Ингибиторы Интегразы
Глазами сообщества

Резюме онлайн-конференции

Life4me+

ITPCru
Международная коалиция по готовности к лечению
Восточная Европа и Центральная Азия

Содержание

- **Ингибиторы интегразы** 3
  - Беременность 4
  - Дети и подростки 6
  - Набор массы тела 7
  - Резистентность 10
  - Ингибиторы интегразы и нервная система 12
  - Режим приема АРВТ 4/7 14
  - Ингибиторы интегразы пролонгированного действия 15
  - Перспективы использования инъекционной АРВТ в регионе ВЕЦА 16
  - Вопросы и ответы 18
- **Рекомендации** 24
  - Европейское общество по СПИДу (EACS) 24
  - Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 27
  - Ингибиторы интегразы в странах Восточной Европы и Центральной Азии: Россия, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Грузия, Узбекистан и Таджикистан. 29
  - Вопросы и ответы 31
- **Расширение доступа к лечению ингибиторами интегразы** 35
  - Доступность ингибиторов интегразы для пациентов 35
  - Ценовые, патентные и лицензионные аспекты доступа к ингибиторам интегразы 37
  - Вопросы и ответы 40
- **Дискуссия** 45
  - Как расширить доступ к ингибиторам интегразы? 45
  - Насколько сами пациенты хотят лечиться ингибиторами интегразы? 46
- **Список терминов и сокращений, используемых в публикации** 47
- **Приложения** 48

«Ингибиторы интегразы глазами сообщества» — это онлайн-мероприятие, которое прошло с участием людей, живущих с ВИЧ, и практикующих клиницистов. В ходе двух встреч 18 и 25 мая были представлены ключевые доклады, посвященные ингибиторам интегразы, темам набора веса, беременности и резистентности. А также проведен подробный обзор рекомендаций Европейского клинического общества по СПИДу и Всемирной организации здравоохранения по применению данного класса препаратов. Организаторами мероприятия выступили Life4me.plus и Международная коалиция по готовности к лечению ITPCru. В публикации собраны все материалы, представленные в ходе мероприятия, включая выводы и комментарии экспертов.

Ингибиторы интегразы представляют собой класс антиретровирусных препаратов, предназначенных для лечения ВИЧ. В данном классе представлено несколько препаратов, которые условно можно разделить на два поколения:

- ралтегравир (RAL) и элвитегравир (EVG) - относятся к первому поколению;
- долутегравир (DTG), биктегравир (BIC) и каботегравир (CAB) - ко второму.

Наиболее перспективными из них являются препараты второго поколения из-за эффективности, лучшей переносимости и высокого барьера к развитию резистентности. При этом наиболее предпочтительным препаратом в группе, с точки зрения клинической значимости, считается долутегравир в силу его сравнительно невысокой стоимости, эффективности и изученности. Таким образом, основные выводы, озвученные в ходе конференции, основываются преимущественно на исследованиях долутегравира в сравнении с другими режимами АРВ-терапии.

[1] Полную программу мероприятия смотрите в Приложении.

Беременность

Основные рекомендации по лечению беременных женщин и женщин фертильного возраста долутегравиром основываются на трех крупных исследованиях[2]:

1. Tsepamo из Ботсваны.
2. IMPAACT 2010.
3. DolPHIN-2.

Первым в хронологическом порядке следует Tsepamo, которое также известно как исследование из Ботсваны. Оно запомнилось прежде всего тем, что показало значимый риск развития так называемого дефекта нервной трубки плода у беременных женщин. Предварительные данные, представленные на Международной конференции по ВИЧ (AIDS2018) в Нидерландах, спровоцировали волну дискуссий в научном мире. Позднее, при подробном анализе всех участниц исследования, разница оказалась несущественной: 3 случая (при лечении долутегравиром) против 1 случая на 1000 родов (при обычной терапии). Важно отметить, что в ходе исследования Tsepamo женщины принимали долутегравир в период зачатия. И хотя разница оказалась незначительной, сам факт ее наличия до сих пор вызывает опасения у ученых и экспертов. Поэтому по применению долутегравира среди беременных женщин, живущих с ВИЧ, и женщин фертильного возраста в разных странах используются разные рекомендации.

Следующим было представлено исследование IMPAACT 2010, которое завершилось в 2020 году. В нём оценивалась безопасность и эффективность схем АРВТ, содержащих долутегравир и эфавиренз, среди беременных женщин, живущих с ВИЧ, и новорожденных. В этом исследовании женщины начинали прием терапии с долутегравиром на 2 и 3 триместрах беременности. Результаты показали, что схемы на основе долутегравира были не менее эффективными, а в некоторых случаях даже превосходили режимы на основе эфавиренза.

[2] Ссылки на исследования указаны в Приложении 2.

И наконец, самое недавнее исследование, финальные выводы которого были представлены на Конференции по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям (CROI2021), DolPHIN-2. В нем также сопоставлялась эффективность схем с долутегравиром и эфавирензем при лечении беременных женщин, но с той разницей, что участницы начинали прием АРВ-терапии на поздних сроках беременности (в третьем триместре). Его результаты подтвердили выводы предыдущих исследований, показав, что схемы на основе долутегравира были не менее эффективными. А в части подавления вирусной нагрузки и контроля над вирусом даже в несколько раз превосходили эфавиренз.

Резюме:

Схемы с долутегравиром не уступают, а по ряду критериев даже превосходят режимы на основе эфавиренза при лечении беременных женщин, живущих с ВИЧ. Также долутегравир оказался достаточно безопасным как для жизни и здоровья матери, так и для здоровья младенцев при назначении со 2 и 3 триместров беременности.

Что касается клинических рекомендаций, в частности, Европейское общество по СПИДу и Всемирная организация здравоохранения НЕ рекомендуют использовать долутегравир женщинам, планирующим беременность, непосредственно при зачатии и в течение первых 8 недель беременности.

И напротив - рекомендуется использовать долутегравир и ралтегравир при лечении беременных женщин на 2 и 3 триместрах ввиду высокой эффективности препаратов.

Дети и подростки

Как известно, для детей и подростков существует значительно меньше вариантов антиретровирусной терапии. Это обусловлено рядом факторов, например, отсутствием выпуска форм «детской» дозировки, недостаточным количеством исследований и т.д. Поэтому исследования схем на основе долутегравира среди детей могут значительно расширить терапевтические возможности в случае их эффективности и хорошей переносимости.

Результаты международного исследования ODYSSEY были представлены весной 2021 года. Оно проводилось среди детей с массой тела от 14 килограмм и выше, средний возраст участников составлял 12 лет. В ходе исследования сравнивалась эффективность стандартных схем первой и второй линий лечения с режимами на основе долутегравира. Результаты показали значительное превосходство долутегравира как в части подавления и контроля ВИЧ, так и в переносимости препарата среди всех участников.

Резюме:

Это еще раз подтверждает высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность препарата не только для лечения беременных женщин, но также детей и подростков. Результаты исследования долутегравира в группе детей с массой тела до 14 килограмм ученые обещали представить уже в текущем году.

[3] Данные об исследовании смотрите в Приложении 2.

Набор массы тела

Набор веса является одной из самых обсуждаемых и исследуемых тем в части лечения ингибиторами интегразы. Данный аспект был обнаружен в ходе исследования ADVANCE, в котором оценивалась эффективность лечения долутегравиром в сравнении с другими схемами, где также собирались данные по изменению массы тела. Подводя промежуточные результаты и далее в ходе последующего наблюдения, ученые отметили значительную прибавку в весе среди участников, принимавших долутегравир. Больше всего прибавили в весе те, кто принимал схему, содержащую долутегравира с тенофовир алафенамидом. У мужчин прибавка составила 5-7 кг, у женщин 8-12 кг. Также было определено, что набор веса сопровождался нарушением обмена веществ. Каждая 10-я женщина в группе с наибольшей прибавкой в весе нуждалась в лечении метаболического синдрома. Стоит отметить, что все участвующие в исследовании женщины (более 50% участников) были темнокожими.

Далее последовали крупные ретроспективные исследования для определения дополнительных факторов, влияющих на набор массы при лечении ингибиторами интегразы. Одно из них принадлежит североамериканской когорте NAACCORD. Данные по набору веса после начала приема АРВТ были собраны среди 22 тысяч человек. Результаты анализа показали, что люди набирали вес на всех сопоставляемых схемах. Однако больше всего прибавили в весе участники, принимающие долутегравир. Второе место также было за ингибитором интегразы, но первого поколения - ралтегравиром.

Другое крупное исследование было проведено международным консорциумом когорт инфекционных заболеваний RESPOND. Оно охватило почти 15 тысяч человек в Европе, Австралии и Южной Америке. В данной выборке большинство участников были мужчинами и относились к представителям белой этнической группы. Спустя два с половиной года ретроспективного наблюдения у 54% участников было зафиксировано клинически значимое увеличение индекса массы тела (на 7% и выше). Еще у 5% участников произошла прибавка ИМТ на 30% и выше, что является предвестником ожирения. Также в рамках исследования был проведен многомерный анализ факторов, увеличивающих риск набора веса. Среди них оказались: препараты долутегравир, ралтегравир и тенофовир алафенамид, сочетание долутегравира с тенофовир алафенамидом; женский пол; принадлежность к черной этнической группе и дефицит ИМТ перед началом приема АРТ.

Несколько менее крупных исследований были представлены в 2021 году. В одном - наблюдение велось среди пациентов с подавленной вирусной нагрузкой, перешедших на новую схему АРВТ с ингибиторами интегразы. Спустя 12 месяцев средняя прибавка в весе среди участников составила 1,3 кг. На первом месте с наибольшим показателем оказался ралтегравир (+1,9 кг). На последнем месте ингибитор интегразы, который появился относительно недавно и потому не часто встречается в исследованиях, биктегравир (+0,9 кг).

Другое исследование проводилось также в группе пациентов с подавленной вирусной нагрузкой. Однако в этом случае 730 участников перешли на новые схемы лечения ингибиторами интегразы, или на тенофовир алафенамид или на сочетание ингибитора с тенофовиром. За первые восемь месяцев приема новой терапии было зафиксировано 87% случаев увеличения веса, связанное с приемом сочетания ингибиторов интегразы с тенофовиром и 73% связанных только тенофовиром (TAF).

Теме набора массы посвящено множество исследований разных масштабов. В данный обзор[4] включены наиболее масштабные и свежие данные, представленные на ведущих конференциях 2020 и 2021 года.

Резюме:

Прибавка в весе при лечении ингибиторами интегразы является доказанным фактом. Что также находит отражение в клинических рекомендациях. В этой связи из препаратов класса чаще всего упоминается долутегравир. Зависит ли прибавка от самого препарата или причина кроется в комбинации нуклеозидных аналогов - остается открытым вопросом. Однако установлено, что набор веса зависит и от того, с какой схемы был совершен переход на ингибиторы интегразы. Так наибольшее увеличение веса было зафиксировано при смене ненуклеозидного препарата схемы на долутегравир. При этом, у пациентов, перешедших с ингибиторов протеазы, наблюдалось даже небольшое снижение веса.

Значительно повышают риск увеличения массы тела такие факторы: прием терапии, сочетающей долутегравир с тенофовир алафенамидом; женский пол; принадлежность к черной этнической группе и недовес.

[4] Подробно обо всех упомянутых исследованиях читайте в Приложении 2.

Установлено, что набор веса оказывает влияние на метаболический синдром и повышает риск диабета. Но связи с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний не обнаружено.

Однако, не стоит думать, что каждый человек, принимающий ингибиторы интегразы, непременно начнет набирать вес. Напротив, все зависит от особенностей организма отдельно взятого пациента. Также известно, что все классы АРВ-препаратов в той или иной мере способствуют набору веса. Но ученым пока не удалось объяснить, каким именно образом работает данный механизм. На сегодняшний день есть теория, согласно которой АРВТ воздействует на головной мозг, усиливая аппетит. Но эта теория еще не имеет под собой научных доказательств. Тем не менее, учитывая большой объем работ, проводимых в научном мире, ответ на этот вопрос можно ожидать уже в ближайшее время.

Резистентность

Как использовать ингибитор интегразы, при наличии резистентности к другим классам препаратов, входящих в состав схемы? Таким вопросом задались ученые, проводящие исследование NADIA[5] (в переводе с английского - нуклеозиды и дарунавир/долутегравир в Африке). И хотя работа еще продолжается, предварительные результаты, представленные в этом году, имеют все шансы повлиять на международные клинические рекомендации.

Для исследования были отобраны пациенты, имеющие перекрестную резистентность к препаратам класса НИОТ (нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы), которые также потерпели наудачу в лечении терапией первой линии (ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и тенофовиром).

Исследователи ставили перед собой две цели:

1. Определить, является ли режим лечения «долутегравир + 2 препарата класса НИОТ» столь же эффективным, что и «дарунавир, усиленный ритонавиром + 2 препарата класса НИОТ». И насколько возможна их взаимозаменяемость.
2. Возможно ли продолжить лечение пациента с резистентностью тем же составом препаратов НИОТ «тенофовир + ламивудин», не заменяя его на «зидовудин + ламивудин», как это указано в действующих клинических рекомендация Всемирной организации здравоохранения.

Отметим, что рекомендации ВОЗ касательно замены препаратов класса НИОТ связаны с тем, что развитие резистентности невозможно предсказать, а условия для проведения необходимых тестов доступны далеко не во всех медицинских учреждениях. В данном случае ученые также хотели определить, возможно ли в случае резистентности заменить лишь один препарат в схеме на долутегравир, оставив при этом прежние «тенофовир + ламивудин».

[5] Данные об исследовании смотрите в Приложении 2.

В исследование было набрано 464 участника, которые на тот момент уже принимали АРВТ минимум полгода, при этом имели определяемую вирусную нагрузку (более 1000 копий / мл). Больше половины из них имели устойчивость к тенофовир дизопроксил фумарату, и 92% - к ламивудину. Все участники были разделены на две группы: первая - принимающие дарунавир, вторая - долутегравир. Далее каждую группу разделили еще на две, которые в свою очередь отличались составом препаратов группы НИОТ («тенофовир + ламивудин» или «зидовудин + ламивудин»).

Спустя 48 недель результаты в сравниваемых режимах были схожими - в каждой группе примерно 90% участников достигли подавленной вирусной нагрузки (менее 400 копий / мл).

Резюме:

Результаты исследования подтвердили то, что режимы на основе долутегравира и дарунавира одинаково эффективны при лечении пациентов с резистентностью и вполне взаимозаменяемы. Большой резонанс и волну дискуссий в научном мире вызвал второй вывод - что даже при значительной перекрестной резистентности к препаратам НИОТ, пациентам возможно делать замену одного препарата в схеме на долутегравир, без рисков и необходимости проведения тестов на резистентность. Есть большая вероятность, что финальные результаты исследования приведут к изменениям действующих рекомендаций ВОЗ.

