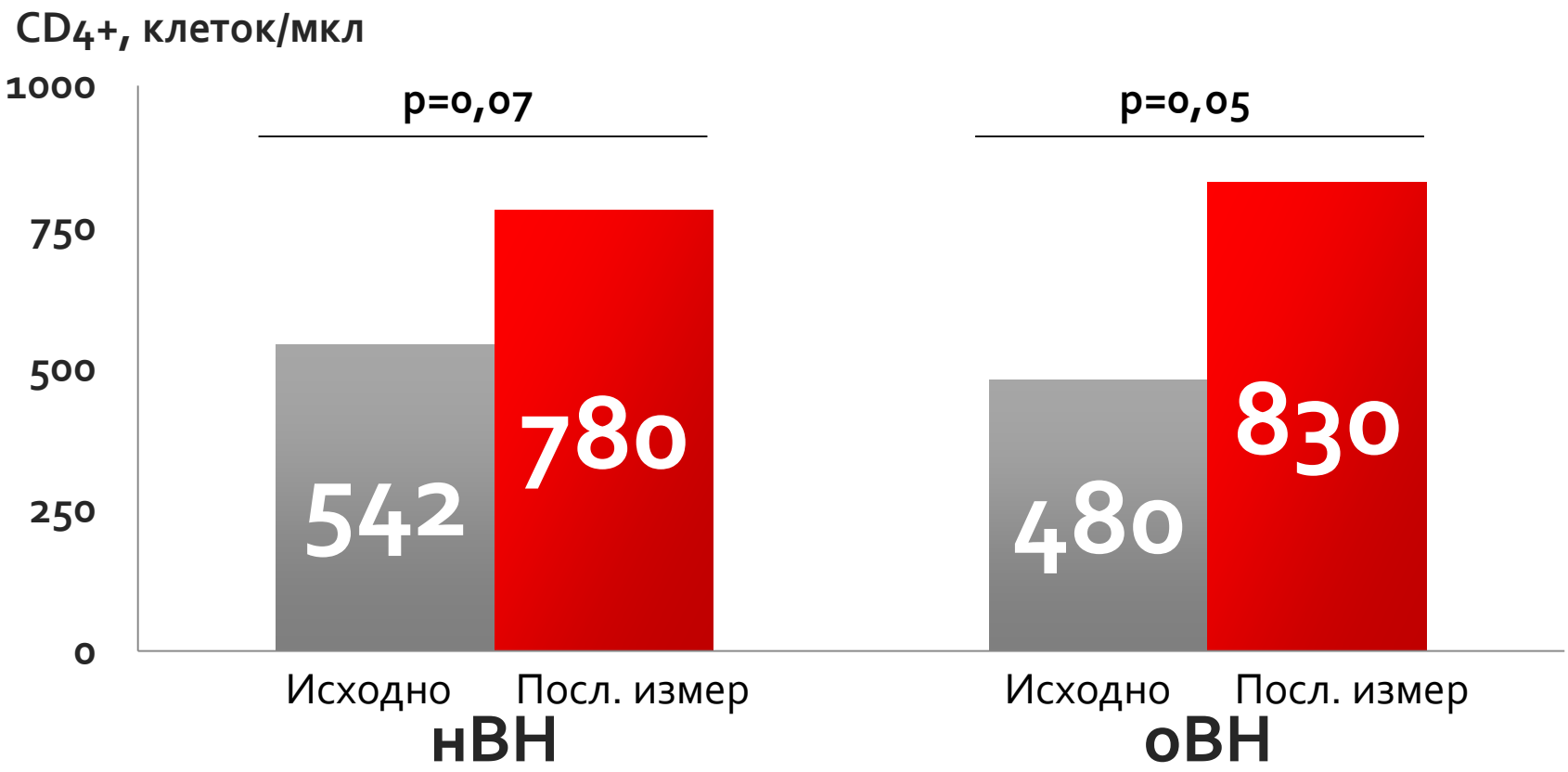
Уровень ответа у подростков после переключения на FTC/RPV/TDF сопоставим с результатами исследований у взрослых пациентов



