

*II Международная научно-практическая конференция  
«Профилактика ВИЧ-инфекции. Наука. Практика. Гражданское общество»*

# Преимущества режима в одной таблетке в терапии ВИЧ-инфекции

**А.В. Кравченко**

*д.м.н., профессор*

*ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора*

*Московская обл., Сколково, 23 сентября 2019 г.*

# Информация о раскрытии финансовой заинтересованности

- 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: MSD, Gilead, Abbvie, Jonson & Jonson, АО Ассоциация-АЗТ, ВИРИОМ, Р-Фарма.
- Данная презентация поддерживается компанией ООО «Гилеад Сайенсиз Раша»
- В презентации могут быть представлены мнения докладчика, не обязательно отражающие точку зрения ООО «Гилеад Сайенсиз Раша»
- В интересах прозрачности информации клинические данные могут быть представлены в полном объеме, включая сведения вне пределов инструкций по применению препаратов, одобренных на территории России
  - Символ † свидетельствует о том, что на слайдах представлена данная информация
- Гилеад не поддерживает использование препаратов, выходящее за пределы одобренных показаний, и рекомендует специалистам здравоохранения обратиться к инструкциям по медицинскому применению

# Рекомендации EACS 2018, октябрь: Версия 9.1 рекомендуемые режимы первой линии АРТ

Схема лечения	Дозировка	Меры предосторожности	Требования к питанию
<b>2 NRTIs + INSTI</b>			
ABC/3TC/DTG <sup>(I, II, X)</sup>	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 tablet qd	Al/Ca/Mg-containing antacids or multivitamins should be taken well separated in time (minimum 2h after or 6h before). DTG 50 mg bid with rifampicin.	None
TAF/FTC <sup>(III)</sup> or TDF/FTC <sup>(III)</sup> + DTG <sup>(X)</sup>	TAF/FTC 25/200 mg, 1 tablet qd or TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd + DTG 50 mg, 1 tablet qd	Al/Ca/Mg-containing antacids should be taken 2h after BIC (fasting conditions) whereas Ca, Mg, Fe or multivitamins supplements can be administered simultaneously with food.	None
TAF/FTC/BIC <sup>(X)</sup>	TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg, 1 tablet qd	Al/Ca/Mg-containing antacids should be taken 2h after BIC (fasting conditions) whereas Ca, Mg, Fe or multivitamins supplements can be administered simultaneously with food.	None
TAF/FTC <sup>(III)</sup> or TDF/FTC <sup>(III)</sup> + RAL <sup>(IV)</sup>	TAF/FTC 25/200 mg, 1 tablet qd or TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd + RAL 600 mg, 2 tablets qd or + RAL 400 mg, 1 tablet bid	Co-administration of antacids containing Al or Mg not recommended. Co-administration of RAL 1200 mg qd with Ca containing antacids or with Ca, Mg, Fe supplements is not recommended. Use RAL 400 mg bid instead. RAL <sup>(IV)</sup> 400 or 800 mg bid with rifampicin.	None
<b>2 NRTIs + NNRTI</b>			
TAF/FTC/RPV <sup>(III)</sup> or TDF/FTC/RPV <sup>(III)</sup>	TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg, 1 tablet qd or TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 tablet qd	Only if CD4 count > 200 cells/ $\mu$ L and HIV-VL < 100,000 copies/mL. PPI contraindicated; H2 antagonists to be taken 12h before or 4h after RPV	With food
<b>2 NRTIs + PI/r or PI/c</b>			
TAF/FTC <sup>(III)</sup> or TDF/FTC <sup>(III)</sup> + DRV/c <sup>(V)</sup> or + DRV/r <sup>(V)</sup>	TAF/FTC 10/200 mg, 1 tablet qd or TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd + DRV/c 800/150 mg, 1 tablet qd or + DRV 800 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd or TAF/FTC/DRV/c 10/200/800/150 mg, 1 tablet qd	Monitor in persons with a known sulfonamide allergy.	With food

# Доступные режимы одной таблетки

Схема	Классы препаратов	Год регистрации FDA	
EFV/TDF/FTC*	ННИОТ + 2 НИОТ	2006	Atripla
RPV/TDF/FTC*	ННИОТ + 2 НИОТ	2011	Eviplera
EVG/COBI/TDF/FTC**	ИИ/Cobi + 2 НИОТ	2012	Strybild
DTG/ABC/3TC**	ИИ + 2 НИОТ	2014	Triumeq
EVG/COBI/TAF/FTC*	ИИ/Cobi + 2 НИОТ	2015	Genvoya
RPV/TAF/FTC**	ННИОТ + 2 НИОТ	2016	Odefsey
DRV/COBI/TAF/FTC**	ИП/Cobi + 2 НИОТ	2017	Symtuza
BIC/TAF/FTC**	ИИ + 2 НИОТ	2018	Biktarvy
DOR/TDF/3TC**	ННИОТ + 2 НИОТ	2018	Delstrigo

\* - зарегистрировано на территории РФ

\*\* - не зарегистрированы на территории РФ

## Руководство ВОЗ: предпочтительны ФКД с приемом 1 раз в сутки

### 4.4.2 Fixed-dose combinations and once-daily regimens

#### Recommendation

Fixed-dose combinations and once-daily regimens are preferred for antiretroviral therapy (strong recommendation, moderate-quality evidence).

#### Background

WHO has recognized the potential benefits of FDCs and once-daily regimens for ART since 2003. FDCs are recommended by WHO in other disease areas such as TB and malaria as a way to improve adherence, simplify prescribing and procurement, and reduce prescribing errors (298,299). New ARV drugs and formulations are available that support an expanded evidence base, allowing for a rigorous assessment of the clinical and programme impact of FDC once-daily regimens.

ФКД – фиксированная комбинация доз

# Потенциальные преимущества и недостатки Режимы одной таблетки.

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Простота</li><li>▪ Удобство</li><li>▪ Снижение нагрузки</li><li>▪ Снижение риска несоблюдения режима по отношению к отдельным компонентам</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Невозможность регулирования дозы компонентов, если это необходимо в связи с лекарственными взаимодействиями или переносимостью</li><li>▪ Доступно не для всех схем АРТ</li><li>▪ Недоступно для всех пар НИОТ</li></ul>

# Режимы дозирования 1 раз в день имеют преимущество, увеличивая продолжительность 1<sup>й</sup> линии АРТ

Сравнивали продолжительность 1-й линии АРТ у пациентов, получавших режим терапии 1 раз в день (n=228) и 2 и более раз в день (n=314).



Режимы с приемом **1 раз в день** имеют преимущество по продолжительности 1-й линии терапии – в среднем, **1253** дня по сравнению с 712 днями для режимов с большей кратностью приемов

# Снижение нагрузки таблетками увеличивает продолжительность 1-й линии АРТ

Сравнивали продолжительность пребывания на 1-й линии терапии для пациентов, получавших 6 и более таблеток в день (n=67), 4-5 таблеток в день (n=117), и 3 и менее таблеток в день (n=358)

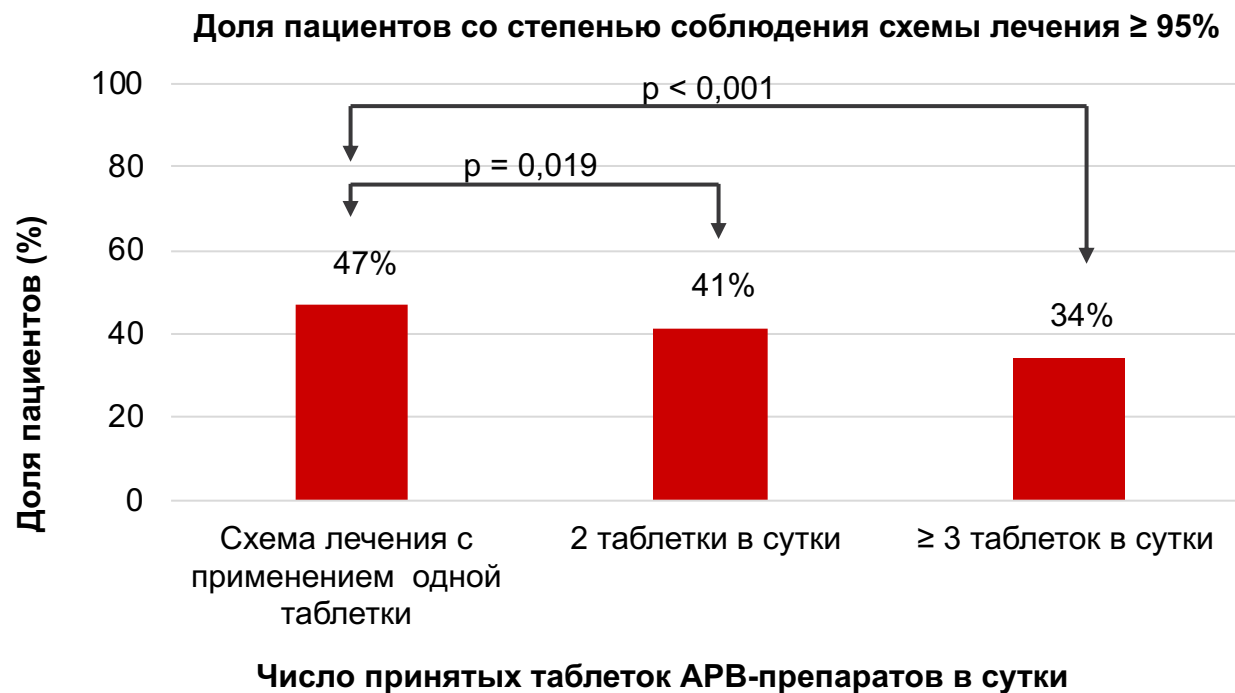


Пациенты, получавшие **3 и менее таблеток в день**, находились на 1-й линии терапии наиболее продолжительное время – в среднем, **1218 дней**



# Оценка соблюдения АРТ по ежедневному подсчету принятых таблеток. База данных LifeLink.

Ретроспективный анализ базы данных по ВИЧ-положительным пациентам LifeLink в США (N = 7073)

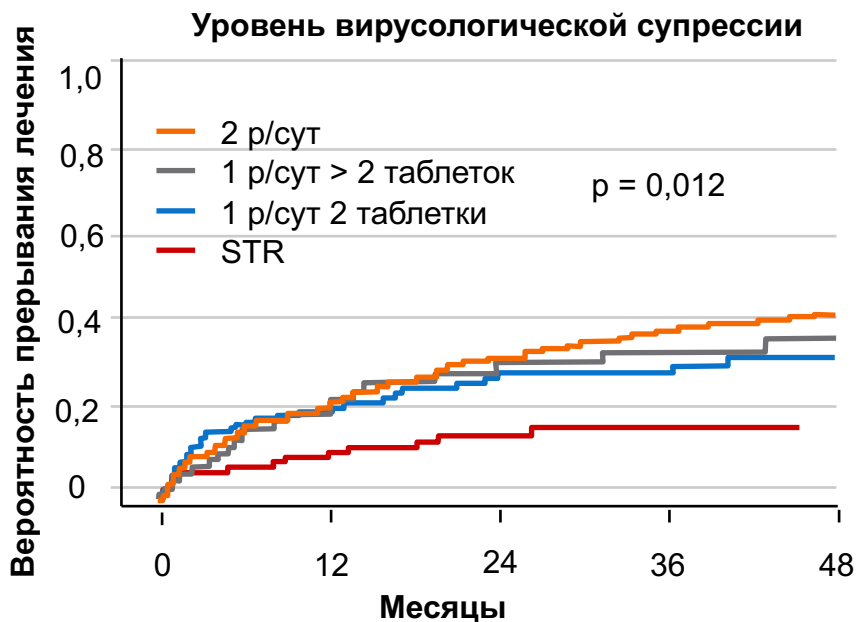


**При применении схем STR вероятность достижения  $\geq 95\%$  соблюдения схемы лечения была значительно выше по сравнению со схемами приема 2 или  $\geq 3$  таблеток в сутки ( $p < 0,05$ )**

АРТ — антиретровирусная терапия; STR — схема лечения с применением одной таблетки

# Ретроспективный анализ данных двух итальянских центров. Продолжительность и непрерывность соблюдения схем STR.

Ретроспективная оценка влияния препаратов, принимаемых по схеме STR, на прерывание лечения в двух итальянских центрах с участием 533 пациентов, начавших получать EFV, май 1998 г. – март 2012 г.