Эти выводы верны и для другого представителя класса ингибиторов интегразы - биктегравира. Он также обладает высоким барьером к резистентности, что было подтверждено результатами длительного наблюдения за лечением пациентов с переданной лекарственной устойчивостью до начала приема терапии.

Ингибиторы интегразы и нервная система

К сожалению, по данной теме не много систематизированной научной информации. В представленном обзоре[5] собраны материалы немногочисленных клинических исследований, и их выводы довольно противоречивы. Сделать однозначное заключение о том, существует ли устойчивая тенденция влияния ингибиторов интегразы на нервную систему, по ним затруднительно.

Тем не менее в клинических рекомендациях есть упоминания о возможных нейропсихиатрических побочных явлениях. Например, в рекомендациях EACS указано, что возможны расстройства сна и головные боли ко всем ингибиторам интегразы.

В 2017 году было опубликовано исследование из Германии, проведенное в двух когортах общей численностью 1950 человек, принимающих АРВТ с разными ингибиторами интегразы. В этом исследовании отслеживалось, какой из ингибиторов интегразы имеет максимальный риск развития побочных эффектов и каких? И как часто прерывалась терапия в следствие развития побочных эффектов?

На результатах этого исследования хорошо видно, что среди ингибиторов интегразы больше всего сходов с лечения в результате развития нейропсихиатрических побочных эффектов было зафиксировано именно на долутегравире (примерно 7-8%). При этом, почти в 11 раз чаще сходы происходили именно в первые месяцы начала приема терапии. Можно заключить, что нейропсихиатрические побочные эффекты, если и проявляются, то чаще всего в первые месяцы приема терапии. Если же с самого начала человек хорошо переносит долутегравир, то в дальнейшем проблем с этим не возникает. Из факторов, увеличивающих риски, определены: возраст старше 60 лет, наличие абакавира в схеме и женский пол.

В другом исследовании при сравнении схемы с долутегравиром и атазанавиром - не было обнаружено никакой разницы в частоте возникновения психических побочных эффектов, таких как тревожность, депрессия, бессонница и т.д.

[6] Обзор исследований смотрите в Приложении 3.

Еще один анализ когортных данных по долутегравиру в сравнении с другими ингибиторами интегразы также показал противоречивые данные. В каждой когорте в той или иной мере выделялся разный ингибитор интегразы, то есть не было четкой картины ни в пользу, ни против долутегравира.

Анализ с учетом данных 4 исследований показал, что чаще всего о головных болях сообщали пациенты, принимающие долутегравир, количество прерывания лечения был не высоким. Медиана прерывания составляла в среднем 5 месяцев, что подтверждает данные исследований из Германии. Где пациенты, получающие долутегравир довольно длительный период, продолжали его принимать. А те, кто прервал прием, сделали это из-за побочных эффектов в первые месяцы приема терапии с долутегравиром.

Резюме:

В заключении можно отметить, что ингибиторы интегразы могут вызывать нейропсихические побочные эффекты. Но встречаются они крайне редко, и в большинстве случаев (62%) при замене терапии все симптомы полностью исчезают. И лишь в 1/3 случаев они частично могут оставаться.

Режим приема АРВТ 4/7

В научной практике есть ряд исследований, посвященных оценке эффективности разных режимов приема АРВ-терапии по сравнению с ежедневным. В некоторых тестировались режимы терапии через день, а в некоторых так называемый режим «выходные без АРВТ», когда пациенты принимали терапию 5 дней в неделю и проводили выходные дни без АРВТ.

В частности, предлагаем подробнее остановиться на исследовании QUATUOR[7], которое было представлено в марте 2021 года. В этой работе оценивалась эффективность режима приема терапии четыре дня в неделю, за которыми следовало три дня «отдыха». В нем приняли участие 621 человек. Участники принимали разные схемы АРВТ, в том числе на основе ингибиторов интегразы. И промежуточные результаты, спустя 48 недель наблюдения, и финальные - через 96 недель - показали, что режим 4/7 не уступает по эффективности и безопасности ежедневному приему.

Такие исследования, в первую очередь, представляют научный интерес. Второй и очень важный момент - они снимают тревожность и напряжение с человека, который пропустил прием терапии один или два раза по забывчивости. Но подобные режимы не будут применяться широко прежде всего потому, что их очень сложно соблюдать. Легко запутаться и забыть принять лекарства вовремя. В результате может получиться пауза между приемами, например, не 3 дня, а 4 и более. И если так будет повторятся несколько раз подряд — это может быть чревато. Но их можно применять в отдельных случаях, когда есть сложности с доступом к терапии. Например, как это было во время пандемии коронавируса, когда многие люди застряли за границей, при этом не имея нужного запаса лекарств, и возможности их получить в стране пребывания.

[7] Данные об исследовании смотрите в Приложении 2.

Ингибиторы интегразы пролонгированного действия

Первой инъекционной антиретровирусной терапией пролонгированного действия, одобренной к применению в США, Канаде и Европе, появление которой можно в скором времени ожидать и в России, являются инъекции каботегравира с рилпивирином.

Для исследования эффективности, безопасности и переносимости инъекционной АРТ было проведено три исследования[8]:

1. FLAIR - оценивало эффективность препарата среди пациентов, ранее не получавших АРТ.
2. ATLAS - проводило оценку при переходе пациентов, имеющих подавленную вирусную нагрузку, с других схем на инъекционную АРТ.
3. ATLAS 2M - было разработано для демонстрации эффективности и безопасности режима ввода терапии каждые 8 недель по сравнению с режимом каждые 4 недели.

По итогам исследований была доказана эффективность и безопасность как самой АРВТ, так и тестируемых режимов приема 1 раз в 4 недели и 1 раз в 8 недель. Также отдельная выборка данных исследований показала, что инъекционная терапия длительного действия эффективна и для людей старше 50 лет.

Инъекционные препараты могут применяться также в качестве доконтактной профилактики ВИЧ. Для оценки инъекционного каботегравира, как средства для профилактики, было проведено два исследования: HPTN 083 - с участием мужчин, практикующих секс с мужчинами, и трансгендерных женщин; и HPTN 084 - при участии женщин, подверженных высокому риску заражения ВИЧ. В обоих случаях превосходство инъекционного препарата было настолько значимым по сравнению с пероральной ДКП, что исследования были завершены раньше запланированного срока.

[8] Данные об исследовании смотрите в Приложении 2.

Перспективы использования инъекционной АРВТ в регионе ВЕЦА

Довольно часто пациенты спрашивают, как можно попасть в исследования, по какому принципу отбираются участники и где можно найти такую информацию? Прежде всего стоит отметить, что для каждого исследования существуют свои строгие критерии включения. На практике обычно сами врачи приглашают к участию тех, кто соответствуют этим критериям и зарекомендовал себя как ответственный и приверженный пациент[9].

С клинической точки зрения у ингибиторов интегразы, в том числе инъекционной формы, есть ряд преимуществ, которые в целом повышают качество жизни человека. Например, инъекционная АРВТ уменьшает усталость от ежедневного приема таблеток, а также уменьшает стигматизацию в связи с ВИЧ. Если брать ингибиторы интегразы в схеме с ННИОТ второго поколения — это и снижение нагрузки на ЖКТ, благоприятный профиль лекарственных взаимодействий, снижение риска развития дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек и сахарного диабета. Уменьшается количество нежелательных явлений, связанных с митохондриальной токсичностью.

На самом деле, внедрение новых подходов в АРВ-терапии имеет под собой ряд предпосылок. Например, в России на сегодняшний день доступно ограниченное количество фиксированных комбинаций доз, что усложняет прием терапии пациентам. Также высокий уровень коморбидности (вирусные гепатиты) и сопутствующих заболеваний. Увеличивается доля пациентов с полипраграмазией (принимающие более 5 препаратов), которые по состоянию здоровья вынуждены дополнительно к АРВТ принимать, например статины, препараты от артериального давления и пр.

Сегодня, пациент, принимающий инъекционную АРВТ, должен быть очень приверженным и высокоорганизованным человеком. Он должен заранее четко планировать свои визиты в СПИД-центр с учетом работы и возможных поездок. Потому что забыть прийти в больницу гораздо легче, чем забыть каждый день принимать таблетки. Сейчас, когда у пациента заканчивается терапия, он сам приходит в центр.

[9] Клинические испытания инъекционной АРВТ в России в Приложении 4.

С другой стороны, возможен вариант, когда функцию мониторинга может взять на себя медицинская организация. Например, отслеживать сроки, рассылать приглашения и напоминания пациентам. Также она может взять под свой контроль пациентов с нейро-когнитивными расстройствами, которые часто еще и маломобильны. Для таких пациентов возможно организовывать выезды мобильной бригады, которая раз в период будет приезжать и делать инъекции. Инъекционная терапия может быть очень удобной и для тех, кто имеет посменную работу, кто часто ездит в командировки, для подростков, живущих с ВИЧ, для женщин после родов, ухаживающих за детьми.

Ограничения в использовании инъекционной терапии

Нет форм препаратов, чтобы пациент мог вводить инъекцию самостоятельно. Сейчас это возможно лишь при посещении медицинского учреждения. Еще очень мало данных по отдаленным нежелательным реакциям, поскольку прошло мало времени с момента начала использования данной терапии. Это касается редких явлений, которые необходимо отслеживать минимум на протяжении 5 лет. В России в основном распространен субтип A6, которому присущи мутации полиморфизма E138 A/K (для ННИОТ), L74I (для ингибиторов интегразы). Есть риск, что эти мутации могут выработать вирусологическую неэффективность к ингибиторам интегразы.

Резюме:

Использование инъекционных препаратов – новая парадигма в лечении ВИЧ-инфекции. Такая метаболически благоприятная пожизненная терапия позволит удержать пациента на лечении, а это в свою очередь – профилактика новых случаев заражения и противодействие эпидемии. Известно, что в ближайшее время инъекционные формы будут регистрироваться в России. Скорее всего, они будут иметь очень высокую стоимость. Тем не менее лечение постепенно придет к этой форме и, можно сказать, что за ней будущее.

Вопросы и ответы

А есть ли данные по эффективности долутегравира при коинфекции ВИЧ/ТБ?

- Долутегравир достаточно эффективен при лечении коинфекции ВИЧ и туберкулеза, но необходимо применение удвоенной дозы препарата, то есть 2 раза по 50 мг в день в сочетании с рифампицином. По схожей схеме можно принимать ралтегравир. Биктегравир в таких случаях не используется. (П. Хайкин)
- Использование долутегравира при коинфекции ВИЧ/ТБ было протестировано в исследованиях: RADIO (2017 год); INSPIRING (2018 год); 3HP (2018 год). (Е. Вовк)

  https://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/fig1_large.png?ua=1

В каких странах используется ингибитор протеазы атазанавир (гипер-токсичный…)?

- Атазанавир используется очень давно, и на мой взгляд, не является токсичным препаратом. Единственное неудобство - желтушность кожных покровов, которую он может вызвать из-за билирубина. (П. Хайкин)

Есть ли исследования о том, как влияет долутегравир на нервную систему и психику?

- Да, такие данные есть. Эта проблема тоже довольно часто обсуждается. Такой побочный эффект, как влияние на психику присущ практически всем ингибиторам, немного больше долутегравиру. В практике они тоже встречаются, но крайне редко. Если это происходит, мы меняем терапию. (П. Хайкин)

Спустя 2 месяца как начала принимать Тивикай стала страдать страхами, паническими атаками. И продолжаю пить, терпеть и работать с психологом. Стоит ли терпеть, пройдут ли эти состояния, или, раз уже пью 3 года, сами они не пройдут?

- Терпеть побочные эффекты в принципе не стоит. Конечно, в первую очередь это зависит от того, какие есть доступные альтернативные схемы и препараты. Если есть возможность, я бы заменил долутегравир на принципиально другой класс препаратов и посмотрел будет ли регрессия симптомов. (П. Хайкин)

Отменяли, и спустя месяц было лучше! Если менять, то на какие?

- Любая смена класса препаратов, например на ненуклеозидные - рилпивирин, или на протеазные ингибиторы. Либо поменять на ту схему, на который вы чувствовали себя лучше. Это все индивидуально и единого рецепта для всех не существует. (П. Хайкин)

Менять терапию страшно?

- В смене терапии нет ничего страшного. Особенно если она работает и вирусная нагрузка на неопределяемом уровне, ничего страшного произойти не может, ее даже можно поменять назад. (П. Хайкин)

Верно ли я понял, что есть некоторая тенденция на грани допустимой погрешности (нейропсихиатрических побочных эффектов) для всего класса ИИ, или утверждать пока мы не можем?

- Да, тенденция такая существует, но сложно проанализировать в каком препарате она проявляется больше, а в каком меньше, потому что речь идет о данных когортных исследований. В них всегда довольно сложно интерпретировать информацию. Если резюмировать, то - да, такие побочные эффекты есть, возникают они не часто. Но, если появляются, нужно менять терапию. (П. Хайкин)

Терапия (долутегравир/ламивудин) работает?

- Если схема работает и нет никаких проблем, то можно спокойно принимать. (П. Хайкин)

Есть ли какие-то данные о сочетаемости ИИ с психиатрическими препаратами?

- Таких данных в принципе быть не может из-за большого количества психиатрических препаратов. Я всегда рекомендую, если у вас есть сомнения, использовать ресурс: https://www.hiv-druginteractions.org/ (П. Хайкин)

  https://www.hiv-druginteractions.org/

Применяются ли где-то в мире официально режимы АРВТ 4/7 или через день?

- Нет, на практике такие режимы нигде не применяются. И в будущем скорее всего тоже не будут широко использоваться, так как соблюдать такой режим на протяжении длительного периода крайне тяжело. Но в экстренных случаях, как это было в период пандемии коронавируса, когда люди испытывали дефицит препаратов, мы рекомендовали им принимать оставшийся запас лекарств по одному из таких режимов. (А. Шнайдер)

А возможно ли при приеме долутегравира с ламивудином применить режим 4/7?

- Подобных исследований при приеме двухкомпонентной терапии нет. И скорее всего не будет, так как не известно, хватит ли «силы» долутегравира для контроля вируса при двухкомпонентной терапии, принимаемой не каждый день. Все исследования не ежедневных режимов АРВТ проводились с трехкомпонентными схемами. Кроме того, в будущем АРВ-терапия будет развиваться в сторону препаратов длительного действия, как например, инъекционная АРВТ или имплантат, которые нужно будет менять раз в полгода или год. (А. Шнайдер)

Есть ли данные по тому, что может служить альтернативной схемой для доконтактной профилактики ВИЧ (ДКП)?