FTC/RPV/TDF – эмтрицитабин, рилпивирин, тенофовир

Falcon-Neyra L. et al, Off-label use of rilpivirine in combination with emtricitabine and tenofovir in HIV-1-infected pediatric patients. A multicenter study, Medicine, 2016, 95:24); Fisher et al. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV infection; November 11–15, 2012; Glasgow, UK. Abstract no P285

У пациентов отмечено увеличение количества клеток CD4+



нВН - неопределямая вирусная нагрузка
оВН - определямая вирусная нагрузка

Falcon-Neyra L. et al, Off-label use of rilpivirine in combination with emtricitabine and tenofovir in HIV-1-infected pediatric patients. A multicenter study, Medicine, 2016, 95:24)

Таким образом…

- ✓ Режим FTC/RPV/TDF является эффективной опцией у ВИЧ-инфицированных подростков с различным исходным уровнем вирусной нагрузки (88% и 89% с неопределяемой вирусной нагрузкой);
- ✓ Улучшение иммунологического статуса отмечено у 29% пациентов;
- ✓ FTC/RPV/TDF демонстрирует хорошую переносимость у данной категории пациентов
- ✓ У пациентов с исходной определяемой вирусной нагрузкой показано статистически значимое снижение уровня липопротеинов;

FTC/RPV/TDF – эмтрицитабин, рилпивирин, тенофовир

Falcon-Neyra L. et al, Off-label use of rilpivirine in combination with emtricitabine and tenofovir in HIV-1-infected pediatric patients. A multicenter study, Medicine, 2016, 95:24)

Рилпивирин в лечении ВИЧ-инфицированных подростков без опыта терапии

Исходная характеристика пациентов

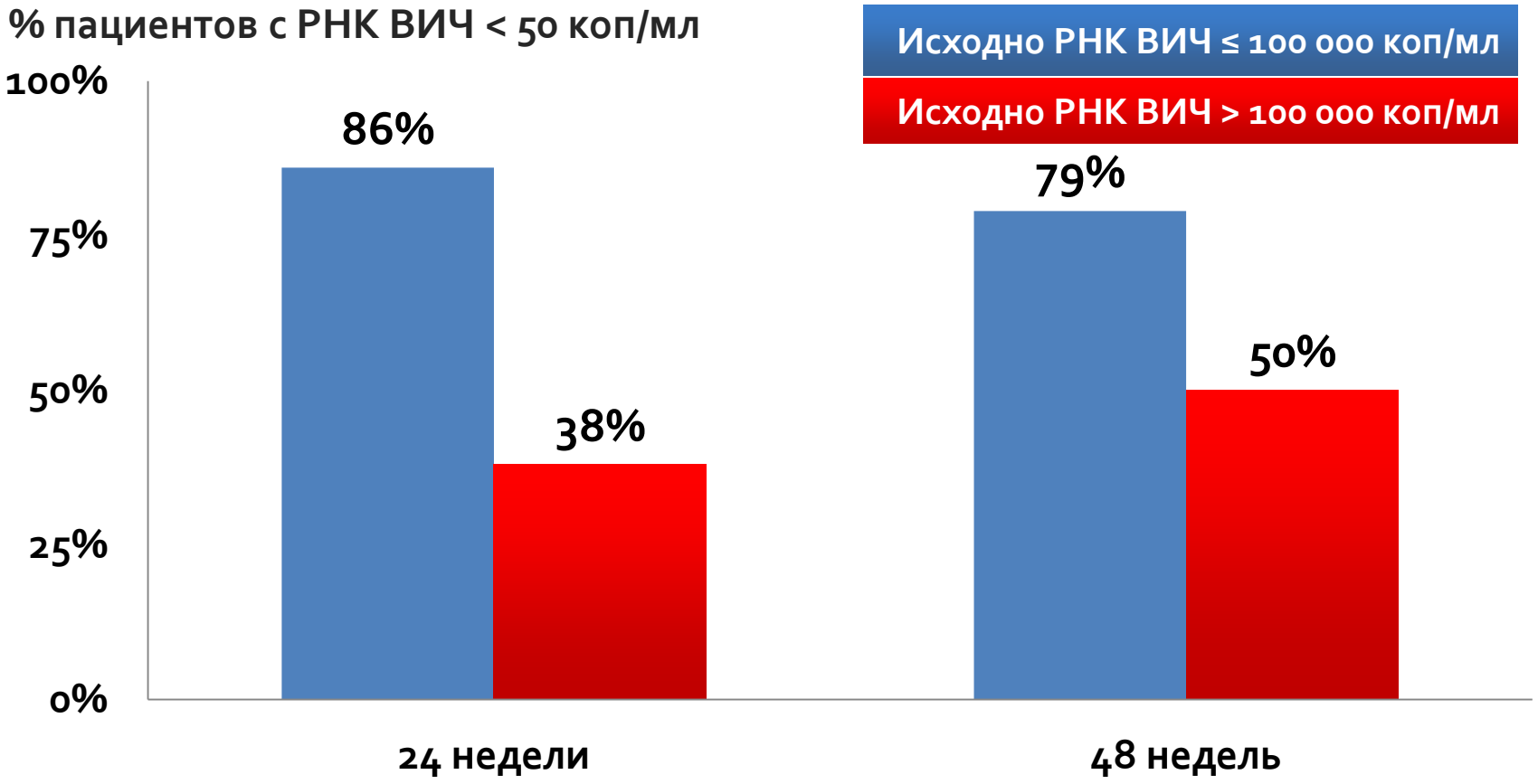
Исходные характеристики	N = 36
Возраст к началу терапии, лет (медиана)	14.5 (12 – 17)
Девушки, n (%)	20 (56)
Период с момента диагноза ВИЧ, годы (медиана)	1.3 (0 – 11)
Исходное количество РНК ВИЧ ≤ 100 000 коп/мл, n (%)	28 (78)
Исходное количество РНК ВИЧ log_{10}, коп/мл	4.76 (3.31-5.83)
Медиана количества CD4+, кл/мкл	414 (25 – 983)
Ко-инфекция гепатит С/В, n (%)	3 (8)
Стадия заболевания по классификации CDC, n (%) Стадия С (≥ 13 лет) Стадия С (< 13 лет)	 6 (19) 1 (20)