**Скорректированный показатель HR для прерывания лечения (по любой причине)**

	aHR	95% ДИ	p-величина
STR	0,48	0,25–0,90	0,023
Мужской пол	0,67	0,49–0,92	0,028
ПИН	1,71	1,14–2,57	0,01
Ранее не получавшие лечение (по сравнению с пациентами, сменившими схему лечения)	1,43	1,04–1,96	0,028

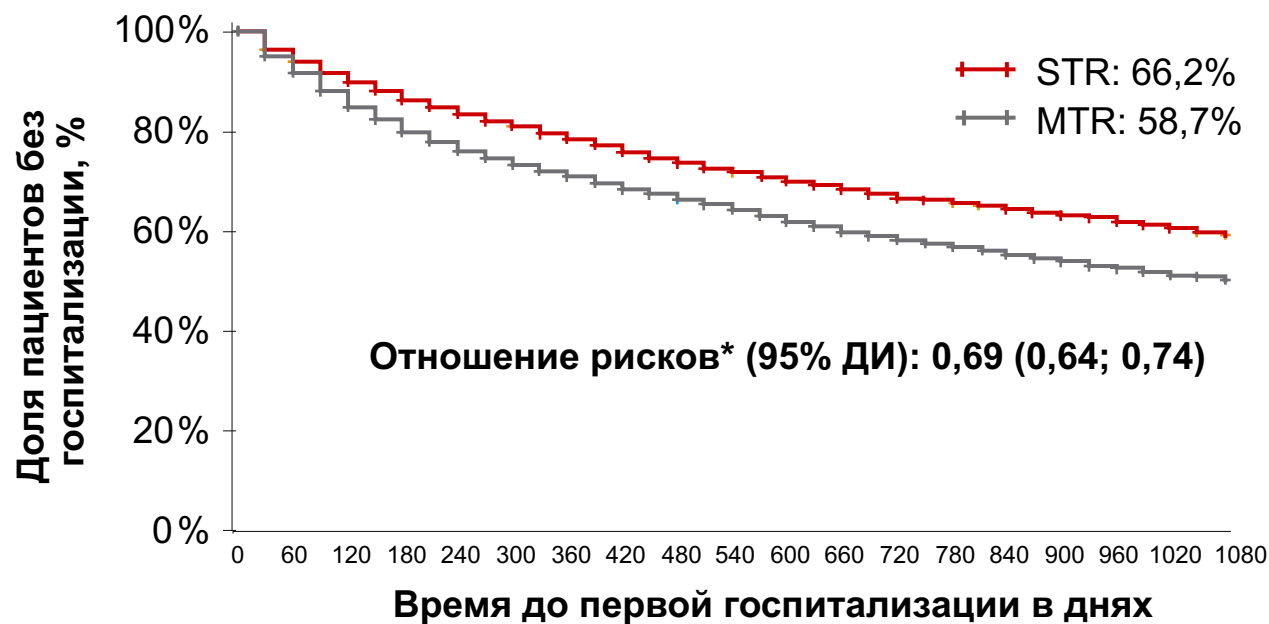
- Отсутствие прекращения лечения в связи с ВН при применении схемы STR до 3 лет (0,0% в сравнении с 8,9%,  $p = 0,05$ ). Вероятность прерывания лечения по личным соображениям была значимо выше в группе пациентов, получавших схему лечения, отличную от STR ( $p = 0,01$ )
- Применение схемы STR на основе EFV характеризовалось снижением риска прерывания лечения

aHR — скорректированное отношение рисков; 1 p/сут — один раз в сутки; 2 p/сут — два раза в сутки; ДИ — доверительный интервал; EFV — эфавиренз; ПИН — потребитель инъекционных наркотиков; STR — схема лечения с применением одной таблетки; ВН — вирусологическая неэффективность

# Исследование VA: STR в сравнении с MTR

## Риск госпитализации

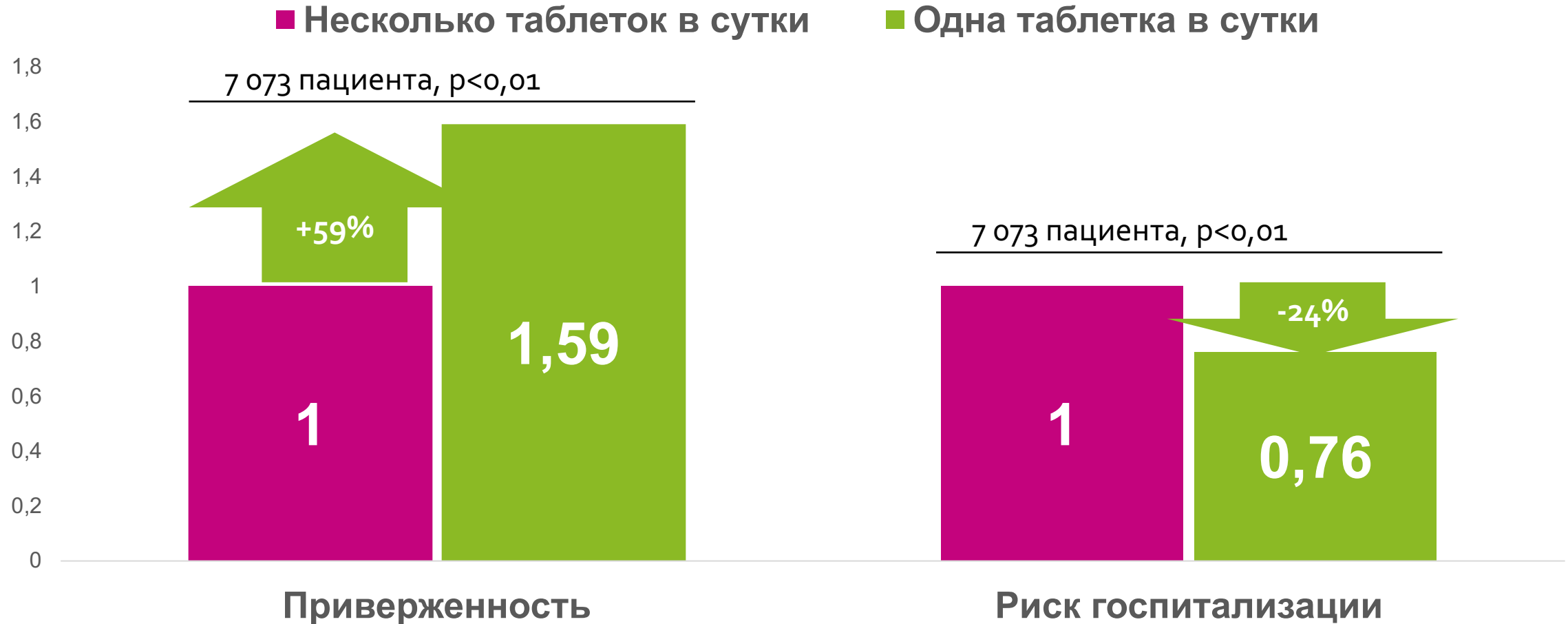
Ретроспективный анализ 15 602 ВИЧ-положительных пациентов из базы данных VA США для оценки влияния STR (n = 6191) и MTR ( $\geq 2$  таблеток/сутки; n = 9411) на соблюдение схемы лечения и риск госпитализации (1.06–7.12)



Среди пациентов, получавших STR, риск госпитализации был на 31% ниже по сравнению с пациентами, получавшими MTR (P < 0,001)

Отношение рисков с поправкой на ковариаты на момент включения в исследование: возраст, раса, географическая область, индекс коморбидности Чарльсона, психические заболевания, злоупотребление наркотическими веществами или алкоголем, индексный год, отсутствие предшествовавшей терапии, не поддающаяся обнаружению вирусная нагрузка

# АРТ в одной таблетке: значительно выше приверженность и меньше риск госпитализации ВИЧ-пациентов в сравнении с АРТ из нескольких таблеток

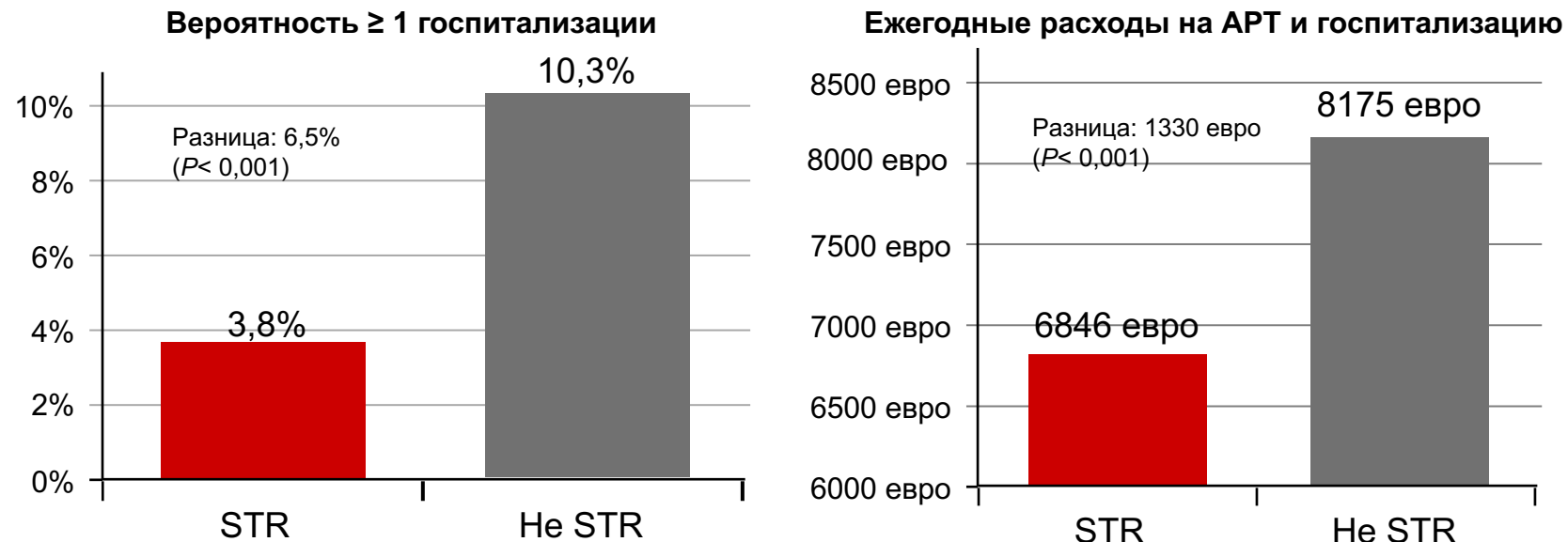


# Анализ пользы упрощенных схем лечения, проведенный в Португалии

Соблюдение схемы лечения, клинические и экономические результаты применения схем STR по сравнению со схемами с применением нескольких препаратов

## Сравнение результатов применения STR в ретроспективной когорте из 1436 пациентов, инфицированных ВИЧ-1 (2001–2011)

- Применение STR характеризуется снижением риска вирусологической неэффективности
  - Любое повышение показателя полного несоблюдения или выборочного соблюдения схемы лечения на 1% сопровождалось повышением шансов на обнаружение РНК ВИЧ на 4% и 3%, соответственно
- Среди пациентов, получающих STR, вероятность госпитализации и увеличения расходов почти в 3 раза ниже