- На сегодня существует одна утвержденная схема пероральной ДКП — это тенофовир + эмтрицитабин. Как альтернатива может быть лишь замена эмтрицитабина на ламивудин. Инъекции каботегравира в качестве ДКП только планируется подавать на регистрацию в США этим летом, это значить, что в странах ВЕЦА она появится только через несколько лет. (А. Шнайдер)

А нет ли конфликта интересов у производителей, выпускающих пролонгированные формы препаратов? Ведь выгоднее держать потребителя на ежедневной терапии. В том числе при планировании расходов на исследования.

- Да, конфликт интересов существует. Есть подсчеты того, сколько должна стоить инъекционная АРВТ, чтобы быть достаточно выгодной для общественного здравоохранения. Но пока все говорит о том, что инъекционная форма будет стоит дорого, как в случае с лечением гепатита С. И тут важно, чтобы сообщество добивалось снижения цен и делало эту терапию более доступной для пациентов. (А. Шнайдер)

Делались ли пробы до введения инъекционной АРВТ? И как проверялась гиперчувствительность у участников исследования?

- Перед введением инъекционного препарата участники в течение месяца принимали пероральную форму этой же терапии. Что и было своего рода пробой на чувствительность. Отсутствие нежелательных явлений, хорошая переносимость - свидетельствовали о том, что пациенту можно назначать инъекционные препараты. (Н.В. Сизова)

В чем проблема с недостаточной доступностью к фиксированным комбинированным дозировкам препаратов и что можно или нужно сделать?

- В первую очередь это снижение цен на препараты. Все фиксированные комбинации стоят очень дорого. Поэтому их широкое применение ограничено, хотя врачи с удовольствием готовы их применять. В настоящее время долутегравир очень выручает, несмотря на то что он еще не доступен в фиксированной комбинации доз. (Н.В. Сизова)

Как и где можно узнать про клинические испытания в регионах РФ? Потому что в СПИД-центре ничего не знают или не хотят озвучивать. Расскажите, это происходит: кто инициирует исследования - фармкомпании или сами исследователи?

- Расскажу на примере Санкт-Петербургского центра СПИД. Наше учреждение проводит подобные исследования с 1999 года. Поэтому в Минздраве наш центр числится среди тех, что могут проводить исследования, имеет свою группу исследователей и необходимую лицензию. Соответственно, фармкомпании легко на нас выходят. Вообще, фармкомпаниям выгодно проводить исследования в стране, так как потом значительно легче зарегистрировать испытуемый препарат. А пациенты в основном узнают об исследованиях от докторов. То есть, те доктора, которые участвуют в исследовании приглашают из числа своих пациентов тех, кто подходит по критериям. (Н.В. Сизова)
- Есть список центров[10], в которых проводятся клинические исследования. И мы его обязательно включим в будущую публикацию, которая выйдет на основе материалов этой конференции. (А. Шнайдер)

Ожидается ли в России возможность получения лекарств не в СПИД-центре, а в поликлиниках у семейных врачей или инфекционистов?

- В Санкт-Петербурге есть опыт работы специальных кабинетов в поликлиниках, где пациенты наблюдались и могли получать АРВ-терапию рядом с домом. Но по результатам проверки Контрольной счетной палаты, нам запретили продолжать выдачу АРВ-препаратов в поликлиниках. На сегодня некоторые кабинеты продолжают работу, пациентам выдают там рецепты, но получить лекарства они могут только в аптеке СПИД-центра. К сожалению, этот процесс очень сложно наладить из-за юридических сложностей. (Н.В. Сизова)

Возможно ли будет делать инъекционную АРВТ в таких кабинетах?

- В ближайшее время — это маловероятно. Хотя фармкомпании работают над такой формой выпуска препарата, которую человек смог бы вводить самостоятельно. (Н.В. Сизова)

[10] Список центров, участвующих в клинических исследованиях, в Приложении 5.

Почему Минздрав РФ не работает со страховыми компаниями, чтобы у людей, живущих с ВИЧ, была возможность софинансировать свое лечение, если государственные программы не устраивают по качеству или уровню?

- Тут скорее всего подразумевается система ОМС (обязательное медицинское страхование). СПИД-центр не работает с системой ОМС, поскольку такая процедура закреплена в законе. Также, по закону, в перечень заболеваний, финансируемых из федерального бюджета, наряду с ВИЧ, входят туберкулез и гепатиты. (Н.В. Сизова)

А почему пациенты, принимавшие схему DTG/ABC/3TC, не включались в исследование?

- Потому что ранее проводилось исследование FLAIR, где сравнивалась эта схема с инъекциями каботегравир/рилпивирин. Поэтому фармкомпания была заинтересована в привлечении пациентов, перешедших с других схем. (Н.В. Сизова)

Что происходит с лечением людей, которые участвуют в исследовании, когда оно заканчивается?

- Обычно фармкомпании обеспечивают участников исследуемым препаратом до момента его регистрации в стране. А после регистрации СПИД-центр может выделять средства на закупку препарата, чтобы обеспечить им эту группу пациентов. (Н.В. Сизова)

Европейское общество по СПИДу (EACS)[11]

Для начала стоит еще раз отметить, что в основе всех рекомендаций, касающихся применения антиретровирусной терапии, лежит доказательная база клинических исследований. Нет плохих или хороших препаратов, но есть свои «за» и «против», которые нужно учитывать, исходя из особенностей организма каждого человека. Поэтому рекомендации по выбору терапии будут представлены здесь с точки зрения оценки преимуществ и недостатков.

По ингибиторам интегразы было проведено множество исследований разной длительности, где препараты этого класса сравнивались с другими схемами АРВТ. И во всех исследованиях ингибиторы интегразы либо имели такую же эффективность, либо превосходили другие режимы, но ни в одном случае не было неудачи. Также в анализе влияния разных классов АРВ-препаратов на смертность у пациентов с продвинутой стадией заболевания (уровень CD4 <200 или наличие СПИД-ассоциированного заболевания) ингибиторы интегразы оказались единственным классом со значительным преимуществом в снижении смертности. И по сравнению с другими классами препаратов дольше всего пациенты оставались также на ингибиторах интегразы.

Сравнение

Для клинических рекомендаций также важно сравнение характеристик разных препаратов класса между собой. В данном случае для примера взяты - биктегравир, долутегравир и ралтегравир.

Преимуществами биктегравира является то, что препарат доступен в комбинации с другими агентами в форме одной таблетки; имеет мало лекарственных и пищевых взаимодействий; обладает высоким барьером к резистентности. Из недостатков — это небольшой объем данных по клиническим исследованиям, в том числе касательно безопасности при беременности, а также в определенных случаях комбинированная форма выпуска в одной таблетке может быть недостатком, например при необходимости изменения дозы.

[11] Подробный обзор рекомендаций EACS в Приложении 6.

Долутегравир является наиболее изученным препаратом в классе. Он доступен и в комбинированной форме и как отдельный препарат; имеет мало пищевых и лекарственных взаимодействий, высокий барьер к резистентности и предпочтителен для беременных женщин. К недостаткам можно отнести ограниченные данные по безопасности препарата у женщин при зачатии; при использовании с абакавиром требуется тестирование на HLA-B*5701; у пациентов с диабетом может повышать уровень метформина.

Самым длительным опытом применения среди сравниваемых препаратов обладает ралтегравир. У него очень мало лекарственных и пищевых взаимодействий, он также является предпочтительным вариантом для беременных женщин. Из недостатков — это большое количество таблеток и низкий барьер к резистентности в отличии от двух предыдущих препаратов. Также по нему ограниченны данные о безопасности при зачатии.

Выбор

При выборе препаратов первой линии или поддерживающей терапии, с точки зрения резистентности, предпочтительными вариантами являются биктегравир и долутегравир. Если рассматривать влияние на почки, то главную роль здесь играют не ингибиторы интегразы, а комбинационная терапия. Например, проблематичными являются комбинации ингибиторов с абакавиром из-за HLA-B*5701, а любые комбинации с TDF из-за риска развития остеопороза.

Европейское клиническое общество по СПИДу рекомендует в качестве терапии первой линии схемы на основе ингибиторов интегразы. Здесь мы подробнее остановимся на двух из них — это сочетание различные форм тенофовиров с долутегравиром, либо с биктегравиром. Данные эффективности этих двух схем после наблюдения на протяжении 192 недель показывают наиболее высокие результаты - свыше 99% пациентов, достигших и сохраняющих подавленную вирусную нагрузку. Ранее ни один класс АРВ-препаратов не был столь эффективным.

В качестве двухкомпонентной терапии первой линии EACS рекомендует схему ламивудин + долутегравир. Эффективность данного режима также была подтверждена в исследованиях как с участием наивных пациентов, так и тех, кто с неопределяемой вирусной нагрузкой перешел с трехкомпонентной схемы на двухкомпонентный режим 3TC+DTG. Во всех случаях эффективность двухкомпонентной схемы ничем не уступала стандартному трехкомпонентному режиму.

Инъекционная АРВТ еще не включена в рекомендации Европейского общества по СПИДу. Несмотря на то, что она разрешена к использованию в Европе, доступность ее очень ограничена. Кроме того, для широкого внедрения такой терапии необходимо решить еще целый ряд дополнительных вопросов.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)[12]

Разработка Руководств ВОЗ по использованию АРВ-препаратов основывается не только на базе клинических исследований. В процессе учитываются систематические обзоры, мониторинг токсичности АРВ-препаратов, проводится моделирование затратности и доступности терапий. Важную роль в этом процессе занимает участие сообщества пациентов, врачей, специалистов общественных организаций. Они помогают определить ценности и предпочтения, которые могут быть рекомендованы отдельной стране или региону.

Также при разработке рекомендации по антиретровирусной терапии в целом учитываются такие принципы, как уменьшение токсичности, улучшение вкусовых качеств, предупреждение развития лекарственной устойчивости, снижение возможных лекарственных взаимодействий, безопасность для разных возрастных групп, уменьшение бремени приема таблеток и, конечно же, снижение стоимости.

Учитывая все вышеперечисленные факторы и свойства препаратов, ВОЗ рекомендует долутегравир как предпочтительный вариант для 1-ой, 2-ой и 3-й линии АРВТ для взрослых и детей. Высокая эффективность, ценовая доступность, хорошая переносимость и ряд других преимуществ, о которых уже много было сказано, позволяют успешно применять препарат в больших масштабах.

Кратко текущие рекомендации ВОЗ по АРВТ[13]:

- Тенофовир, ламивудин и долутегравир рекомендованы в качестве предпочтительной АРВТ первого ряда для всех людей, живущих с ВИЧ.
- Режим сниженной дозы эфавиренза (TLE400) - рекомендован как альтернативный вариант первого ряда, а режимы с эфавиренз (TLE600) ушли в особые обстоятельства.
- Рекомендован перевод стабильных пациентов, получающих субоптимальные режимы, на рекомендованные. И в первую очередь это касается пациентов с подавленной вирусной нагрузкой.

[12] Обновленные рекомендации ВОЗ в Приложении 7.

[13] Презентация и краткий обзор рекомендаций ВОЗ в Приложении 8.

- Долутегравир рекомендован как предпочтительный вариант второго ряда для тех, кто не принимал его в схеме 1-го ряда.
- Для тех, кто уже принимал DTG в схеме 1-го ряда, рекомендован в качестве второго ряда бустированный ингибитор протеазы.
- Прием удвоенной дозы долутегравира (два раза в день) пациентами с ТБ/ВИЧ, получающими рифампицин.
- И ведущий препарат (якорь) в схеме 3-го бустированный DRV/r ассоциированный с DTG два раза в день (± 1-2 НИОТ в случае необходимости).

В масштабах страны предполагается, что около 80% всех людей, живущих с ВИЧ, будут получать лечение 1-го ряда; от 15% до 20% - может получать терапию 2-го ряда и оставшиеся 5% - 7% схемы, предусмотренные на особые обстоятельства. Эта рекомендация рассчитана исходя из оптимальной стоимости общей программы лечения на страновом уровне, которая позволит также выделить средства и на профилактические меры.

Проводить тестирование на генотип (так называемое генотипирование) ВОЗ рекомендует в целях оптимизации лечения по клиническим показателям лишь в 3-й линии терапии. Также на уровне стран раз в три года рекомендуется внедрять национально репрезентативные исследования для мониторинга циркуляции лекарственно-устойчивых штаммов ВИЧ.

Касательно других ингибиторов интегразы, ВОЗ рекомендует ралтегравир в составе предпочтительного режима для новорожденных и альтернативной схемы АРВТ 1-го ряда для младенцев и детей в отсутствии соответствующей дозировки/формы DTG, в силу его высокой стоимости.

Биктегравир (BIC) пока не рассматривается как приемлемый вариант из-за высокого бремени туберкулеза в некоторых странах, лекарственного взаимодействия с противотуберкулезными препаратами и недостаточной изученности.

Ингибиторы интегразы в странах Восточной Европы и Центральной Азии: Россия, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Грузия, Узбекистан и Таджикистан.

Данные взяты из действующих протоколов лечения ВИЧ в странах региона.[14] И можно видеть, что в некоторых моментах рекомендации в общем схожи, но также есть много различий. Например, в Беларуси до сих пор действуют протоколы от 2017 года, основанные на рекомендациях ВОЗ от 2016 года, когда долутегравир еще не рассматривался для лечения 1-ой линии.

Тем не менее, можно видеть, что долутегравир для взрослых и подростков рекомендован в качестве предпочтительной и альтернативной схемы лечения 1-ой линии в большинстве стран региона. Исключением являются: Беларусь - здесь долутегравир упоминается только во 2-ой и 3-й линии, и Узбекистан, в котором DTG упоминается в 3-й линии и в альтернативной схеме 1-ой. Также ни в Молдове, ни в Таджикистане долутегравир не рассматривается в альтернативных схемах 1-ой и 2-ой линий.

В отношении детей и младенцев рекомендаций значительно меньше. В качестве предпочтительной схемы 1-ой линии DTG есть в России, Кыргызстане и Молдове. Касательно применения во 2-й линии, есть указания в протоколах России и Кыргызстана. А в 3-й линии долутегравир упоминается в Беларуси и Кыргызстане.

В ситуации с ралтегравиром гораздо меньше национальных протоколов, предусматривающих применение данного препарата в целом. Ни одна страна не рассматривает применение ралтегравира в качестве предпочтительной схемы 1-ой линии для лечения взрослых и подростков. Упоминается ралтегравир в России во 2-ой линии лечения и в 3-й линии в Беларуси, Казахстане и Узбекистане.