CDC – одна из основных действующих структур Департамента здравоохранения и социальных служб США

Рилпивирин показан только для пациентов с ВН менее 100 000 коп/мл

Lombaard J. et al, Rilpivirine as a Treatment for HIV-infected Antiretroviral-naïve Adolescents: Week 48 Safety, Efficacy, Virology and Pharmacokinetics, Pediatr Infect Dis J., 2016, 35(11), pp 1215-1221)
Инструкция по медицинскому применению препарата Эдюрант, ЛП-001769

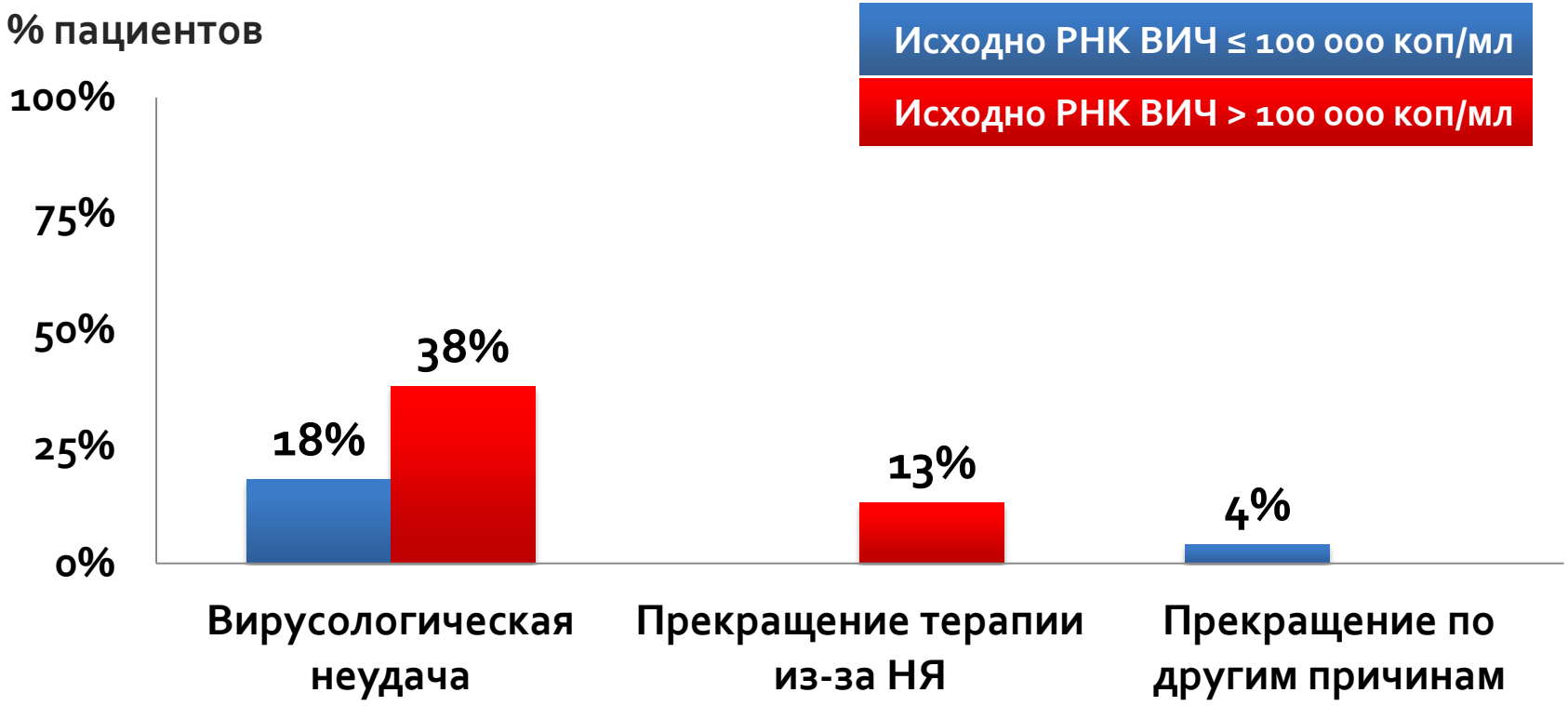
Высокая эффективность RPV-содержащей терапии получена в подгруппе с исходным количеством РНК ВИЧ ≤ 100 000 коп/мл



Рилпивирин показан только для пациентов с ВН менее 100 000 коп/мл

Lombaard J. et al, Rilpivirine as a Treatment for HIV-infected Antiretroviral-naïve Adolescents: Week 48 Safety, Efficacy, Virology and Pharmacokinetics, Pediatr Infect Dis J., 2016, 35(11), pp 1215-1221)
Инструкция по медицинскому применению препарата Эдюрант, ЛП-001769

В подгруппе с исходным количеством РНК ВИЧ > 100 000 коп/мл чаще отмечалась вирусологическая неудача



Рилпивирин показан только для пациентов с ВН менее 100 000 коп/мл

Lombaard J. et al, Rilpivirine as a Treatment for HIV-infected Antiretroviral-naïve Adolescents: Week 48 Safety, Efficacy, Virology and Pharmacokinetics, Pediatr Infect Dis J., 2016, 35(11), pp 1215-1221)