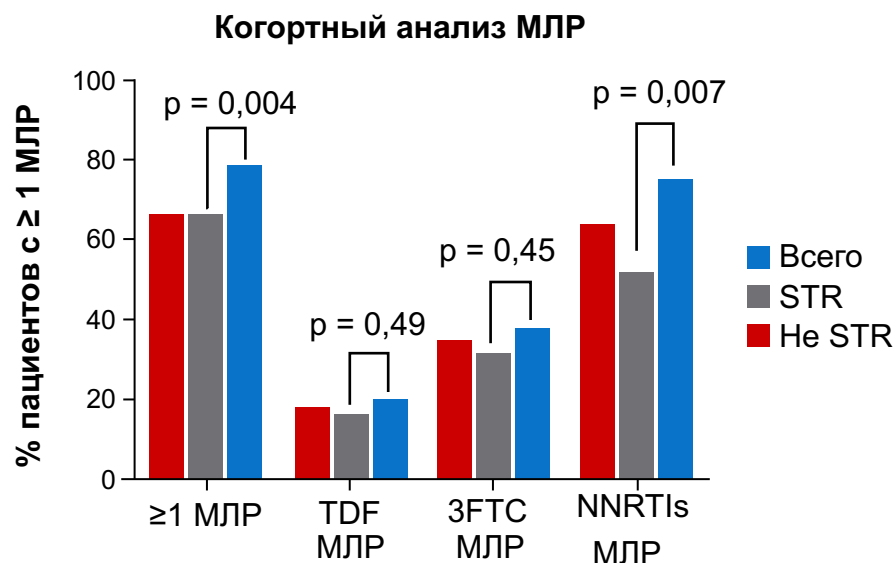


Применение STR характеризовалось снижением ежегодных расходов на АРТ и госпитализацию

# ATRES: исследование резистентности к препарату EFV/FTC/TDF

Развитие резистентности при применении схем STR и MTR: частота и клинические результаты

**Сравнение частоты возникновения мутаций лекарственной резистентности (МЛР) при применении в качестве первой линии терапии схемы STR (EFV/FTC/TDF [n = 58]) в сравнении с другими схемами (EFV+TDF+3TC или FTC [n = 128])**



- Применение схемы, отличной от STR, являлось независимым прогностическим фактором отбора  $\geq 1$  МЛР
  - OR 3,52 (95% ДИ 1,31–9,87); P= 0,0026
- Время до ВН было значимо продолжительнее при применении STR по сравнению с другими схемами лечения
  - В среднем (МКР): 350 [531–199] по сравнению с 211 [448–126] днями; P= 0,03

**«По сравнению с пациентами, получавшими STR, у пациентов, получавших отдельные препараты в рамках других схем лечения, наблюдается статистически значимое сокращение времени до вирусологической неэффективности и повышение риска появления МЛР, обуславливающих вирусологическую неэффективность»**

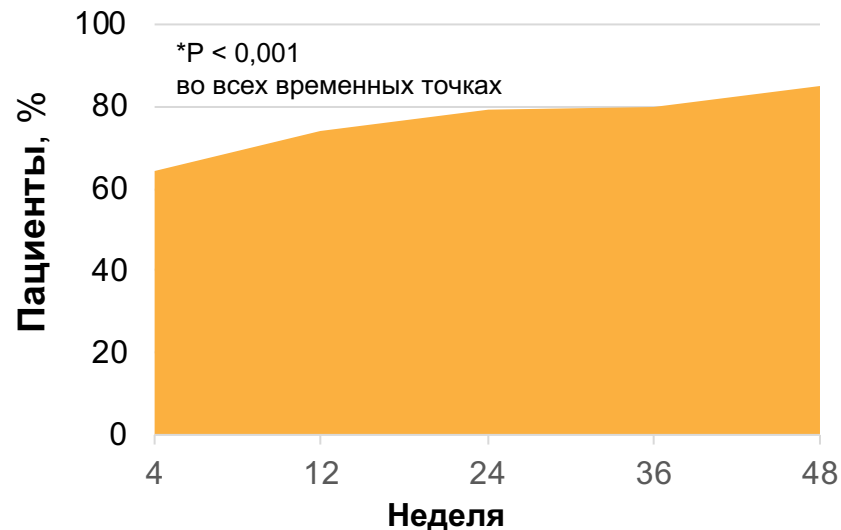
STR — схема лечения с применением одной таблетки, MTR — схема лечения с применением нескольких препаратов

## Исследование 073: переход со схемы приема нескольких препаратов на схему STR

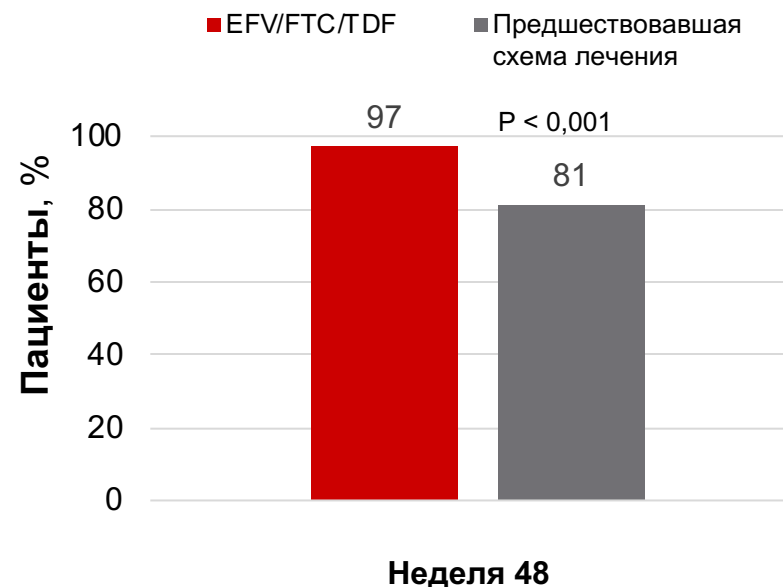
Анкета для оценки предпочтительной схемы лечения и оценка воспринимаемой легкости схемы лечения на исходном уровне и на 48-й неделе

Продолжение приема ИП или ННИОТ или переход пациентов на STR (EFV/FTC/TDF)  
Многоцентровое рандомизированное открытое исследование фазы 4 продолжительностью 48 недель (n = 300)

Доля пациентов, описавших схему применения EFV/FTC/TDF как «гораздо лучше» предшествовавшей схеме лечения



Доля пациентов, оценивших свою схему лечения как «очень легкую в применении»

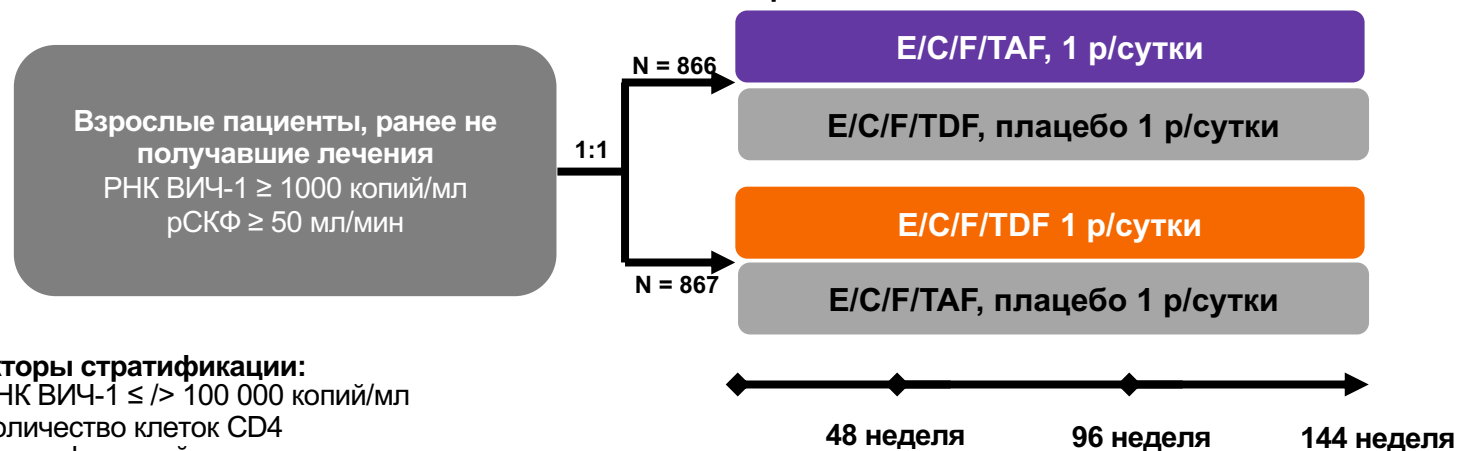


Наблюдалось значимое повышение числа пациентов, предпочитающих прием EFV/FTC/TDF по сравнению с предшествовавшей схемой лечения, во всех временных точках (P < 0,001)

# Исследования 104 и 111: Взрослые пациенты, ранее не получавшие АРТ: комбинированный анализ данных за период до 144 недели

## Дизайн исследования

Два международных, рандомизированных, двойных слепых исследований фазы 3 с активным контролем



### Факторы стратификации:

- РНК ВИЧ-1  $\leq / >$  100 000 копий/мл
- Количество клеток CD4
- Географический регион

### Первичная конечная точка

Не меньшая эффективность E/C/F/TAF (предел — 12 %) по сравнению с препаратом E/C/F/TDF: РНК ВИЧ-1  $< 50$  копий/мл\* на 48 неделе по результатам одномоментного анализа FDA<sup>†</sup>

### Вторичные конечные точки

Показатели эффективности, безопасности\*\* и переносимости терапии по 96 и 144 недели включительно

\*Анализ Taqman 2.0

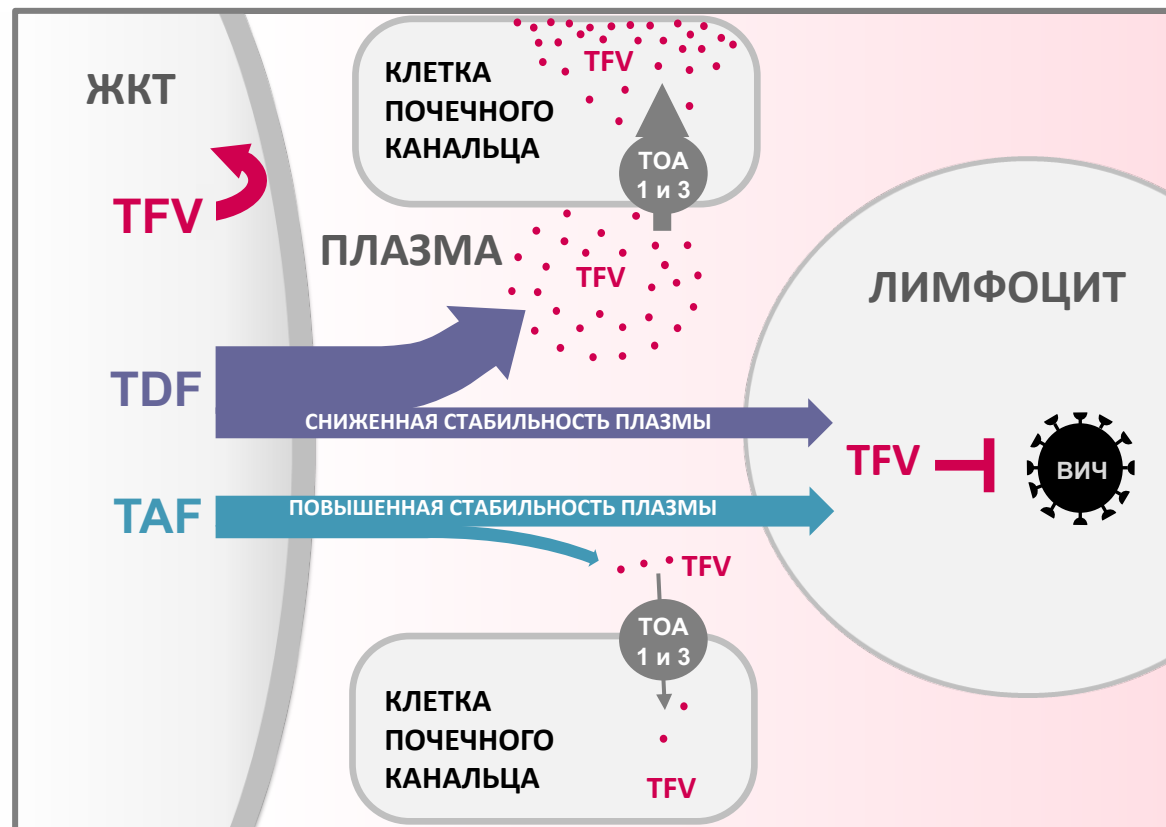
<sup>†</sup>Предустановленный комбинированный анализ эффективности. \*\*Сывороточный креатинин, протеинурия, МПК таза и позвоночника — предустановленные конечные точки безопасности для 48 недели.