А в случае лечения детей и младенцев схемы с ралтегравиром применяются в большем количестве. В трех странах RAL включен в предпочтительную схему 1-й линии, в четырех - во 2-ую линию, и также три страны рассматривают его в составе 3-й линии.

[14] Подробный обзор по странам ВЕЦА смотрите в Приложении 9.

Особые случаи применения долутегравира и ралтегравира в странах ВЕЦА

Здесь приводятся случаи лечения пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ, но при условии увеличения дозы долутегравира и ралтегравира в 2 раза в сочетании с рифампицином. Как упоминалось ранее, в случае с беременными женщинами рекомендации варьируются по странам. Молдова и Таджикистан вообще не рекомендуют применение DTG среди женщин детородного возраста и беременных. Со второго и третьего триместра беременности препарат рекомендован в России, Казахстане, Кыргызстане и Грузии.

По ралтегравиру и беременности еще меньше опций нежели с долутегравиром. В Узбекистане в составе схемы 3-й линии RAL возможно назначать на время беременности женщинам, которые принимали DTG. В Казахстане схема с RAL для беременных рекомендована как предпочтительная и альтернативная с режимом 2 р/с по 400 мг.

Касательно биктегравира и элвитегравира также довольно ограниченные рекомендации по применению. Например, биктегравир используется в Казахстане, Кыргызстане и России в предпочтительных схемах первого ряда, в особых случаях и в качестве альтернативных схем. Элвитегравир упоминается в Казахстане в качестве альтернативной схемы АРТ 1-й линии для взрослых и в России как режим, применяемый в особых случаях, в альтернативной схеме для детей от 12 лет и для взрослых 2-й линии.

Вопросы и ответы

Учитывая высокий барьер резистентности, как долго может оставаться человек на схеме с долутегравиром (без замены)?

- Если мы говорим о двух или трехкомпонентной схеме на основе долутегравира - то неограниченное количество времени. Это также верно для любой трехкомпонентной схемы, если не было вирусологической неудачи и есть хорошая переносимость, то заменять ее нет никакой необходимости. (П. Хайкин)

Если женщина, принимающая АРВТ с долутегравиром, решает забеременеть - какие следует произвести изменения в АРВТ согласно европейским рекомендациям?

- Нет какой-то четкой рекомендации о том, как следует поступать в таком случае. Каждая ситуация рассматривается индивидуально. Поделюсь опытом своей практики. Обычно, если женщина собирается беременеть, я заменяю схему на TDF + любой ранний препарат, который хорошо себя зарекомендовал при беременности. Например, рилпивирин+TDF/FTC (торговое название препарата Эвиплера), или протеазные аналоги — это по большей части уже дело вкуса. Обычно во время беременности мы уже не меняем терапию. Особенно, если вирусная нагрузка подавленная, терапия хорошо переносится, нет необходимости создавать лишний стресс. После родов мы обсуждаем - планируется ли второй ребенок и когда, и уже, исходя из этого, можем перевести на старую терапию. (П. Хайкин)

Нет ли риска массового перевода популяции на ингибиторы интегразы, если не ведется мониторинга типов вируса? То есть пропустить момент, когда в популяции начнет превалировать другой тип вируса.

- Насколько я знаю, первичная резистентность к ингибиторам интегразы встречается крайне редко, особенно в странах, где они никогда не использовались. К ним относятся страны регион ВЕЦА. В них риск развития первичной мутации к ингибиторам интегразы очень низкий и не может привести к большим проблемам. (П. Хайкин)

Можно ли использовать схему 3TC+DTG при вирусологической неудаче на ИП (LPV/r)?

- Гипотетически, возможно. Но для начала необходимо разобраться в том, какой была вирусологическая неудача. Если была неэффективна терапия ингибиторами протеазы, то велика возможность, что неэффективным был и ламивудин (3TC). Потому что это один из самых неустойчивых препаратов в плане мутации M184V. То есть, если пациент, сильно пролеченный, сменил много разных схем и постоянно в них были 3TC/FTC, есть высокий риск, что где-то в архиве вируса запрятана мутация M184V, которая проявится со временем. В таких случаях нужно быть осторожными, потому что при назначении двойной терапии, может случиться так, что по факту будет работать только один долутегравир. Поэтому, прежде всего лучше сделать тест на резистентность. (П. Хайкин)

Можно узнать дозу препарата долутегравир, которая была назначена детям в исследовании при массе тела от 14 до 20 кг? Можно ли детям получать долутегравир и какова рекомендованная доза?

- В моей практике детей нет. Но если взять за пример исследование ODYSSEY то для детей от 20 до 40 кг стандартная доза - 25 мг. В исследовании указывалось, что и доза в 50 мг была не токсичной, поскольку сам препарат не токсичен. (П. Хайкин)
- Да, в исследовании ODYSSEY для детей от 14 кг использовались дозировки 25 и 50 мг. В исследовании среди детей до 14 кг, которое сейчас идет, тестируются дозировки 5 и 10 мг. (А. Шнайдер)

Насколько широко в клинической практике в Европе используется элвитегравир?

- Было время, когда элвитегравир использовался очень широко. Он был одним из первых препаратов, выпускаемых в одной таблетке. На сегодняшний день те пациенты, которым он был назначен ранее, продолжают его принимать. Никаких проблем это не вызывает до тех пор, пока с возрастом у пациентов не начнут появляться другие медицинские проблемы. Например, лечение сердечно-сосудистых заболеваний, применение статинов, которое усложняется лекарственным взаимодействием из-за того, что элвитегравир необходимо бустировать кобицистатом. Сейчас он практически не назначается при первичной терапии. (П. Хайкин)

Правильно ли использовать долутегравир в первой линии терапии?

- Безусловно! Об этом говорят европейские, американские рекомендации, рекомендации ВОЗ, которые основаны на большом количестве клинических исследований и доказательной базе. (П. Хайкин)

Долутегравир повышает уровень холестерина?

- Любой противовирусный препарат может повышать уровень холестерина. Поскольку долутегравир принимается не один, то чаще всего повышение холестерина наблюдается при комбинации с TAF, потому что и он тоже отдельно может повышать холестерин. Поэтому сложно сказать, только ли долутегравир был фактором повышения холестерина. (П. Хайкин)

В следующих рекомендациях ВОЗ долутегравир будет рекомендован для беременных?

- Долутегравир уже рекомендован ВОЗ всем взрослым, подросткам, включая беременных женщин, и женщин детородного возраста. Касательно беременных в рекомендациях прописаны алгоритмы действий для сложных и спорных случаев. Например, если женщина, принимающая схему с долутегравиром, окажется беременной на ранних сроках - то необходимо обсудить с ней возможные риски и, по её желанию, произвести замену схемы на доступные альтернативы или оставить без изменения. Подобные случаи относятся к разряду особых обстоятельств. (Е. Вовк)

Для каких особых случаев рекомендован эфавиренз (TLE600)?

- В первую очередь — это переносимость. И по этой рекомендации были большие дискуссии с сообществом. Так анализ по ценности и предпочтениям во многих странах западной части Тихого океана показал, что TLE600 стоит оставить как опцию для тех пациентов, которые к нему привыкли, хорошо его переносят и не хотят менять. (Е. Вовк)

Скажите пожалуйста, можно ли применять EFV400 среди людей с депрессией и активным ТБ (масса тела 80 кг.), а в схеме профилактической противотуберкулезной терапии есть рифампицин?

- Депрессию полностью исключить не получится. Есть исследования о том, что при EFV400 меньше проблем с бессонницей и головной болью, также по взаимодействию с рифампицином - у него невысокий показатель взаимодействия - поэтому такой вариант возможен, но, если есть возможность, лучше заменить на долутегравир. (П. Хайкин)

Доступность ингибиторов интегразы для пациентов

Если взглянуть на охват лечением людей, живущих с ВИЧ, через призму целей ЮНЭЙДС 90-90-90 или более амбициозных 95-95-95, мы увидим, что существует еще большой пробел в лечении. В регионе ВЕЦА охват АРВТ составляет 46% по сравнению с 77% в странах Западной Европы и США.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, предпочтительной схемой АРВТ 1-й линии для всех людей, живущих с ВИЧ, является DTG + TDF + 3TC (или FTC). На самом деле, в основе этой рекомендации лежит анализ большого количества исследований, которые доказывают эффективность и преимущества TDF по сравнению с более дорогим TAF[15].

Анализ цен на активные фармацевтические вещества, поступающие из Индии, позволяет определить минимальную стоимость финального препарата. Например, цена исходного сырья для производства TAF стоит более $5 тыс. Таким образом, приблизительная цена годового курса составит около $65. Однако на рынке цена годового курса TAF уже значительно выше - от $203 в Индии до $11 423 в США. Для сравнения, исходная цена сырья для TDF составляет $171, а минимальная цена годового курса - $27. Фактическая рыночная $10 в Кении и $9042 в США. То есть значительно дешевле, даже не смотря на больший размер дозы. При этом еще раз стоит отметить, что по эффективности и возможным побочным явлениям более благоприятный профиль имеет TDF.

Еще одним доступным препаратом, с точки зрения ценовой политики, является долутегравир, в основном благодаря небольшому размеру дозы (50 мг/день). Исходя из этого, минимальная цена годового курса долутегравира составляет $25, а рыночная $402 (в Индии) и $20 203 (в США).

Но на деле ежегодно, начиная с 2016 года, компания Gilead наращивает объемы продажи TAF. Если сравнить мировой объем продаж TAF в 2020 году с тем бюджетом, который необходим для достижения цели ЮНЭЙДС по лечению (95%), разница окажется гигантской: 20 млрд против 737 миллионов.

Часто фармацевтические компания приводят такой контраргумент против снижения цен на препараты - если снизить цену, не будет достаточно средств для проведения научно-исследовательских разработок. На самом деле это не так. Компании зарабатывают огромные средства, например, сумма налогов, которую недоплачивает компания Gilead, по подсчетам это $10 млрд. в год, хватило бы, чтобы вылечить всех больных гепатитом С в мире или добиться универсального доступа к АРВТ. И это касается всех крупных фармкомпаний, в том числе тех, кто занимается разработкой вакцин от коронавируса.

Резюме

Ежегодно во всем мире переплачиваются миллиарды на покупку дорогого, запатентованного TAF, который по ряду признаков может быть еще и более токсичным по сравнению с TDF. Это те средства, которые могли быть направлены на увеличение охвата лечением.

Чтобы достичь цели 95-95-95 как можно быстрее, гораздо разумнее было бы использовать доступные генерики TDF, чем дорогой TAF. Стоимость производства генериков АРВТ для достижения цели 95% — это менее чем 2 недели продажи тенофовира на рынке. Если удастся достичь этой цели, то дополнительно это позволит спасти 250 тысяч жизней в год.

Ценовые, патентные и лицензионные аспекты доступа к ингибиторам интегразы

Несмотря на то, что практически во всех странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) ингибиторы интегразы признаны предпочтительными препаратами 1-й линии, на деле, в большинстве превалируют схемы на основе эфавиренза. Из класса ингибиторов интегразы в фокусе для региона рассматриваются три препарата: долутегравир, ралтегравир и биктегравир - сроки действий лицензий, стоимость и возможности для выхода генерических форм[16].

В целом, почти во всех странах ЕАЭС, за исключением России, ингибиторы интегразы более-менее доступны в рамках базовой или отдельной лицензии. В России, к сожалению, не действуют лицензии Патентного пула ни на один из ингибиторов интегразы.

Ралтегравир

Компания MSD выдавала добровольные лицензии 4-м компаниям из стран с низким уровнем дохода на выпуск генерика взрослой формы препарата. Но ни одна компания не вывела препарат на рынок. Не вышла и педиатрическая форма, поддерживаемая лицензией Патентного пула. Поскольку затраты, связанные с разработкой препарата, получением преквалификации ВОЗ или предварительного одобрения FDA, не оправданы для компании.

Патентного пула. Поскольку затраты, связанные с разработкой препарата, получением преквалификации ВОЗ или предварительного одобрения FDA, не оправданы для компании.

В России ралтегравир является одним из самых дорогостоящих АРВ-препаратов. И хотя в 2021 году удалось снизить закупочную стоимость за счет долгосрочных контрактов, его закупка обременительна для общего бюджета. На сегодняшний день в России три компании зарегистрировали генерическую форму ралтегравира. Сколько будет стоить генерик, пока не известно, как и то, сколько пациентов смогут лечиться данным препаратом.

[16] Подробный обзор в Приложении 11.

Биктегравир

В 2021 году препарат закупался по цене 31 459 рублей за упаковку, а предложенная цена в ЖНВЛП составляет 14 300 рублей за упаковку (без НДС 10%). С такими ценами достичь универсального доступа к лечению ингибиторами интегразы однозначно не удастся. Этот препарат защищен несколькими патентами, в России патент на основное химическое соединение истекает в 2033 году. Из открытых данных, даже в Индии зарегистрирован только один генерик биктегравира и его текущая цена составляет около $55 за упаковку.

Выпуск генерической формы биктегравира для потенциальных фармкомпаний не выглядит перспективно по ряду причин — это и недостаток данных по применению во время беременности, препарат не используется при лечении ВИЧ/ТБ, не рекомендован ВОЗ, цикл разработки занимает срок до 2 лет.

Долутегравир

Хотя долутегравир является ключевым препаратом, доступ к нему зависит от лицензионного регулирования. Если страна не находится в зоне базовой лицензии Патентного пула, где стоимость долутегравира составляет менее $5 за упаковку, его стоимость будет значительно выше. Вне лицензии Россия - здесь цена за упаковку доходит до $100. В странах, где действует специальная лицензия (Азербайджан, Казахстан и Беларусь), $40-$50 за упаковку. При таких ценах полноценный переход на схемы с долутегравиром в 1-й и 2-й линии лечения невозможен.

Принудительная лицензия на долутегравир рассматривается в Казахстане. Схожие запросы подавались и в России. Обсуждения по ним еще продолжаются.

Резюме

Ралтегравир является одним из самых дорогих препаратов, объем закупок в РФ ежегодно увеличивается, но в процентном соотношении доля его очень мала - около 3% пациентов. Выход генериков в России в ближайшее время возможен, но патент может стать проблемой. Однако даже генерическая форма ралтегравира не будет значительно дешевле.

Биктегравир также относится к препаратам средневысокого ценового сегмента, внесен в ЖНВЛП. Генерики препарата в странах ВЕЦА не зарегистрированы, хотя лицензия была выдана несколько лет назад. Что говорит о незаинтересованности производителей в данном препарате, причем, во многом из-за позиции ВОЗ.