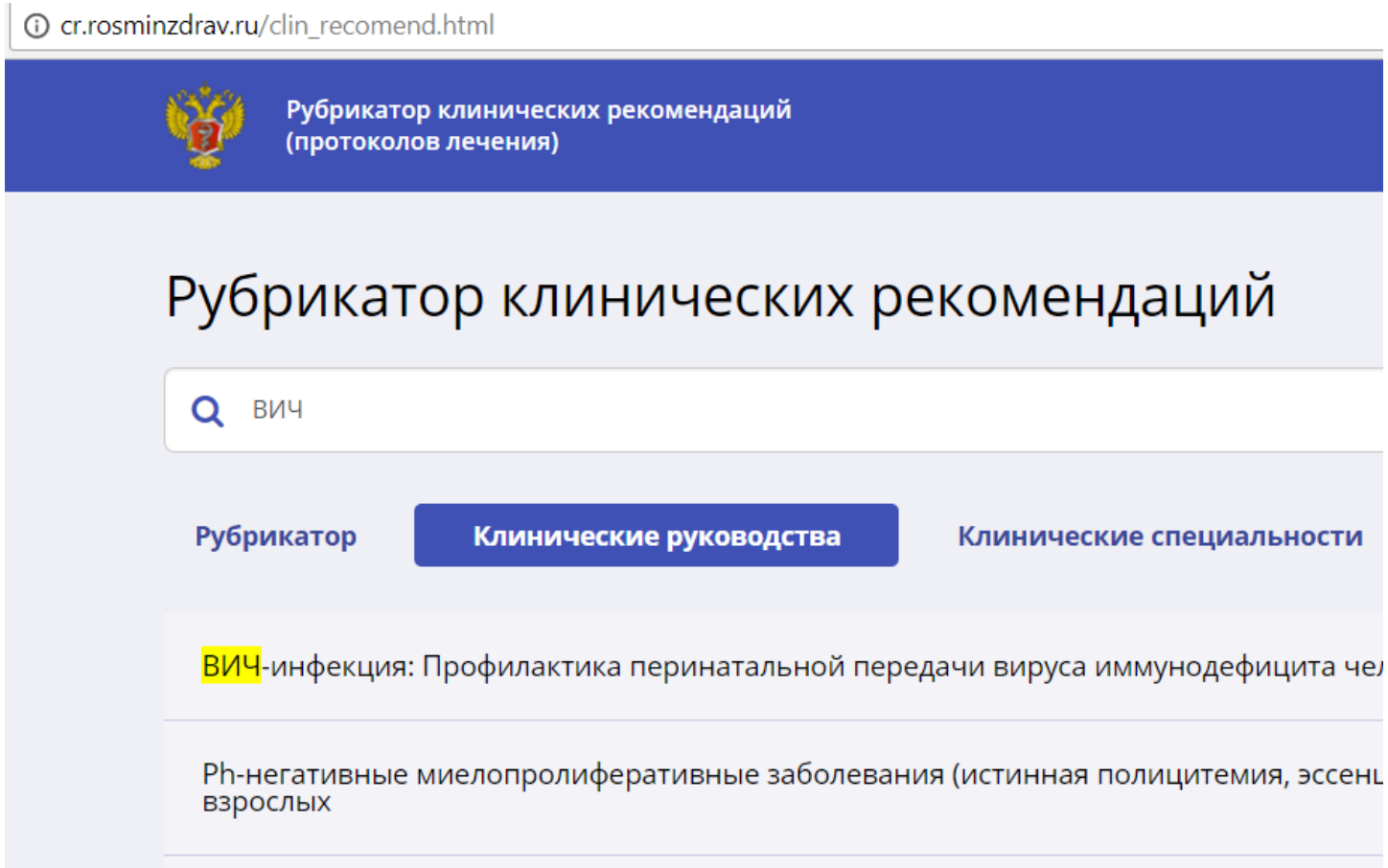
Первая линия АРТ у детей в РФ: клинические рекомендации 2017

	Возраст				
	< 1 года	1-3 года	3-6 лет	6-12 лет	≥ 12 лет
Предпочтительные					
НИОТ	ZDV+3TC ABC+3TC	ABC+3TC	ABC+3TC	ABC+3TC	TDF+3TC ABC+3TC
3-й препарат	LPV/r NVP	LPV/r NVP	LPV/r EFV	LPV/r ATV/r EFV	LPV/r ATV/r DRV/r EFV
Альтернативные					
НИОТ	pAZT+3TC	ZDV+3TC pAZT+3TC	ZDV+3TC pAZT+3TC	ZDV+3TC pAZT+3TC	ZDV+3TC pAZT+3TC
3-й препарат		RAL	NVP RAL FPV/r	NVP RAL FPV/r	NVP RAL FPV/r RPV
Особые случаи					
НИОТ	ddI+3TC	ddI+3TC	TDF+3TC	TDF+3TC	ddI+3TC
3-й препарат			DRV/r	DRV/r	DTG

http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=829#/text

Клинические рекомендации 2017

http://cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend.html



http://cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend.html

Спасибо за внимание!