Исследование 104 (Северная Америка, ЕС, Азия) и исследование 111 (Северная Америка, ЕС, Латинская Америка)

E/C/F/TAF: элвитеgravир 150 мг / кобицистат 150 мг / эмтрицитабин 200 мг / тенофовира алафенамид 10 мг  
E/C/F/TDF: элвитеgravир 150 мг / кобицистат 150 мг / эмтрицитабин 200 мг / тенофовир DF 300 мг



# Тенофовира дизопроксил фумарат и тенофовира алафенамид



**TAF приводит к снижению уровня TFV в плазме на 91 % по сравнению с TDF**

1 — Sax P et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2014;67 :52-58;  
2 — Arribas J et al. CROI 2017. Seattle, WA. #453  
3 — Sax P et al. Lancet 2015;383:2606-15  
4- EMA Truvada SmPC (accessed February 2018)

TOA, транспортер органических анионов;  
TAF, тенофовира алафенамид; TDF, тенофовира  
дизопроксил фумарат; TFV, тенофовир.

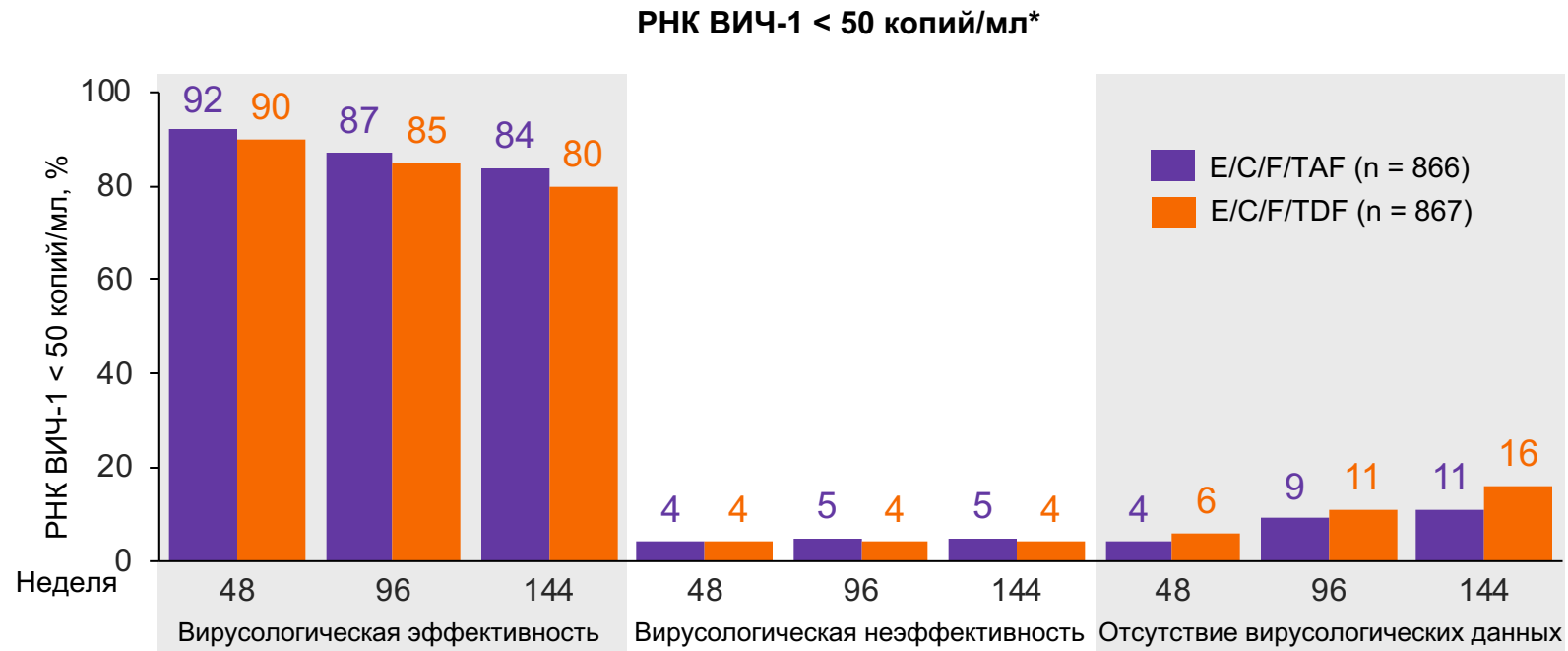
Исследования 104 и 111: Взрослые пациенты, ранее не получавшие АРТ: комбинированный анализ данных за период до 144 недели

## Исходные демографические характеристики и показатели функции почек

	E/C/F/TAF n = 866	E/C/F/TDF n = 867
Медиана возраста, в годах (Q1, Q3)	33 (26, 42)	35 (28, 44)
Женщины, n (%)	133 (15)	127 (15)
Раса и этническая принадлежность, n (%)		
Европеоидная раса	485 (56)	498 (57)
Чернокожие или лица африканского происхождения	223 (26)	213 (25)
Азиаты	91 (11)	89 (10)
Испанцы или латиноамериканцы	167 (19)	167 (19)
Медиана РНК ВИЧ-1 log <sub>10</sub> копий/мл (Q1, Q3)	4,6 (4,1, 5,0)	4,6 (4,1, 5,0)
Медиана количества CD4, клеток/мкл (CO)	426 (216)	429 (220)
Статус ВИЧ, n (%)		
Асимптоматическое	779 (90)	800 (93)
СПИД	31 (4)	29 (3)
Медиана рСКФ по формуле СКД-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (Q1, Q3)	106,5 (94,8, 118,0)	104,8 (93,2, 115,4)
Степень протеинурии по результатам анализа мочи, n (%)		
0	778 (90)	780 (90)
1	80 (9)	67 (8)
Сахарный диабет, n (%)	25 (3)	40 (5)
Гипертензия, n (%)	119 (14)	147 (17)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	10 (1)	14 (2)
Гиперлипидемия, n (%)	91 (11)	104 (12)

Q, квартиль; CO, стандартное отклонение.

## Вирусологические результаты на 48, 96 и 144 неделе<sup>1,2</sup>



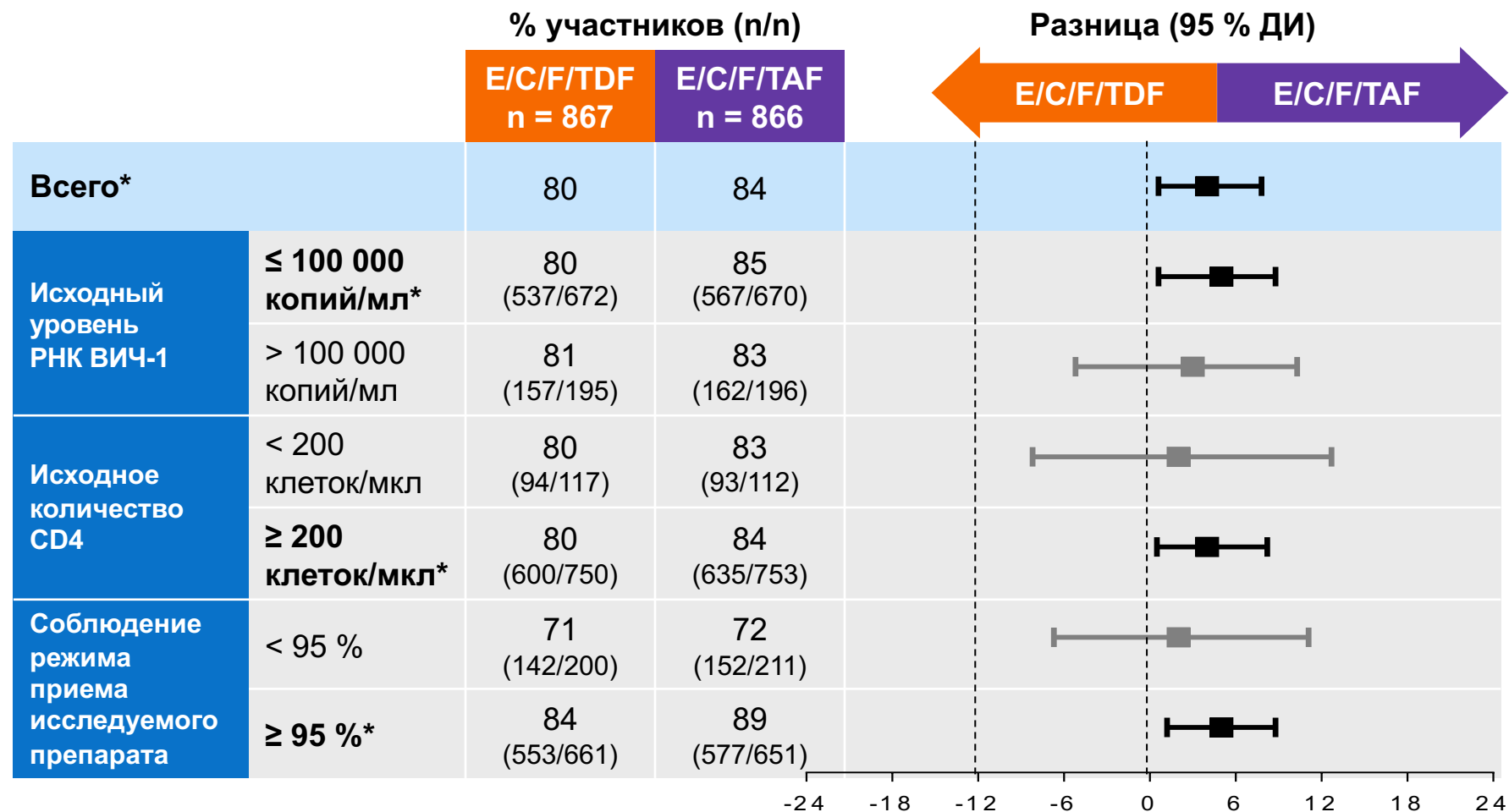
- На 48 и 96 неделе эффективность E/C/F/TAF была ниже по сравнению с E/C/F/TDF
- На 144 неделе эффективность E/C/F/TAF превышала E/C/F/TDF по следующим показателям:
  - < 50 копий/мл: 4,2 % (95 % ДИ 0,6 %, 7,8 %; p = 0,02)
  - < 20 копий/мл: 5,4 % (95 % ДИ 1,5 %, 9,2 %; p = 0,01)

\*На основании одномоментного анализа FDA (предел не меньшей эффективности TAF по сравнению с TDF — 12 %). ДИ, доверительный интервал.

1. Wohl D, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2016;72(1):58-64; 2. Sax P, et al. Lancet 2015;385:2606–15.