Долутегравир в странах вне лицензии получают меньшинство пациентов, перспективы полноценного перехода на долутегравир в предпочтительных схемах первой и второй линии в ближайшие года сомнительны.

По мнению докладчика, основной путь для кратчайшего полноценного перехода на ИИ в 1-й линии в странах ЕАЭС – это выдача принудительной лицензии на долутегравир в РФ, Казахстане, Беларуси и (Азербайджане). Альтернативным вариантом может быть увеличение бюджета на АРВТ минимум в 1,5 – 2 раза.

Вопросы и ответы

Вопрос риторический - мы видим, какую прибыль получают фармкомпании, и как нерационально тратятся средства. Что можно предпринять в данной ситуации, чтобы расширить доступ к АРВТ?

- Безусловно — это требует политического решения, чтобы использовать такие инструменты, как принудительное лицензирование и налоги на сверхприбыль. (Э. Хилл)

Имел ли режим TAF/FTC +RAL те же побочные действия, что и режим с DTG?

- Ралтегравир меньше ассоциирован с набором веса по сравнению с долутегравиром. Я не встречал исследований, которые бы прицельно сравнивали TAF/FTC +RAL и схемы с сочетанием DTG/TAF. Но известно, что TDF - способствует даже незначительной потере веса, но причина или механизм действия, почему это происходит, также неизвестны. (Э. Хилл)
- Да, на самом деле, по ралтегравиру есть исследования, но именно с TAF больших рандомизированных исследований нет. И да, он меньше ассоциирован с набором веса. (А. Шнайдер)

Я правильно поняла, что тенофовир усиливает действие DTG?

- Изначально компания Gilead планировала, благодаря повышенной концентрации TAF в клетках, получить более высокий клинически значимый эффект. Но исследования эту теорию никак не подтвердили. (Э. Хилл)
- В данном случае можно добавить, что TAF усиливает не действие препаратов, а лишь побочные эффекты. (А. Шнайдер)

Что делать с низкой информированностью самих врачей об изменениях и тенденциях в лечении? И, к сожалению, упавшим (по ощущениям) уровнем компетентности специалистов. Пациентские опросы демонстрируют стойкую готовность переходить на оптимизированные схемы лечения, и зачастую пациенты сталкиваются с саботажем со стороны врачей, отказами и отговариванием.

- Врачей нужно больше информировать: показывать, какие существуют препараты и как они могут повлиять на их доступность. Работать с врачами, которые болеют своей профессией. Врач может обозначать проблему с доступностью АРВ-препаратов также, как это делает сообщество людей, живущих с ВИЧ. Потребности необходимо фиксировать, говорить о них, писать заявления, чтобы и начальство и те, кто составляет заявку на препараты в СПИД-центре, понимали реальную потребность в лекарствах. Конечно, хочется, чтобы врачи больше вовлекались в процесс расширения доступа к лечению и действовали сообща с сообществом людей, живущих с ВИЧ. (Е. Степанова)

Нет ли какого-то этического конфликта в использовании ковидной «паники» для увеличения доступности ВИЧ-препаратов? Пока выглядит, что ценовая монополия — это сильный инструмент воздействия на фармкомпании.

- Это разные темы. Ковид убил более миллиона человек, и эпидемия ВИЧ приводит к миллиону смертей каждый год во всем мире. Мы могли бы воспользоваться уроками борьбы с эпидемией ВИЧ для расширения доступа к препаратам и вакцинам от коронавируса. Например, использовать массовое производство генерических вакцин во всем мире, применить принудительное лицензирование. Я немного разочарован тем, что мы не использовали этот опыт. (Э. Хилл)

Исходя из возможной минимальной стоимости ралтегравира, биктегравири и элвитегравира - стоит ли добиваться доступа к генерическим формам этих препаратов?

- Если честно, я так не думаю. У биктегравира недостаточно данных по использованию во время беременности и по лекарственным взаимодействиям. У элвитегравира много лекарственных взаимодействий, ралтегравир необходимо принимать два раза в день — это очень высокая дозировка, и он всегда будет дорогим в производстве. Поэтому, с точки зрения клинических и ценовых показателей, наиболее приемлемо выглядит долутегравир. (Э. Хилл)

А что по поводу каботегравира?

- Это как в песне «Отель калифорния» - вы можете войти в любое время, но выйти не сможете. У каботегравира долгий период полувыведения из организма, сравнительно невысокий барьер к резистентности. В целом, он не демонстрирует особых клинических преимуществ в сравнении с другими препаратам этого класса, поэтому я не вижу особого будущего для этой опции. (Э. Хилл)
- Да, на самом деле у каботегравира долгий период выведения из организма. В частности, у женщин он может содержаться в тканях до 12 месяцев после окончания приема. (А. Шнайдер)

А как лично он [Э. Хилл] относится к последним изменениям со снятием патентной защиты, насколько это разбалансирует рынок препаратов?

- Крупнейшие компании, такие как Pfizer, Moderna, AstraZeneca - получили крупное финансирование от государства, крупные предзаказы, то есть вакцины были выкуплены заранее. Поэтому для компаний я не вижу никакого риска. По сути, они использовали даже не свои средства на исследования, зачем использовать защиту интеллектуальной собственности. И вернемся к вопросу о том, почему правительство позволяет компаниям избегать оплаты налогов, а это гигантские суммы около 54 млрд долларов США. У правительства должно быть такое отношение, что если мы позволяем вам [фармкомпаниям] избегать налогов, то почему бы вам не позволить массовое производство вакцин. (Э. Хилл)

А реальная себестоимость производства примерно понятна или это коммерческая тайна производителя?

- Есть специальная технология, по которой рассчитывается условная минимальная себестоимость + прибыль производителя и в результате получается стоимость генерического препарата с учетом масштабов поставок. Примерно могу сказать, что цена долутегравира получается около $25 за годовой курс. Есть опыт в сфере гепатита С, где эта формула расчета стоимости препаратов совершенно себя оправдала. (С. Головин)

Мы много обсуждали тему стоимости ингибиторов интегразы с точки зрения государства. В каком диапазоне цен стоит в среднем схема с ингибиторами, если человек покупает ее самостоятельно?

- Схема, которую я называю средней, с точки зрения баланса, цена = качество (DTG/3TC + тенофовир или без него) стоит около 10 тысяч рублей. Комбинированные препараты, такие как «Биктарви», «Эссентрес» у нас малодоступны. (Е. Степанова)

А у коллег в других странах есть страховые компании, которые работают с застрахованными пациентами, живущими с ВИЧ? Сколько примерно может стоить полис добровольного медицинского страхования и насколько частным клиникам удобно работать с полисами страхования?

- Совсем недавно Международная организация труда (ILO) представляла данные по исследованиям и по тому, как можно убедить государство включать больше вопросов лечения в страхование. Есть страны, в которых такая практика есть. (Е. Вовк) (Лена обещала прислать линк на эту информацию)

Все просто, если у человека диагностируется ВИЧ-инфекция, то в 99% случаев, полис частного страхования аннулируется. Как быть в этом случае?

- У меня есть пациенты, которые просто меняли клинику. Если у них была хорошая ДМС и удавалось не засветиться в каких-то общих базах, они меняли клинику на ту, в которой об их диагнозе не знали, но продолжали скрывать диагноз ВИЧ. Также знаю, что есть некоторые компании, допускающие возможность выдачи страховки людям, живущим с ВИЧ. Но не знаю точно, какие. Это важный вопрос, который требует изучения. (Е. Степанова)

Какую долю бюджета ВОЗ составляют взносы фармкомпаний? (Елена обещала дополнить ответ)

- Прямых вложений от фармкомпаний не подразумевается. Но в ВОЗ есть прописанные процедуры и условия сотрудничества с частным сектором по определенным программам. (Е. Вовк)

Как расширить доступ к ингибиторам интегразы?

Для расширения доступа к лечению ингибиторами интегразы, прежде всего, необходимо снижение цен на препараты. Возможным инструментом для достижения этой цели может быть принудительное лицензирование - метод, который на практике используется редко. Однако, в ситуации с некоторыми странами ЕАЭС — это, возможно, единственный и наиболее реальный шанс. Альтернативой может послужить увеличение бюджета, выделяемого на лечение ВИЧ, в 1,5 - 2 раза. Также, для производителей генерических препаратов дополнительным стимулом может быть расширение механизмов контроля качества препаратов, помимо преквалификации ВОЗ и FDA.

Однако стоит учитывать, что использование принудительного лицензирования может вызвать ряд сложностей. Это портит отношения с фармацевтической компанией. Поэтому важно оценивать риски, которые могут возникнуть в отношении других препаратов, которые входят в портфолио компании в случае, если она решит совсем уйти из страны. Наиболее оптимальный подход сочетает в себе различные инструменты. Для этого пациентские организации должны активно участвовать во всех ключевых этапах планирования закупок, ценообразования, составления номенклатур, наравне с другими сторонами процесса. Безусловно, необходимо смотреть на наличие или отсутствие патента и лицензии. И исходя из ситуации, либо работать напрямую с фармкомпаниями, либо с Патентным пулом и другими организациями.

Важно, что на уровне региона, и на уровне стран ведутся регулярные переговорные процессы с офисами фармацевтических компаний по вопросу снижения цен. Присутствует постоянная официальная переписка. Но для большей стабильности и выхода на новый уровень диалога, необходимо увеличение доли государственного финансирования на профилактику и борьбу с ВИЧ во всех странах региона.

Пациентское сообщество также может влиять на ценовую политику, используя возможности ВОЗ. Например, участвовать в Глобальной группе по разработке рекомендаций, привлекать ВОЗ для написания протоколов на уровне стран и региона, обращать внимание на проблемы посредством открытых писем к ВОЗ, которые открывают возможности для диалога на уровне государственных структур.

Гармонизация и общий подход к планированию закупок АРВ-препаратов, происходящих через агентства ООН, с последующей сверкой в соответствие с рекомендациями ВОЗ могли бы значительно улучшить доступ в тех странах региона, где этот процесс применяется. Также само участие регионального офиса ВОЗ в части формирования закупок, мониторинга качества проводимых исследований может улучшить ситуацию. В целом, необходимо больше прозрачности в закупках. Не все подходы одинаково эффективны для всех стран. Например, в такой большой стране, как Россия, не сработает подход, который оправдал себя в маленькой стране.

Конечно, важную роль в расширении доступа к лечению играют и медицинские специалисты, врачи, с которыми также следует проводить работу. Например, приглашать на мероприятия по знакомству с международными стандартами лечения и обмену опытом на уровне равный-равному среди врачей, работающих в схожих условиях. Ведь поддержка необходима не только пациентскому сообществу, но и специалистам.

Насколько сами пациенты хотят лечиться ингибиторами интегразы?

У пациентов, как и у врачей нет большого выбора в том, какую терапию принимать или назначать прежде всего из экономических соображений. На сегодняшний день долутегравир является наиболее доступным и приемлемым препаратом. Остальные ингибиторы в большинстве своем недоступны из-за высокой стоимости. Для тех, кому не подошли ингибиторы интегразы, а для покупки дорогих препаратов нет возможности, хорошей альтернативой может быть невирапин с ламивудином.

Список терминов и сокращений, используемых в публикации

АРВТ- антиретровирусная терапия
ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
ИМТ - индекс массы тела
НИОТ - нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы
ННИОТ- ненуклеозидный ингибитора обратной транскриптазы
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
ИП - ингибитор протеазы
ЖНВЛП - жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
ИИ - ингибитор интегразы
ДМС - добровольное медицинское страхование
ОМС - обязательное медицинское страхование
ЕАЭС - Евразийский экономический союз
ABC - абакавир
BIC - биктегравир
CAB - каботегравир
DRV - дарунавир
DTG - долутегравир
EACS - Европейское клиническое общество по СПИДу
EFV - эфавиренз
EVG - элвитегравир
FTC - эмтрицитабин
LPV/r - лопинавир
RAL - ралтегравир
TAF - тенофовир алафенамид
TDF - тенофовир дизопроксил фумарат
TLE - эфавиренз
3TC - ламивудин

Приложения

Ингибиторы Интегразы
Глазами сообщества

Приложение 1

Программа мероприятия

Программа мероприятия

1-ый день – 18 мая 2021 год (вторник, время московское)

- **13:00 - 13:10 Приветственное слово от организаторов** (ITPCru и Life4me+)

- **13.10 - 14.00 Обзор последних докладов, посвященных ингибиторам интегразы, с научных конференций.** *(Алекс Шнайдер, президент Life4me.plus по борьбе со СПИДом, гепатитом С и туберкулезом)*

- **14.00 - 14.30 Обзор рекомендаций Европейского клинического общества по СПИДу (EACS) в отношении использования ингибиторов интегразы.** (Павел Хайкин, д.м.н., инфекционист, Европейское клиническое общество по СПИДу)

- **14:30 - 14:45 Перерыв**

- **14:45 - 15:15 Рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в отношении ингибиторов интегразы. Позиция ВОЗ по долутегравиру и биктегравиру.** (Елена Вовк, специалист программы по контролю за ВИЧ, ТБ и вирусными гепатитами, Европейское региональное бюро ВОЗ)

- **15:15 – 15:45 Обзор рекомендаций стран Восточной Европы и Центральной Азии в отношении ингибиторов интегразы.** *(Зоя Замиховская, старший специалист отдела адвокации, 100% ЖИЗНИ)*

- **15:45 – 16:15 Клинические перспективы использования ингибиторов интегразы пролонгированного действия в регионе ВЕЦА.** (Наталия Владимировна Сизова, д.м.н., инфекционист, СПб ГБУЗ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями)

2-ой день – 25 мая 2021 год (вторник, время московское)

- **13:00 - 13:30 Минимальная стоимость производства ингибиторов интегразы** (Эндрю Хилл, эксперт по фармакологии, Университет Ливерпуля в Великобритании. Сергей Головин, руководитель отдела интеллектуальной собственности и доступности лекарств, Коалиция по готовности к лечению)

- **13:30 - 14:00 Обзор ценовых, патентных и лицензионных аспектов доступа к ингибиторам интегразы в странах ВЕЦА** (Сергей Головин, руководитель отдела интеллектуальной собственности и доступности лекарств, Коалиция по готовности к лечению)

- **14:00 - 14:30 Обзор фармакоэкономических аспектов использовании ингибиторов интегразы: плюсы и минусы перехода на ингибиторы интегразы с ННИОТ** (стоимость/выгода). (докладчик уточняется)

- **14:30 - 14:45 Перерыв**

- **14:45 - 16:15 Ингибиторы интегразы в регионе ВЕЦА, барьеры и перспективы - дискуссия по улучшению доступа и более широкому применению ингибиторов интегразы.** (Участники дискуссии: пациенты, активисты, клиницисты, экономисты, госслужащие, представители ВОЗ и фармацевтических компаний)