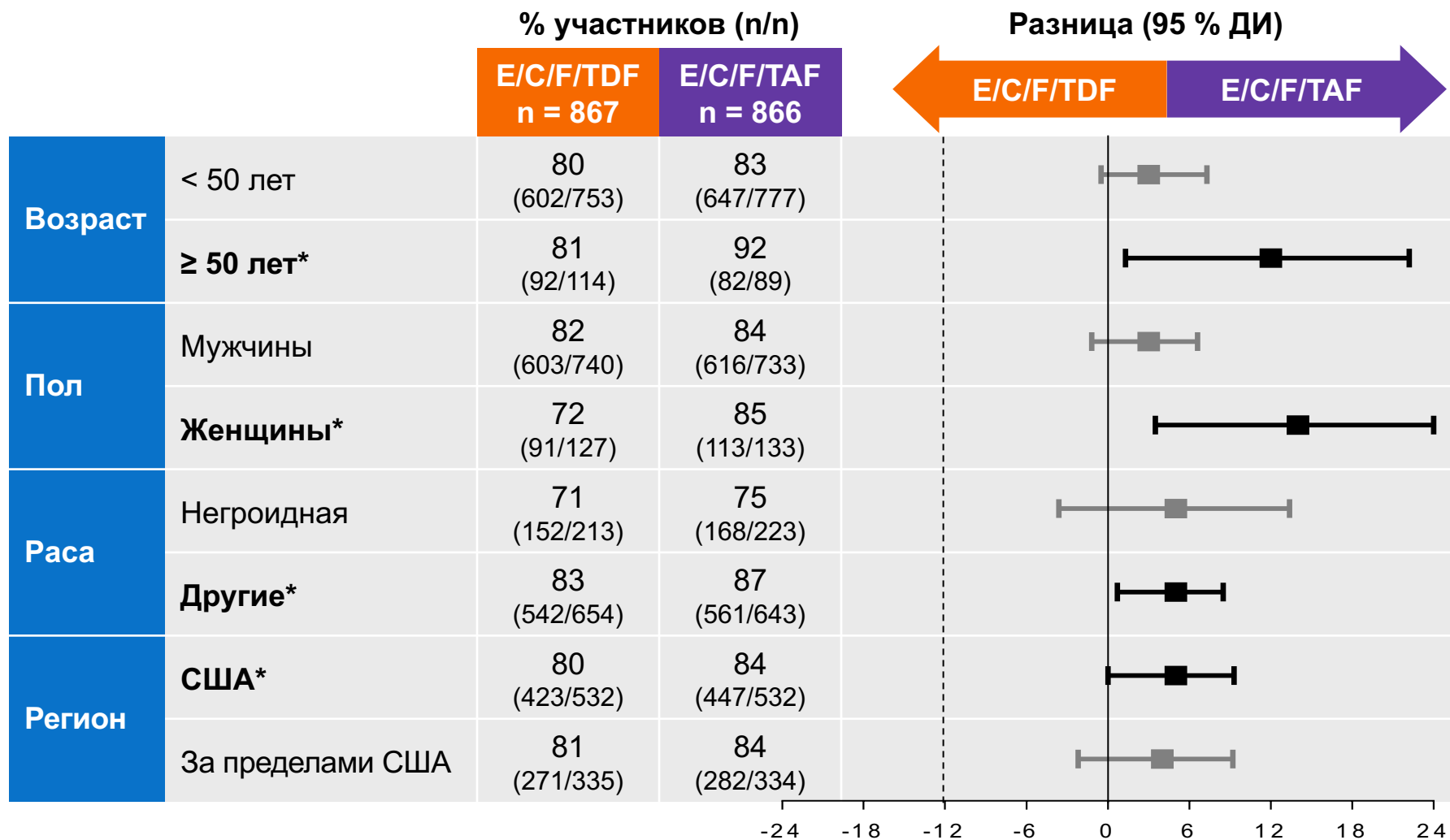
3. Arribas J, et al. CROI 2017. Seattle, WA. Poster #453

## Разница вирусологических результатов двух схем лечения на 144 неделе в предустановленных подгруппах пациентов



\* Статистически значимый.

## Разница вирусологических результатов двух схем лечения на 144 неделе в предустановленных подгруппах пациентов



\* Статистически значимый.

## Резистентность

Участники, % (n)	ВНЭ с резистентностью	Резистентность к ИИ и НИОТ	Резистентность только к НИОТ	Резистентность только к ИИ
<b>E/C/F/TAF</b>	1,4 (12)	8	4	0
<b>E/C/F/TDF</b>	1,4 (12)	7	4	1

- Случаи впервые выявленной генотипической резистентности на 96 и 144 неделе
  - 2 участника, получавшие E/C/F/TAF
  - 4 участника, получавшие E/C/F/TDF

## Обобщенные данные по безопасности 144 недели\*

Участники, n (%)		E/C/F/TAF n = 866	E/C/F/TDF n = 867	P-величина <sup>†</sup>
Любые НЯ		817 (94,3)	833 (96,1)	—
НЯ 3 или 4 степени		140 (16,2)	137 (15,8)	—
Серьезные НЯ		121 (14,0)	124 (14,3)	—
Смерть		4 (0,5) <sup>††</sup>	5 (0,6) <sup>‡</sup>	—
Прекращение терапии в связи с НЯ	48 неделя	8 (0,9)	13 (1,5)	0,38
	96 неделя	10 (1,2)	20 (2,3)	0,10
	144 неделя	11 (1,3)	29 (3,3)	0,01

\* Выборка для анализа безопасности включала всех участников, получивших  $\geq 1$  дозу

<sup>†</sup> Расчет выполнен с помощью точного критерия Фишера для сравнения групп лечения

<sup>††</sup> Инсульт (n = 2), алкогольная интоксикация (n = 1), суицид (n = 1)

<sup>‡</sup> Алкогольная и наркотическая интоксикация (n = 1), инфаркт миокарда (n = 2), остановка сердца (n = 1), неустановленная причина (n = 1)

**На 144 неделе у пациентов группы E/C/F/TAF зафиксировано существенно меньше НЯ, потребовавших прекращения терапии, по сравнению с пациентами группы E/C/F/TDF**

## Распространенные нежелательные явления любой степени тяжести на 144 неделе

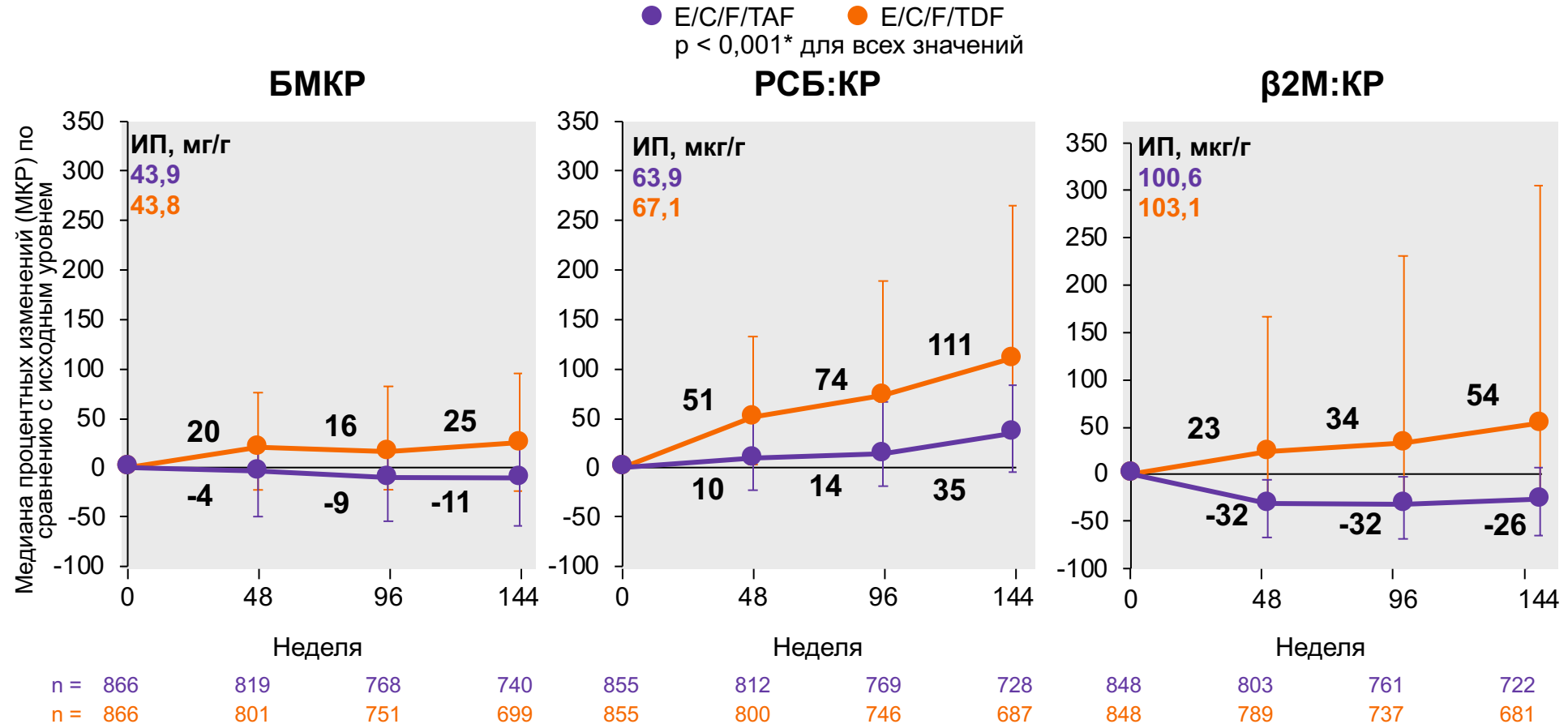
НЯ у $\geq 10$ % участников, n (%)	E/C/F/TAF n = 866	E/C/F/TDF n = 867
Диарея	203 (23,4)	212 (24,5)
Инфекции верхних дыхательных путей	176 (20,3)	170 (19,6)
Головная боль	166 (19,2)	135 (15,6)
Тошнота	150 (17,3)	167 (19,3)
Назофарингит	125 (14,4)	123 (14,2)
Кашель	117 (13,5)	102 (11,8)
Утомляемость	101 (11,7)	97 (11,2)
Артралгия	104 (12,0)	82 (9,5)
Боли в спине	104 (12,0)	104 (12,0)
Бессонница	94 (10,9)	68 (7,8)
Сифилис	86 (9,9)	97 (11,2)
Остеопения	69 (8,0)	87 (10,0)

- Большинство НЯ возникли в течение 4 недель после начала лечения



Исследования 104 и 111: Взрослые пациенты, ранее не получавшие АРТ:  
комбинированный анализ данных за период до 144 недели

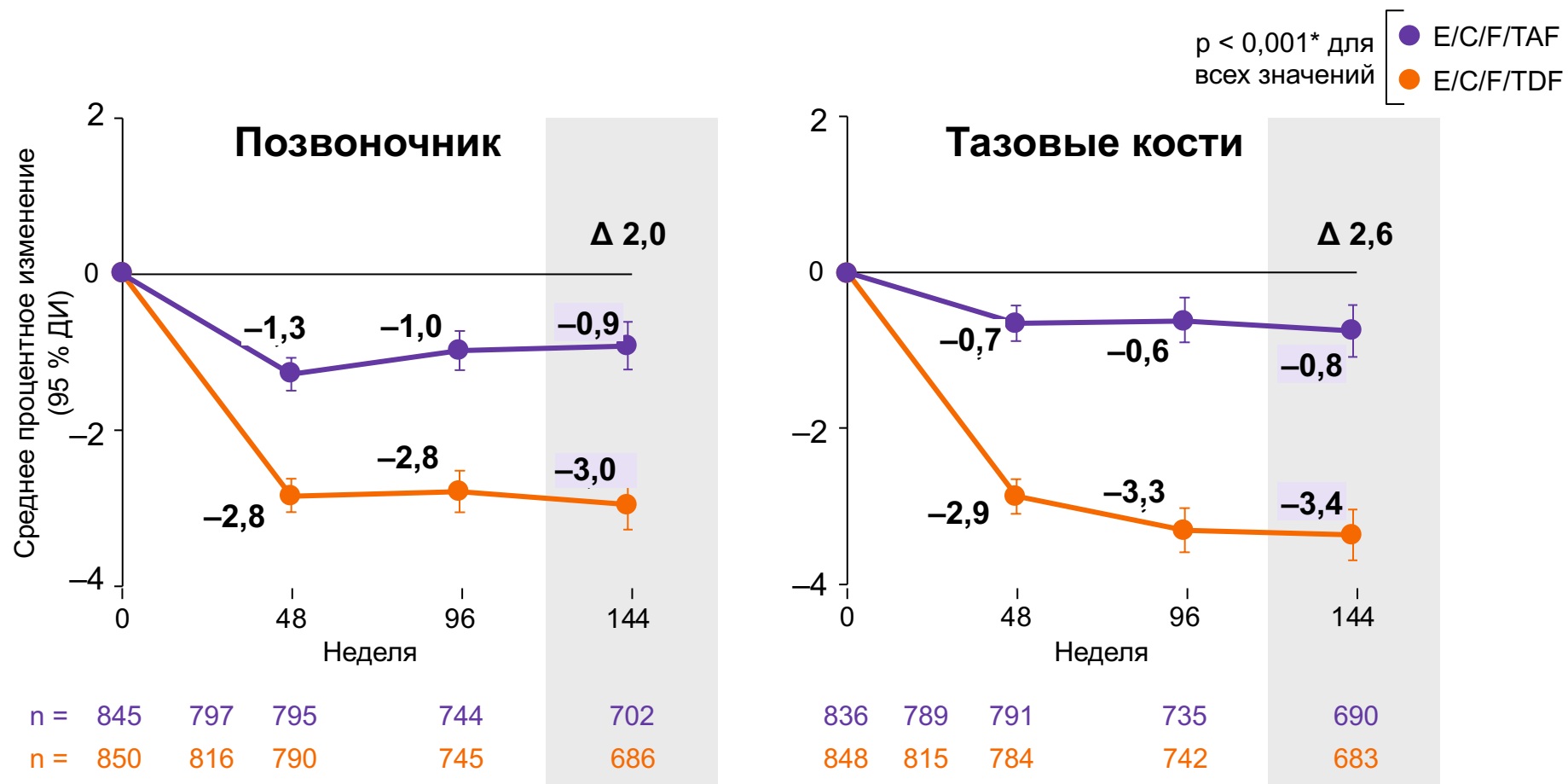
Показатели функции почек по 144 неделю включительно



- На 144 неделе у пациентов, получавших E/C/F/TAF, медиана уменьшения рСКФ<sub>КГ</sub> была значительно ниже по сравнению с пациентами, получавшими E/C/F/TDF (-1,6 и -7,7 мл/мин; p < 0,001)

\* P-величины рассчитаны с помощью двухстороннего критерия суммы рангов Уилкоксона для сравнения групп лечения  
ИП, исходный показатель; β2M, β2-микроглобулин; МКР, межквартильный размах; РСБ, ретинолсвязывающий белок; БМКР, соотношение белок в моче:креатинин.

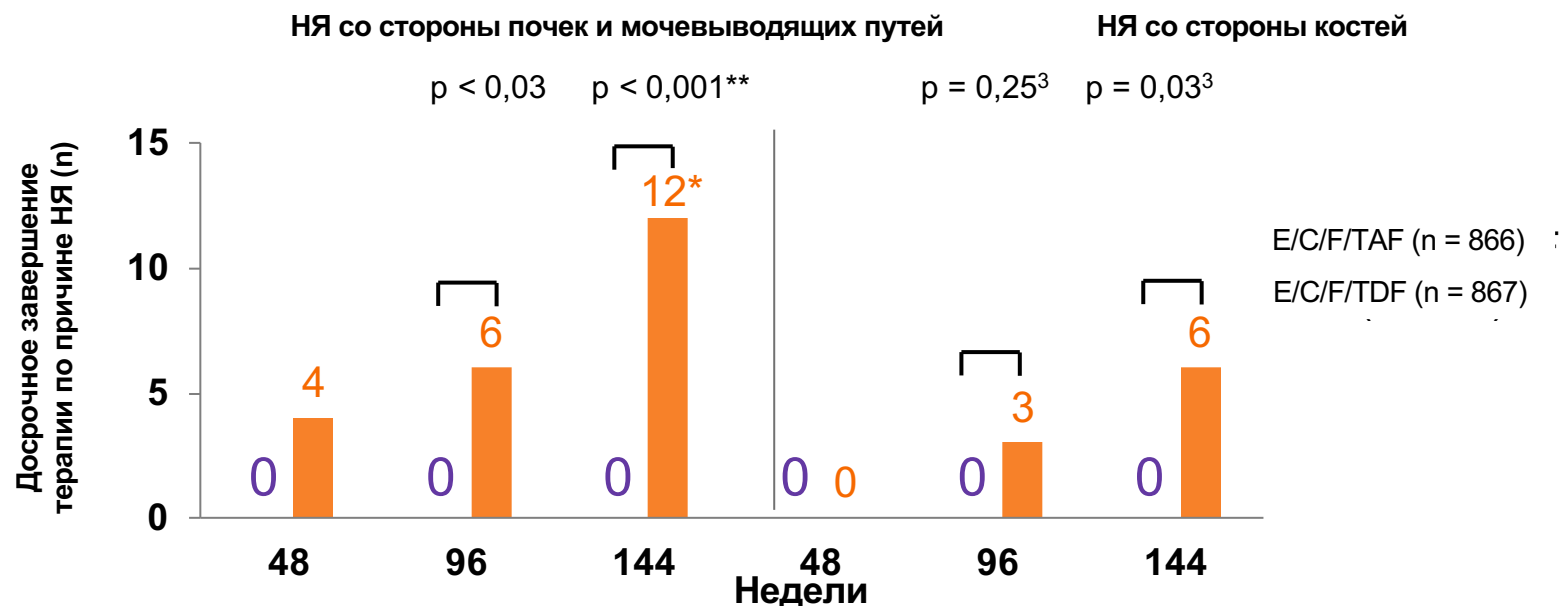
## Результаты: Изменение МПК таза и позвоночника по 144 неделю включительно



**На 144 неделе потеря МПК таза и позвоночника была значительно больше в группе TDF**

\* P-величина основана на анализе модели дисперсии, где лечение выступало в качестве фиксированного эффекта.

## ЯВЛЕНИЯ СО СТОРОНЫ ПОЧЕК И КОСТЕЙ, ПОТРЕБОВАВШИЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ ТЕРАПИИ, КОТОРЫЕ ВОЗНИКЛИ ПО 144 НЕДЕЛЮ ВКЛЮЧИТЕЛЬНО<sup>1,2</sup>



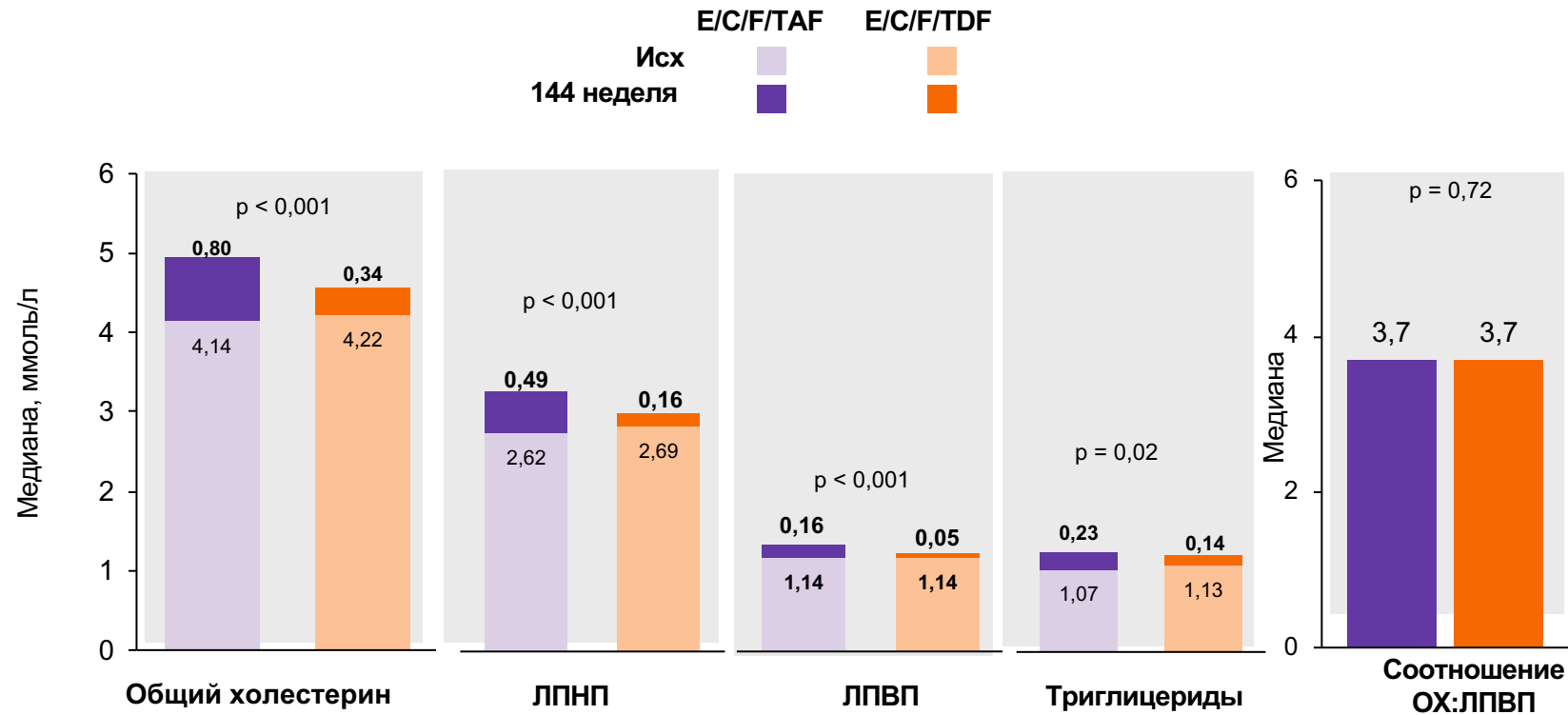
- По 144 неделю включительно в группе E/C/F/TAF:
  - Отсутствовали случаи досрочного прекращения терапии вследствие почечных НЯ (0 и 11 случаев;  $p < 0,001$ )
  - Отсутствовали случаи ренальной тубулопатии (включая синдром Фанкони); в группе E/C/F/TDF зафиксировано 4 таких случая (в том числе 1 случай синдрома Фанкони)
  - Отсутствовали случаи досрочного прекращения терапии вследствие НЯ со стороны костей (0 и 6 случаев;  $p = 0,03$ )

\* Частота прекращения терапии 1,4 % (12/867) по причине НЯ со стороны почек и мочевыводящих путей соответствует показателям, полученным в исследованиях TDF

\*\* Случаи досрочного прекращения терапии по причине НЯ со стороны почек и мочевыводящих путей включают 1 случай спазма мочевого пузыря

Исследования 104 и 111: Взрослые пациенты, ранее не получавшие АРТ: комбинированный анализ данных за период до 144 недели

Уровень липидов натошак по 144 неделю включительно\*



- У участников группы E/C/F/TAF наблюдалось более значительное увеличение показателей ОХ, ЛПНП и ЛПВП по сравнению с участниками группы E/C/F/TDF
- Разница в частоте начала липид-модифицирующей терапии отсутствовала: E/C/F/TAF (5,5 %) по сравнению с E/C/F/TDF (5,8 %)
- Отсутствие разницы в соотношениях ОХ:ЛПВП

\* P-величины 144 недели рассчитаны с помощью двухстороннего критерия суммы рангов Уилкоксона для сравнения групп лечения. ЛПВП, липопротеины высокой плотности; ЛПНП, липопротеины низкой плотности; ОХ, общий холестерин.