Приложение 2

Ингибиторы интегразы глазами сообщества

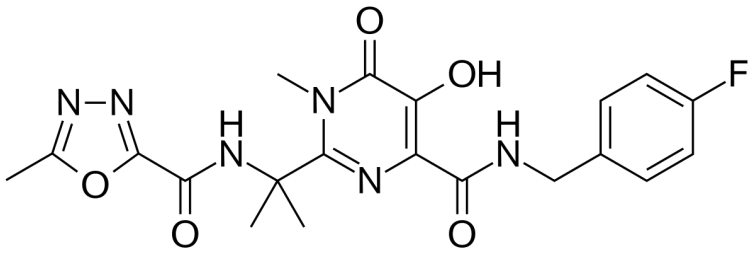
А. Шнайдер

Обзор последних докладов, посвященных ингибиторам интегразы, с научных конференций

Алекс Шнайдер, президент Life4me.plus по борьбе со СПИДом, гепатитом С и туберкулезом

18 и 25 мая 2021, онлайн мероприятие ITPCru и Life4me+

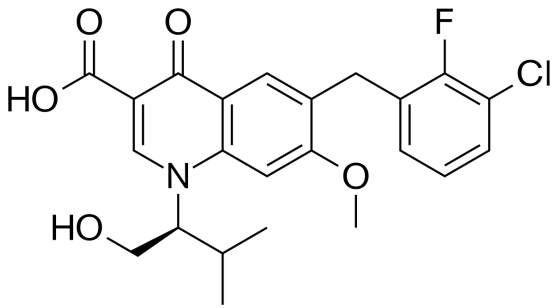
Ингибиторы интегразы



ралтегравир

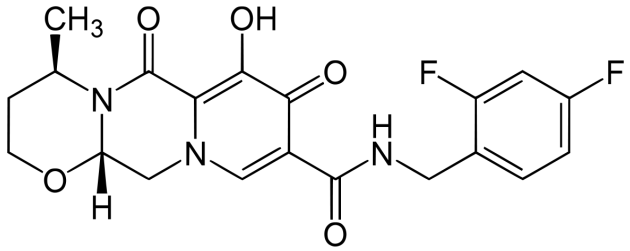
2007 г.

1-ое поколение



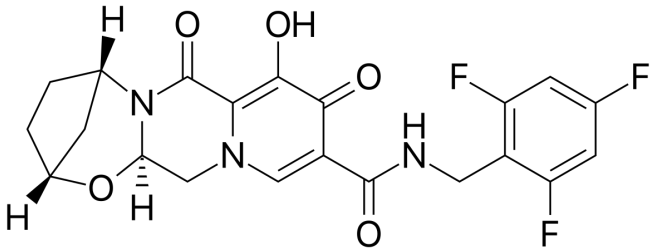
элвитегравир

2012 г.



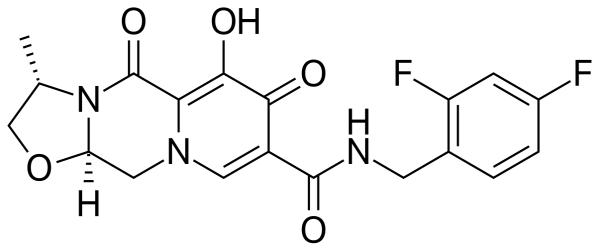
долутегравир

2013 г.



биктегравир

2018 г.



каботегравир

2020-21 г.

2-ое поколение

Ингибиторы интегразы

- Беременность
- Дети и подростки
- Набор массы
- Резистентность
- Режим приема 4/7
- Инъекции пролонгированного действия

Ингибиторы интегразы при беременности

Исследование Tsepamo из Ботсваны

596 беременных женщин, принимающих долутегравир

8 клиник

4 случая дефекта нервной трубки плода

заболеваемость = 0,67% по сравнению с 0,12% без долутегравира

119’033 родов с августа 2014 по апрель 2019 г.

1’684 беременных женщин, принимающих долутегравир в период зачатия

22 клиники

5 случаев дефекта нервной трубки плода

заболеваемость = 0,3% по сравнению с 0,1% без долутегравира

3 случая на 1’000 родов против 1 случая на 1’000 родов

Ингибиторы Интегразы
Глазами сообщества

Исследование IMPAACT 2010

IMPAACT
International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Network

Оценка эффективности и безопасности схем антиретровирусной терапии, содержащих долутегравир, и эфавиренц, у ВИЧ-1-инфицированных беременных женщин и их младенцев

Исследование IMPAACT 2010

International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Network

Ингибиторы Интегразы Глазами сообщества

EFV/TDF/FTC	DTG + TDF/FTC	DTG + TAF/FTC
Efavirenz /	Dolutegravir +	Dolutegravir +
Tenofovir disoproxil fumarate /	Tenofovir disoproxil fumarate /	Tenofovir alafenamide /
Emtricitabine	Emtricitabine	Emtricitabine
211	215	217

Начало терапии: между вторым и третьем триместром, в среднем на 22 неделе беременности

Возраст: 26.6 лет, СД4: 466 кл/мкл, ВН: 903 копий/мл

Исследование IMPAACT 2010

International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Network

Ингибиторы Интегразы Глазами сообщества

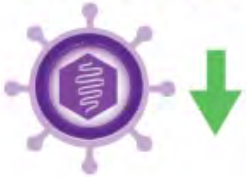
Efavirenz /ARV Combination

EFV/TDF/FTC

91%

of mothers

Low viral load



Dolutegravir / ARV Combination

DTG + TDF/FTC

DTG + TAF/FTC

98%

of mothers

Low viral load

Исследование IMPAACT 2010

International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Network

Ингибиторы Интегразы Глазами сообщества

Неблагоприятные исходы,%	DTG+ FTC/TAF (217)	DTG+ FTC/TDF (215)	EVF/FTC/TDF (211)
Любой неблагоприятный исход	24.1	32.9	32.7
Преждевременные роды	5.8	9.4	12.1
Мертворождение	3.7	5.2	1.9
Неонатальная смертность	1.0	1.5	4.8
Средняя прибавка в весе за неделю, кг	**0.378**	**0.319**	**0.291**
Младенцы ≤14 дней диагностированы с ВИЧ	1 (ВН 58’590)	1 (ВН<40)	0

Ингибиторы интегразы при беременности

Исследование IMPAACT 2010

International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Network

- Подавление вирусной нагрузки ВИЧ было одинаково высоким в группах с DTG по сравнению с группой EFV
- Больше женщин прекращали EFV из-за вирусологической неудачи
- Степень неблагоприятных исходов была одинакова среди групп
- Набор массы тела был меньше в группе с EFV

Схемы на основе с DTG не менее эффективны, а в некоторых случаях предпочтительны, схемам на основе EFV

Исследование DolPHIN2

Открытое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование по оценке эффективности долутегравира (DTG) по сравнению со схемами на основе эфавиренза у женщин, начинающих АРТ на поздних сроках беременности.

Исследование DolPHIN2

Ингибиторы Интегразы
Глазами сообщества

Долутегравир + 2 НИОТа		Эфавиренз + 2 НИОТа
125 женщин		125 женщин

Начало терапии: третий триместр

СД4: 449 кл/мкл, ВН: 31’623 копий/мл

Финальные результаты 72 недели после родов

4.14 недель	ВН<50 копий/мл	12.14 недель
3 (2.4%)	Терапевтические неудачи	8 (6.4%)
	Нежелательные реакции	
3 (2.2%)	у матерей	5 (3.8%)
0	у младенцев	0
3 передачи ВИЧ в утробе матери		1 послеродовая передача ВИЧ

Ингибиторы интегразы при беременности

Исследование DolPHIN2

- Обе терапии **безопасны** и **хорошо переносимы**
- Режим на основе DTG обладал **превосходной** вирусологической эффективностью, которая сохранялась на протяжении всего периода грудного вскармливания.
- Детская ВИЧ-инфекция в группе эфавиренза подчеркивает возможность передачи во время грудного вскармливания у женщин, несмотря на доказательства вирусологического подавления.

Ингибиторы интегразы: дети и подростки

Исследование ODYSSEY

Международное многоцентровое рандомизированное исследование не меньшей эффективности, в котором сравнивают долутегравир (DTG) + 2 НИОТ по сравнению со стандартом лечения у детей, начинающих АРТ первого или второго ряда.

Исследование

Масса тела ≥14кг	31 кг
Средний возраст	12.2 лет
Пол	51% (мужской)

DTG превзошел стандартную терапию в отношении вирусологических/клинических неудач на 96 неделе во всей исследуемой популяции.

	Терапия на основе долутегравира	Стандартная терапия: 1-я линия на основе эфавиренза 2-я линия на основе ингибиторов протеазы
Кол-во участников	350	357
Терапевтические неудачи	48 (14%)	75 (22%)
Смертность/клинические осложнения/серьезные побочные реакции	нет разницы	
Модификация схем лечения в результате побочных эффектов	13 (4%)	32 (9%)

Исследование ADVANCE

Открытое рандомизированное исследование не меньшей эффективности 3-ей фазы для оценки эффективности и безопасности долутегравира (DTG), вводимого в сочетании с тенофовиром алафенамидом (TAF) и эмтрицитабином (FTC) по сравнению с долутегравиром (DTG), вводимым в сочетании с тенофовиром дизопроксилом (TDF) и эмтрицитабином (FTC), и по сравнению с эфавирензом (EFV), вводимым в комбинации с тенофовиром дизопроксилом (TDF) и эмтрицитабином (FTC) в течение 96 недель у пациентов с ВИЧ-1, начинающих АРТ первой линии.

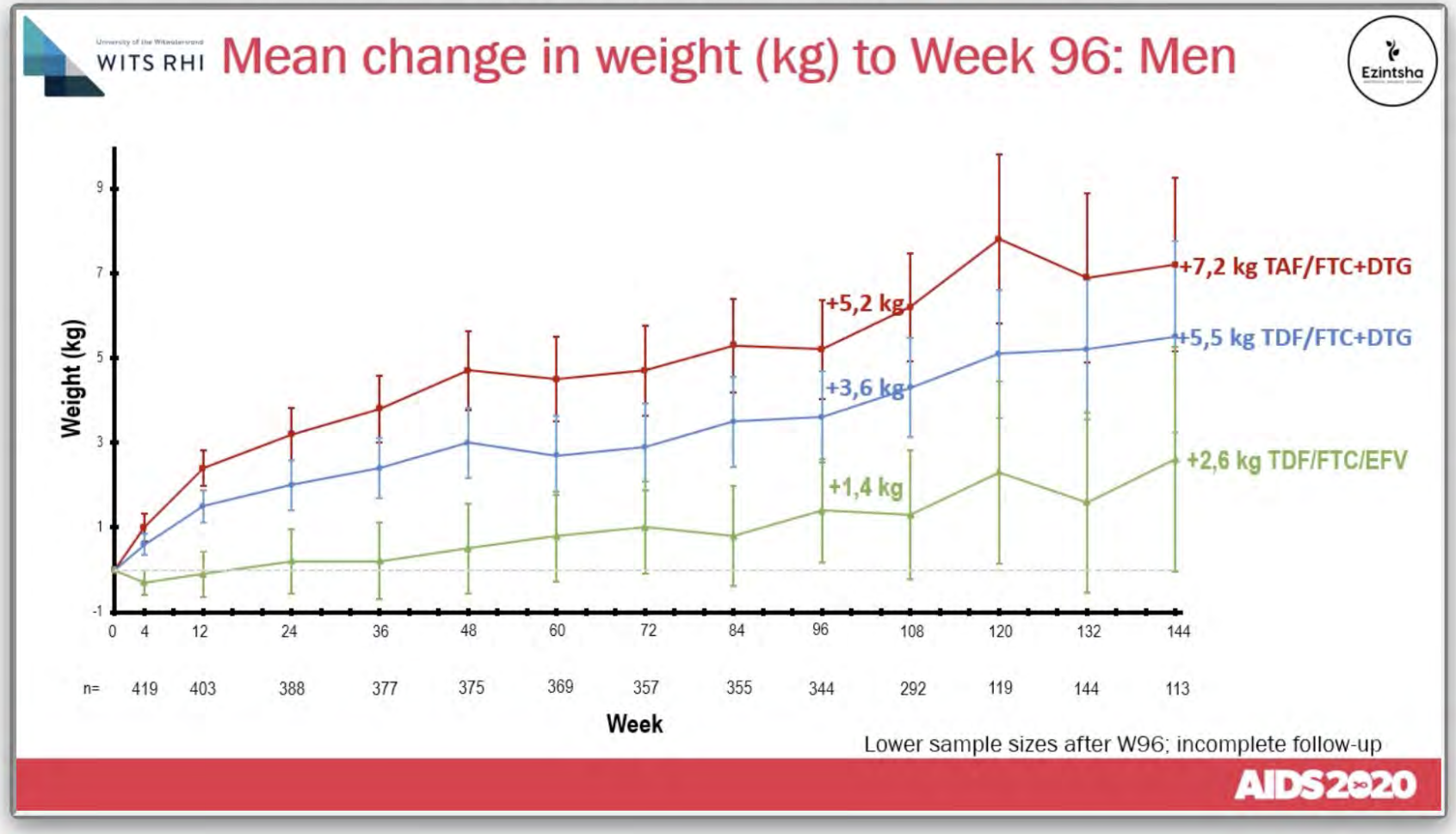
Ингибиторы интегразы и прибавка в весе

Ингибиторы Интегразы
Глазами сообщества

The ADVANCE trial: Phase 3, randomised comparison of TAF/FTC+DTG, TDF/FTC+DTG or TDF/FTC/EFV for first-line treatment of HIV-1 infection

Simiso Sokhela, University of the Witwatersrand

Prime Channel-Live sessions Wednesday, July 8, 2020, 2:16 PM - 2:23 PM PDT View abstract