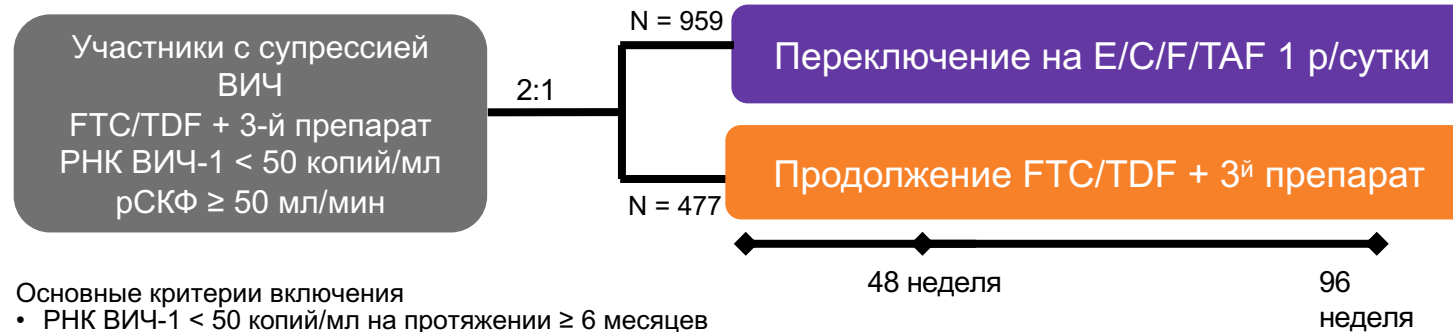
## Выводы

- На 144 неделе эффективность терапии E/C/F/TAF превышала E/C/F/TDF по показателю вирусологической эффективности
- Не зафиксировано случаев прекращения терапии вследствие нежелательных явлений со стороны почек или костей
  - меньшее влияние на почечные биомаркеры по сравнению с E/C/F/TDF
  - меньшее влияние на минеральную плотность костей по сравнению с E/C/F/TDF
- Полученные данные долгосрочного лечения обосновывают применение E/C/F/TAF как надежной и хорошо переносимой терапии для первичного лечения ВИЧ-1

# Исследование 109: Взрослые пациенты с супрессией вируса, которые были переведены на терапию E/C/F/TAF со схемы, основанной на TDF

## Дизайн исследования

Многоцентровое, рандомизированное, открытое исследование фазы 3 с активным контролем длительностью 96 недель



Основные критерии включения

- РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл на протяжении ≥ 6 месяцев
- Отсутствие ВИЧ или ВГС-инфекции

Схемы лечения, содержащие TDF

- EFV/FTC/TDF (26 %, N = 376), E/C/F/TDF (32 %, n = 459), RTV или терапия ATV+FTC/TDF, бустированная COBI (42 %, n = 601)

Первичная конечная точка<sup>1</sup>

Не меньшая эффективность (предел — 12 %) E/C/F/TAF по сравнению с продолжением исходного режима лечения на основании одномоментного анализа FDA (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл на 48 неделе)

Субанализ

Группа пациентов, переведенных на EFV/FTC/TDF<sup>2</sup>, группа пациентов, переведенных на E/C/F/TDF<sup>3</sup>, группа пациентов, переведенных на бустированную терапию ATV+FTC/TDF<sup>4</sup> на 48 неделе

E/C/F/TAF: элвитеgravир 150 мг / кобицистат 150 мг / эмтрицитабин 200 мг / тенофовира алафенамид 10 мг в форме одной таблетки  
E/C/F/TDF: элвитеgravир 150 мг / кобицистат 150 мг / эмтрицитабин 200 мг / тенофовир DF 300 мг в форме одной таблетки  
ATR = Атрипла = эфавиренз 600 мг / эмтрицитабин 200 мг / тенофовир DF 300 мг в форме одной таблетки  
ATV = атазанавир, COBI = кобицистат, RTV = ритонавир

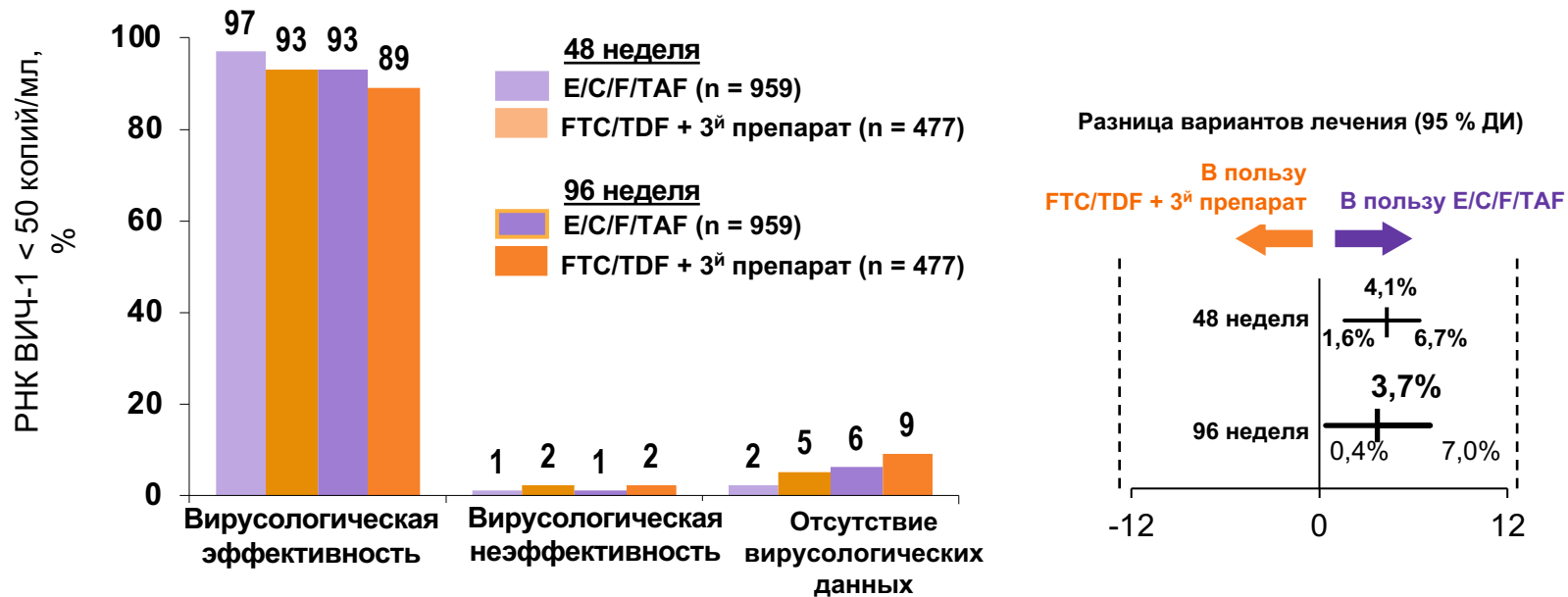
1. Mills A, et al. Lancet Infect Dis 2016; 16(1):43-52  
2. Shambraw D, et al. ICAAC 2015, San Diego, CA. Oral  
3. Thompson M, et al. ID Week 2015, San Diego, CA. Oral #725  
4. Rijnders B, et al. EACS 2015, Barcelona, Spain. Oral # PS10/3

## Исходные показатели

	E/C/F/TAF n = 959	FTC/TDF + 3 <sup>й</sup> препарат n = 477
Медиана возраста, лет	41	40
Женщины, %	11	11
Раса, %		
Европеоидная раса	68	66
Чернокожие или лица африканского происхождения	18	21
Испанцы или латиноамериканцы	26	17
Медиана количества CD4, клеток/мм <sup>3</sup>	675	662
CD4 < 200 клеток/мм <sup>3</sup> , %	0,5	0,8
Медиана расчетной СКФ <sub>КГ</sub> , мл/мин	106	108
Протеинурия по данным тест-полоски, %		
Класс 1	8,5	9,2
Класс 2	0,4	0,6
Исходная схема лечения, n		
EFV/FTC/TDF	251	125
ATV + (RTV или COBI) + FTC/TDF	402	199
E/C/F/TDF	306	153

Исследование 109: Взрослые пациенты с супрессией вируса, которые были переведены на терапию E/C/F/TAF со схемы, основанной на TDF

## Вирусологические исходы (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл) на 96 неделе



**По 96 неделю включительно переключение на терапию E/C/F/TAF было статистически эффективнее продолжения терапии FTC/TDF + 3<sup>й</sup> препарат**



## Нежелательные явления, потребовавшие прекращения терапии по 96 неделю включительно

	E/C/F/TAF n = 959	FTC/TDF + 3-й препарат n = 477
Пациенты, %	0,9*	2,5
События со стороны почек	<ul style="list-style-type: none"> <li>Острое повреждение почек*</li> <li>Тубулоинтерстициальный нефрит†</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Хроническая болезнь почек</li> <li>Приобретенный синдром Фанкони, желтуха</li> <li>Почечная колика</li> <li>Повышение уровня креатинина в крови (n = 2)</li> </ul>
Все другие явления	<ul style="list-style-type: none"> <li>Депрессия</li> <li>Апатия, амнезия, нарушения речи</li> <li>Тошнота, рвота, головная боль</li> <li>Паническая атака</li> <li>Синдром Рейтера</li> <li>Попытка суицида</li> <li>Периферические отеки, нарушение внимания</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Необычные сновидения</li> <li>Депрессия, бессонница, раздражительность</li> <li>Депрессия, бессонница, ночные кошмары</li> <li>Нарушения памяти</li> <li>Повышение уровня билирубина в крови</li> <li>Желтуха (n = 2)</li> </ul>

\* В целом, НЯ, потребовавшие прекращения терапии, зафиксированы у 0,9 % пациентов группы E/C/F/TAF и 2,5 % пациентов, которые продолжали принимать FTC/TDF + 3-й препарат. Для случаев почечных НЯ, которые привели к прекращению терапии (2/959 [0,2%] и 5/477 [1,0%]), значение P составляет 0,0442 (расчет выполнен с помощью точного критерия Фишера).

\*\* После противораковой химиотерапии пациент госпитализирован с нейтропенией, сепсисом и полиорганной недостаточностью.

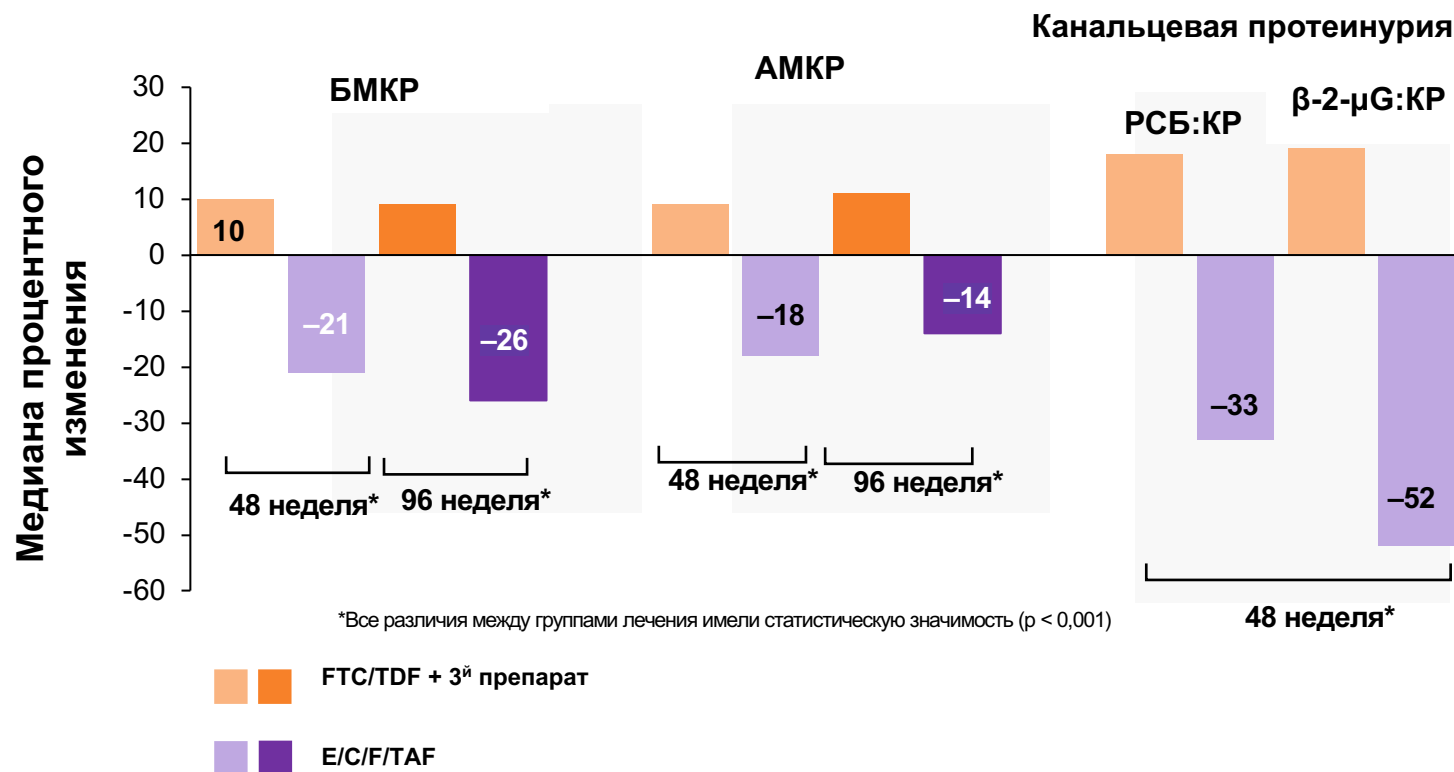
†Рецидив гематурии на фоне лечения. После завершения терапии диагностирована лимфома Ходжкина.