43%

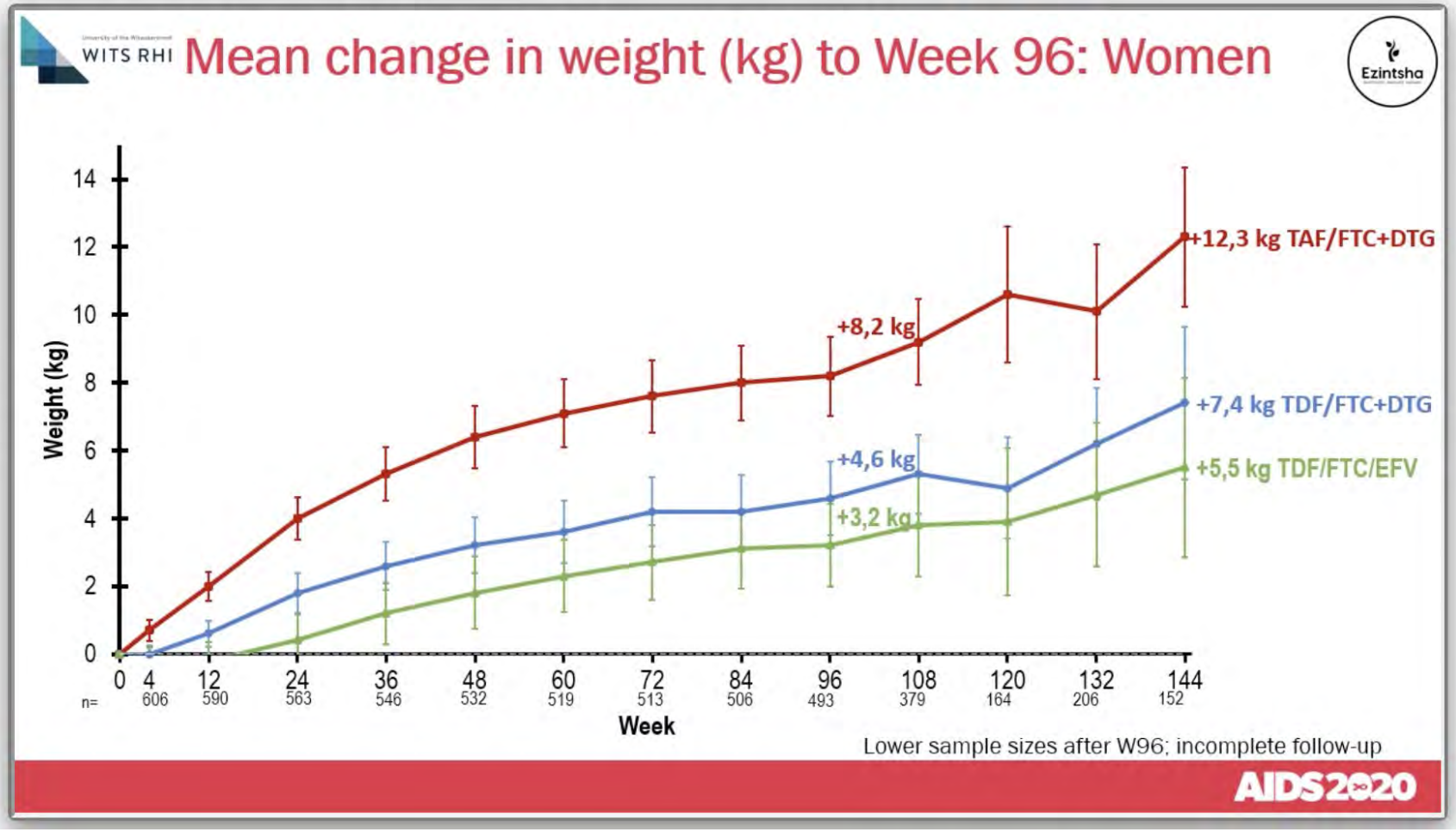
Ингибиторы интегразы и прибавка в весе

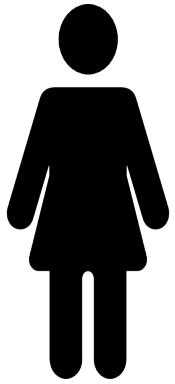
Ингибиторы Интегразы
Глазами сообщества

The ADVANCE trial: Phase 3, randomised comparison of TAF/FTC+DTG, TDF/FTC+DTG or TDF/FTC/EFV for first-line treatment of HIV-1 infection

Simiso Sokhela, University of the Witwatersrand

Prime Channel-Live sessions Wednesday, July 8, 2020, 2:16 PM - 2:23 PM PDT View abstract





57%

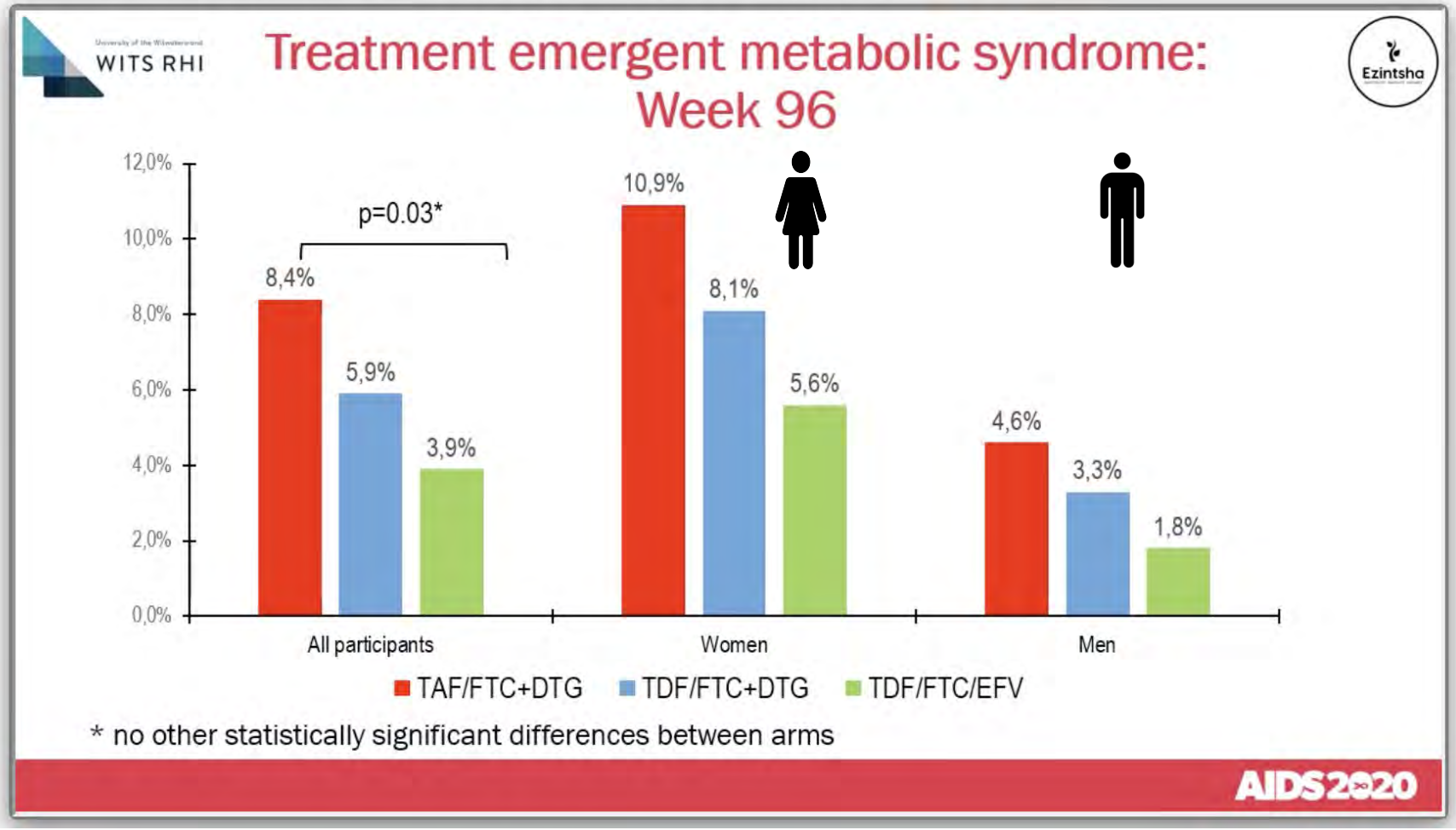
Ингибиторы интегразы и прибавка в весе

Ингибиторы Интегразы
Глазами сообщества

The ADVANCE trial: Phase 3, randomised comparison of TAF/FTC+DTG, TDF/FTC+DTG or TDF/FTC/EFV for first-line treatment of HIV-1 infection

Simiso Sokhela, University of the Witwatersrand

Prime Channel-Live sessions Wednesday, July 8, 2020, 2:16 PM - 2:23 PM PDT View abstract

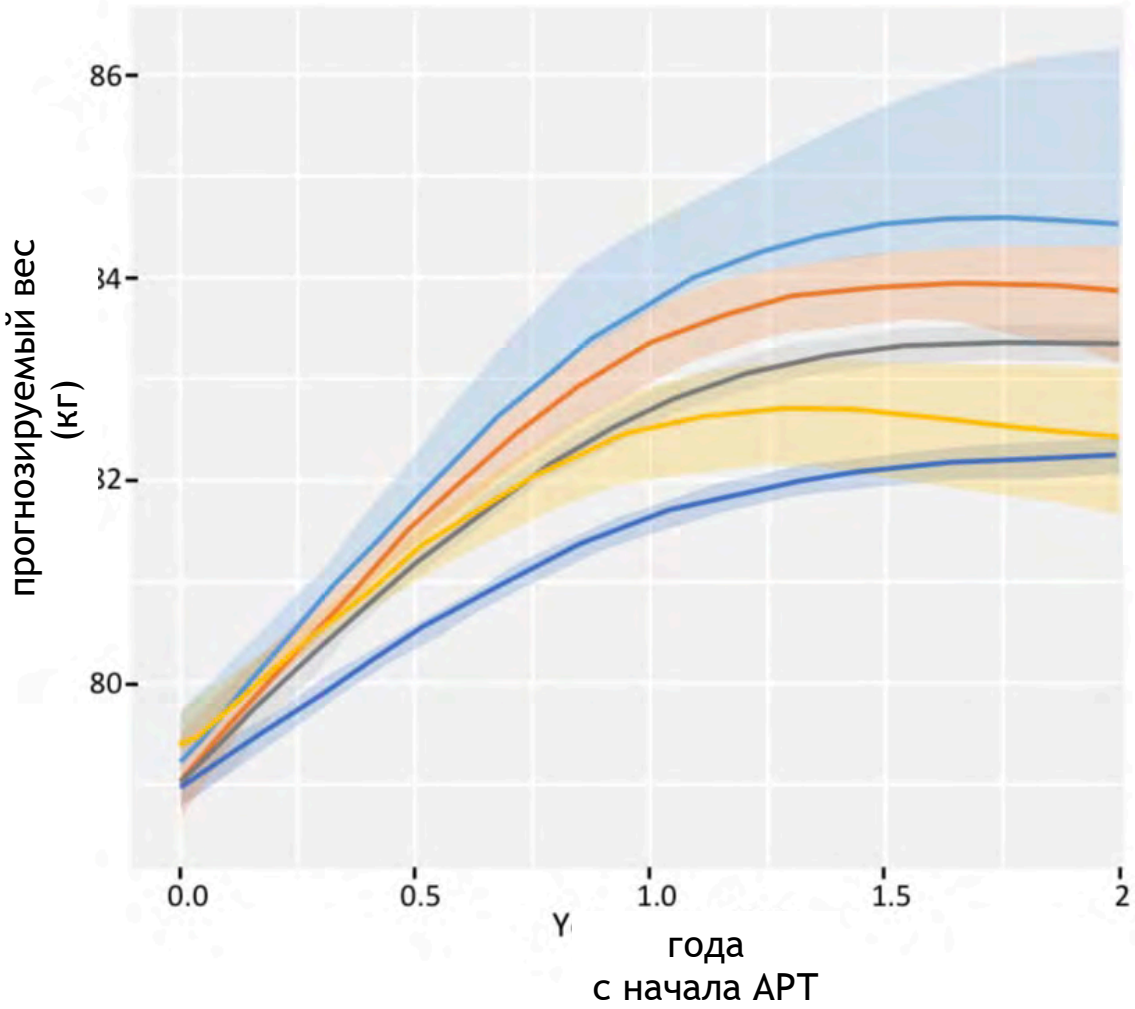


Исследование когорты

Сотрудничество Североамериканской когорты по СПИДу
в области исследований и разработок

Исследование когорты

Увеличение веса после начала АРТ (выборка = 21 867 человек)



DTG долутегавир

RAL ралтегравир

ИП ингибиторы протеазы

EVG элвитегравир

ННИОТ ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

CROI 2019 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Исследование когорты

Исследование международного когортного консорциума инфекционных заболеваний RESPOND, посвященное использованию антиретровирусных и других соответствующих лекарств и долгосрочным клиническим результатам у пациентов, живущих с ВИЧ. Это сотрудничество между исследователями из клиник и когорт по всей Европе, Австралии и Южной Америке, которые готовы делиться данными и использовать общий график последующего наблюдения и оценки.

На данный момент RESPOND включает в себя 37’853 людей, живущих с ВИЧ.