**Наблюдалась хорошая переносимость терапии E/C/F/TAF: всего 1 % пациентов досрочно прекратили лечение**

**С 48 по 96 неделю не зафиксировано новых случаев досрочного прекращения лечения**

Исследование 109: Взрослые пациенты с супрессией вируса, которые были переведены на терапию E/C/F/TAF со схемы, основанной на TDF

Изменения количественных показателей протеинурии по 48 и 96 недели включительно

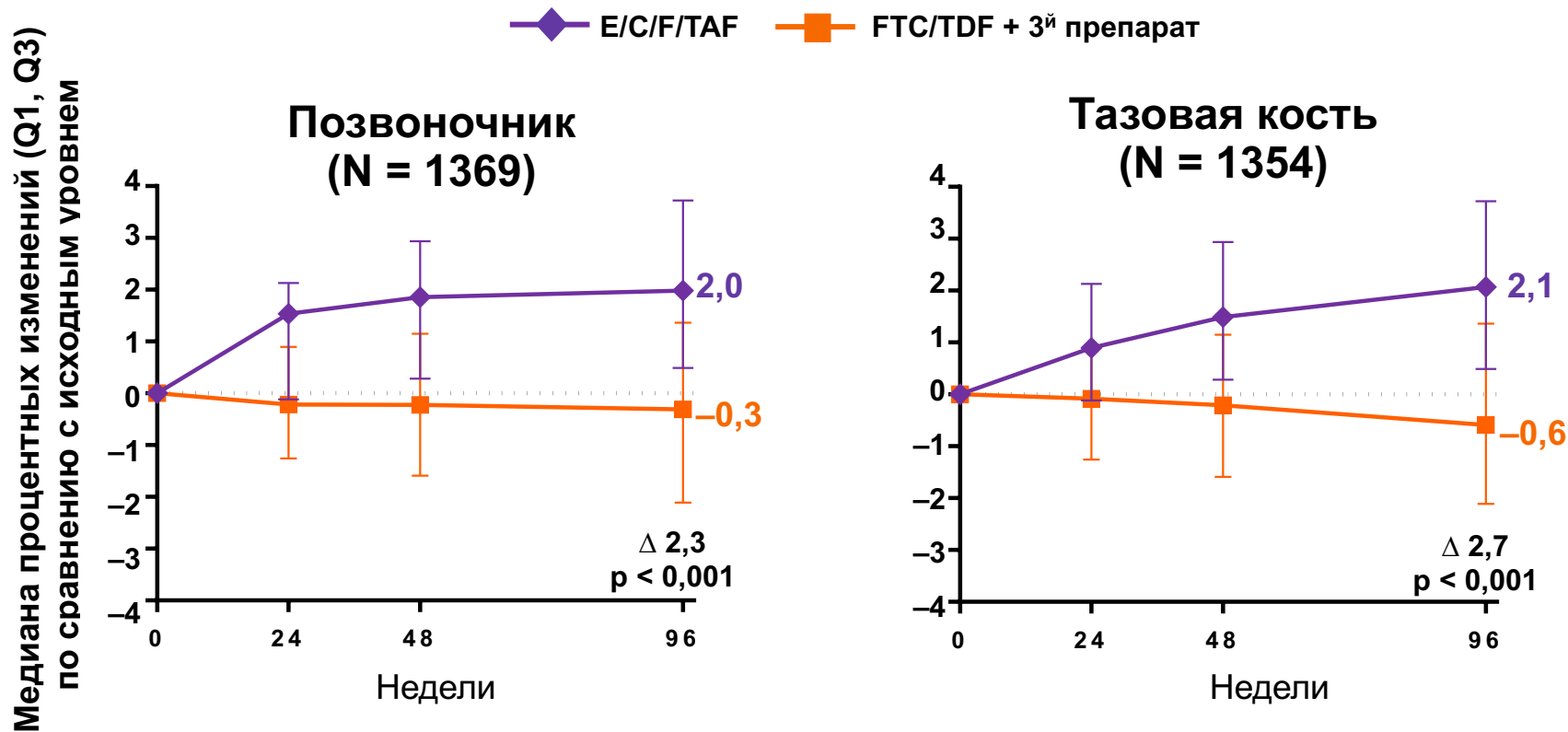


Переключение на E/C/F/TAF со схем лечения, включающих FTC/TDF + 3<sup>й</sup> препарат, приводил к существенному уменьшению протеинурии и альбуминурии на 96 неделе

\*Показатели РСБ:КР и  $\beta$ -2  $\mu$ G:КР на 96 неделе не измеряли

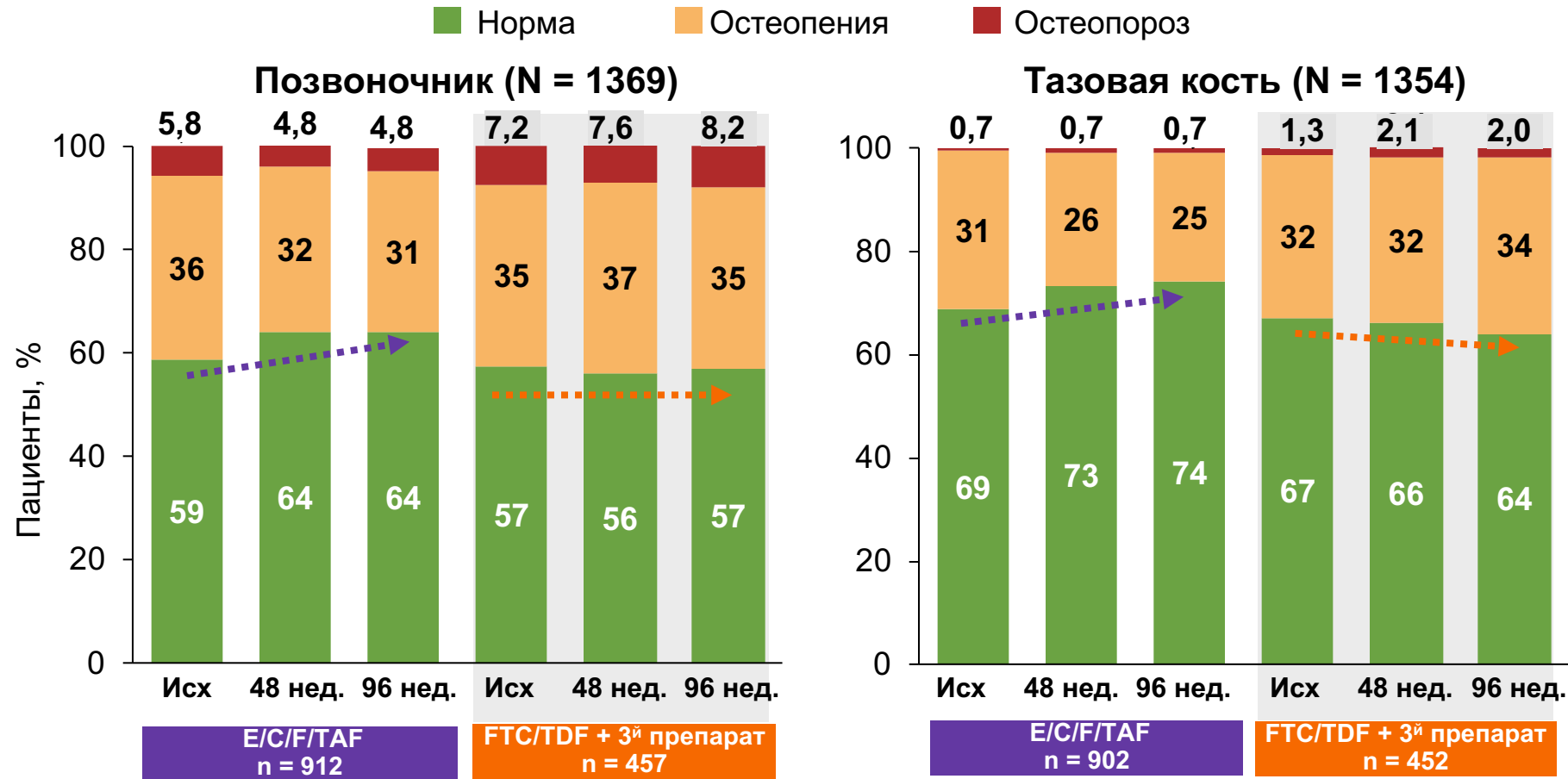
БМКР = соотношение белок в моче:креатинин; АМКР, соотношение альбумин в моче:креатинин; РСБ:КР = соотношение ретинолсвязывающий белок:креатинин;  $\beta$ -2- $\mu$ G = соотношение КР:  $\beta$ -2-микроглобулин:креатинин

## Изменения МПК таза и позвоночника в промежутке по 96 неделю включительно



**Переключение на E/C/F/TAF со схем лечения, включающих FTC/TDF + 3<sup>й</sup> препарат, приводил к прогрессивному увеличению МПК таза и позвоночника в течение 96 недель**

**Изменение диагнозов «остеопения» или «остеопороз»\* в промежутке по 96 неделю включительно**



**Группа пациентов, переведенных на терапию E/C/F/TAF, включала статистически больше участников (в процентном отношении) с нормальным уровнем МПК (p < 0,001)**

1. DeJesus E, et al. ASM 2016. Boston MA. #087LB  
 2. Mills A, et al. IAS 2015, Vancouver, Canada. Oral # TUAB0102

\* Определения остеопении и остеопороза согласно T-показателю

# Исследование 109: Взрослые пациенты с супрессией вируса, которые были переведены на терапию E/C/F/TAF со схемы, основанной на TDF

## Выводы

- Исследование 109— это крупнейшее рандомизированное исследование переключения с одной терапии на другую, проведенное среди взрослых участников с ВИЧ-супрессией
- На 96 неделе у пациентов с подавленным ВИЧ, которые перешли на терапию E/C/F/TAF, уровень вирусной супрессии был значительно выше по сравнению с пациентами, продолжавшими лечение на основе TDF
- По 96 неделю включительно наблюдалась хорошая переносимость терапии E/C/F/TAF: < 1 % участников досрочно прекратили лечение
- У пациентов, переведенных на терапию E/C/F/TAF, наблюдалось значительное уменьшение протеинурии и канальцевой протеинурии. У пациентов, продолжавших лечение на основе TDF, зафиксировано увеличение данных маркеров функции почек
- Случаев проксимальной тубулопатии или синдрома Фанкони не зафиксировано, в том числе у пациентов с высоким риском ХБП
- На 96 неделе наблюдалось значительное увеличение МПК таза и позвоночника, а также рост количества участников с нормальными показателями МПК