Исследование когорты

RESPOND International Cohort Consortium of Infectious Diseases

Ингибиторы Интегразы Глазами сообщества

Количество участников когорты – 14’703 человек

Длительность наблюдения – 2.6 года

74% участников – мужчины

75% участников – белая этническая принадлежность

На начало наблюдения

- 80% участников уже получали АРВТ
- 39% участников получали ингибиторы интегразы

7’863 человек (54%) – увеличение ИМТ на 7% и выше

749 человек (5%) – увеличение ИМТ на 30% и выше

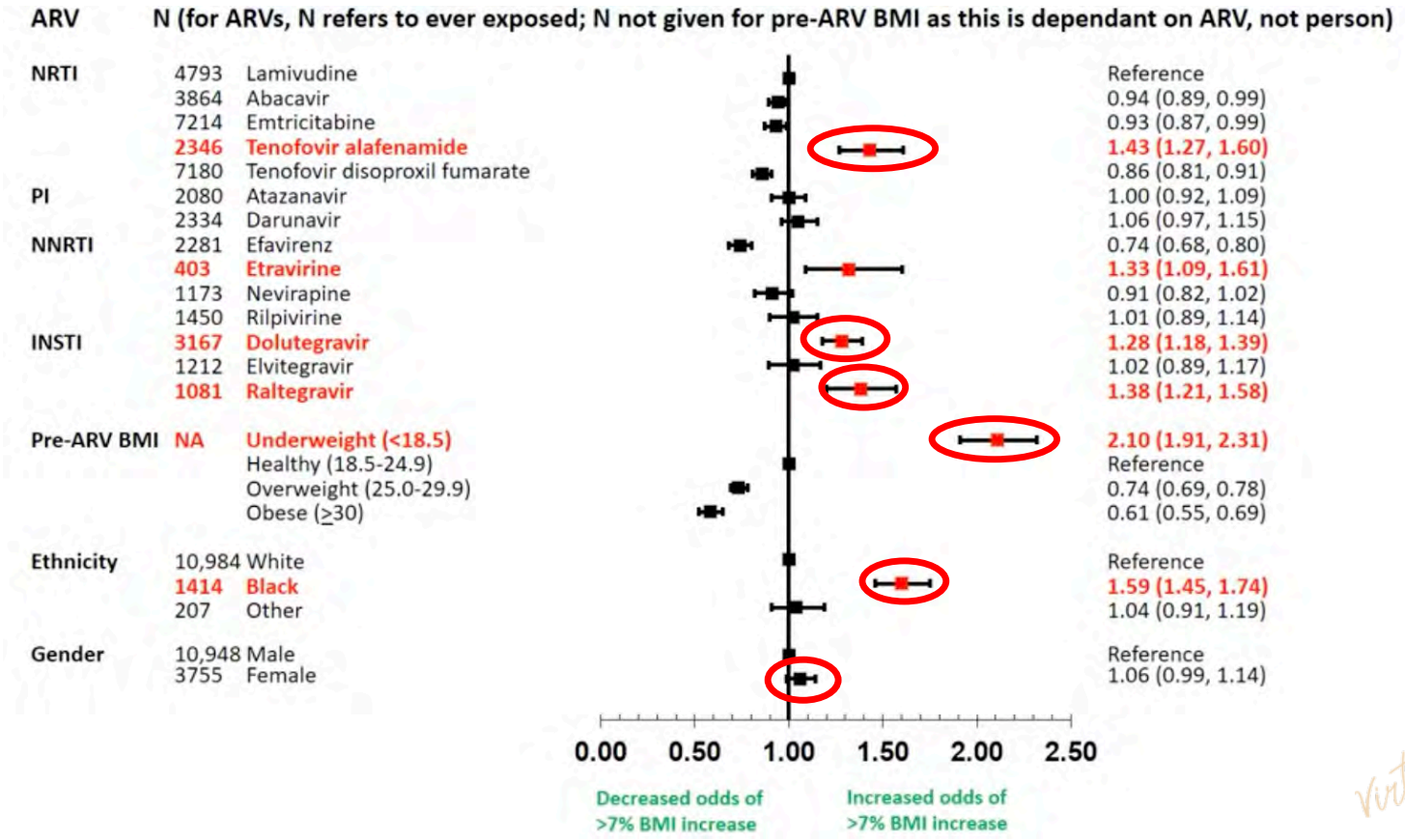
virtual CROI2021 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Исследование когорты

RESPOND International Cohort Consortium of Infectious Diseases

Ингибиторы Интегразы Глазами сообщества

Многомерные отношения шансов увеличения ИМТ на 7% по сравнению с ИМТ до АРВ-терапии



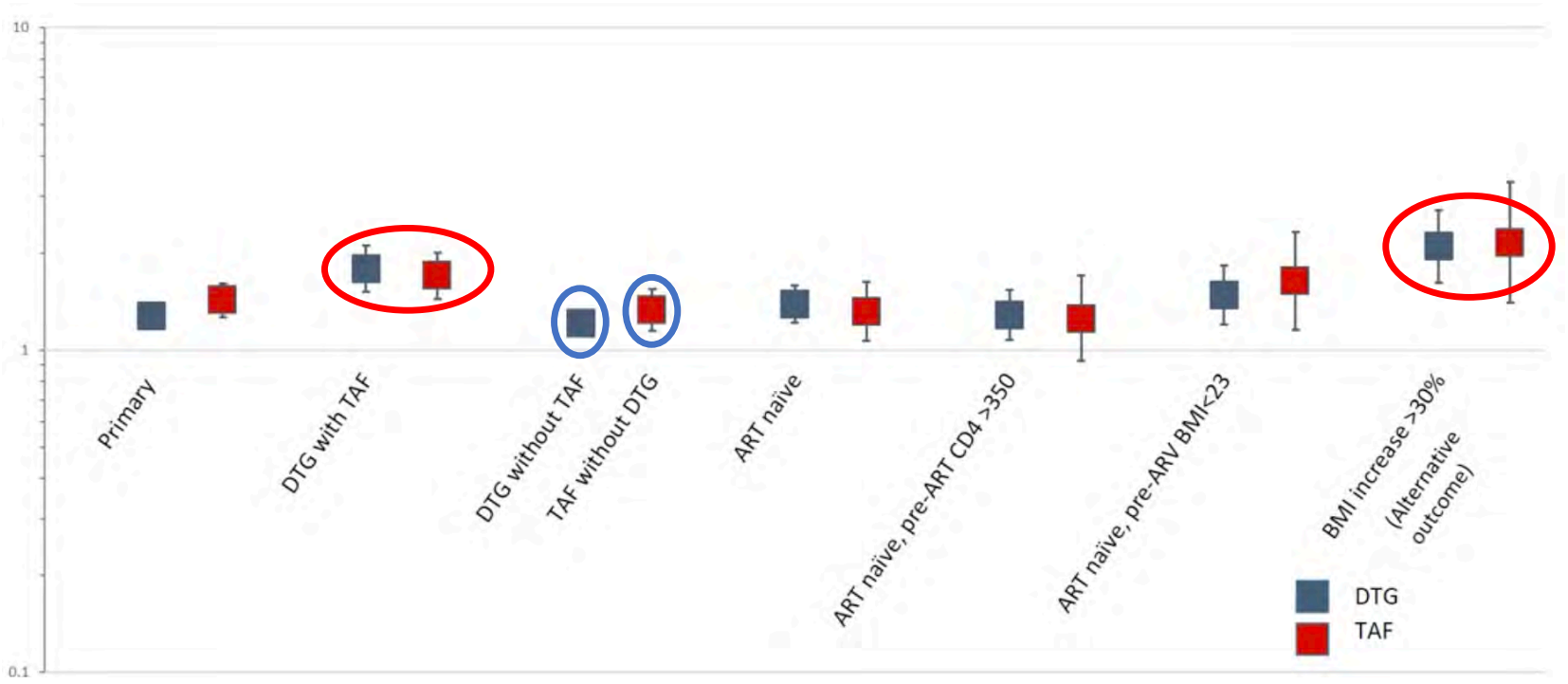
virtual CROI2021 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Исследование когорты

RESPOND International Cohort Consortium of Infectious Diseases

Ингибиторы Интегразы Глазами сообщества

Многомерные отношения шансов увеличения ИМТ на 7% по сравнению с ИМТ до АРВ-терапии
Выборка: *DTG и TAF по сравнению с 3TC (ламивудин)*



virtual CROI2021 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Ингибиторы интегразы и прибавка в весе

Ингибиторы Интегразы
Глазами сообщества

virtual CROI2021
Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

2’272 участника с подавленной ВН, которые перешли на новую схему АРТ с ингибиторами интегразы

Через 12 мес. прибавка в весе была в среднем 1.3 кг:
1.5 кг (элвитегравир), 0.9 кг (биктегравир), 1.2 кг (долутегравир) и 1.9 кг (ралтегравир)

virtual CROI2021
Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

736 участника с подавленной ВН, которые перешли на ингибиторы интегразы (элвитегравир, долутегравир и ралтегравир), или на TAF или на оба препарата.

87% случаев увеличения веса за первые восемь месяцев было связано с ингибитором интегразы в схеме лечения у тех, кто также получал TAF и 73% увеличения веса было связано с TAF.

Ингибиторы интегразы и прибавка в весе

Риск увеличения массы тела:

- DTG+TAF > DTG(RAL) > BIC(EVG)
- Женщины
- Темнокожие
- Недовес

Исследование NADIA

Нуклеозиды и дарунавир/долутегравир в Африке

В этом исследовании оцениваются варианты антиретровирусной терапии второго ряда у пациентов, у которых не эффективна терапия ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ) и тенофовиром (TDF) в первой линии (со значительной перекрестной резистентностью к НИОТ).

Исследование NADIA

Исследование проверяет две гипотезы:

1. Режим долутегравира (DTG) с двумя НИОТ не уступает режиму усиленного ритонавиром дарунавира (DRV/r) с двумя НИОТ.
2. Продолжение режима НИОТ с тенофовиром и ламивудином (3TC) ничем не уступает переходу на зидовудин (ZDV) и 3TC.

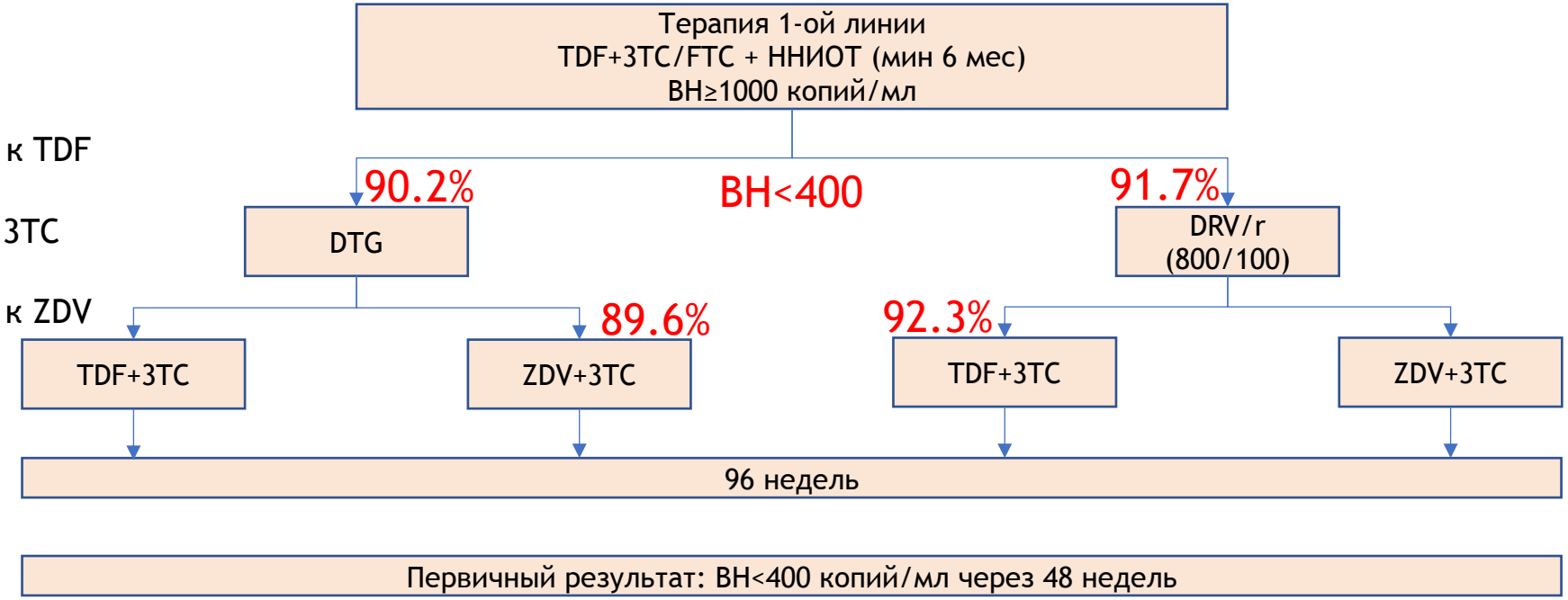
со значительной перекрестной резистентностью к НИОТ

464 участника

58.5% устойчивые к TDF

92% устойчивые к 3TC

18.4% устойчивые к ZDV



Ингибиторы интегразы и режим приема 4/7

Ингибиторы Интегразы
Глазами сообщества

virtual CROI2021
Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Исследование QUATUOR

621 участник

Терапия:

НИОТ	TDF(TAF)/FTC	452 (72.8%)
	ABC/3TC	169 (27.2%)
ИИ	DTG, EVG, RAL	300 (48.3%)
ННИОТ	RPV, EFV, ETR	286 (46.1)
ИП	DRV, ATV, LPV	35 (5.6%)

48 и 96 недель – терапия 4/7 не уступает по эффективности и безопасности терапии 7/7

Ингибиторы интегразы пролонгированного действия

Исследование FLAIR

Исследование для оценки эффективности, безопасности и переносимости каботегравира и рилпивирина длительного действия (внутримышечно) для поддержания вирусологической супрессии после перехода с ингибитора интегразы у наивных участников терапии, инфицированных ВИЧ-1.

Исследование ATLAS

Исследование по оценке эффективности, безопасности и переносимости переключения на каботегравир длительного действия плюс рилпивирин длительного действия с существующей схемы антиретровирусной терапии у взрослых с вирусологически подавленной ВИЧ-1-инфекцией.

Исследование ATLAS 2M

Исследование разработано для демонстрации не меньшей противовирусной активности и безопасности CAB LA + RPV LA, вводимых каждые 8 недель, по сравнению с CAB LA + RPV LA, вводимыми каждые 4 недели в течение 48-недельного периода лечения примерно у 1020 взрослых, инфицированных ВИЧ-1.

Ингибиторы интегразы пролонгированного действия

Ингибиторы Интегразы
Глазами сообщества

Исследования FLAIR, ATLAS, и ATLAS 2M

Доказанная эффективность и безопасность CAB LA + RPV L, как в виде режима 1 раз в 4 недель, так и в виде режима 1 раз в 8 недель.

virtual CROI2021
Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Инъекционная АРТ (CAB LA + RPV L) длительного действия эффективна и для людей старше 50 лет

Ингибиторы интегразы пролонгированного действия

В исследовании HPTN 083 оценивалась безопасность и эффективность каботегравира длительного действия для профилактики ВИЧ у мужчин, практикующих секс с мужчинами, и трансгендерных женщин.

В исследовании участвовало 4566 человек.

HPTN 084 измерила действенность инъекционного каботегравира у женщин, которые подвергаются повышенному риску заражения ВИЧ.

В исследовании участвовало 3223 женщин.

Ингибиторы интегразы пролонгированного действия

Исследование HPTN 083 показало, что отношение рисков для групп CAB по сравнению с TDF/FTC составляет 0,34, что соответствует 66% снижению числа случаев ВИЧ-инфекции у участников исследования, получавших CAB, по сравнению с TDF/FTC.

Исследование HPTN 084 показало, что инъекционный каботегравир длительного действия, вводимый каждые 8 недель, на 89% эффективнее, чем ежедневный пероральный режим доконтактной профилактики ВИЧ (ДКП / PrEP) среди женщин.

Ингибиторы Интегразы
Глазами сообщества

Приложение 3

INSTI и нервная система

П. Хайкин

INSTI и нервная система

DHHS Guidelines:
First-line ART in the Presence of Other Conditions

Condition[1]	Considerations With Recommended Regimens
CKD (CrCl < 60 mL/min)	▪ Avoid TDF; TAF may be used if CrCl > 30 mL/min ▪ ABC may be used if patient is HLA-B*5701 negative* ▪ DTG/3TC an option if HIV-1 RNA < 500,000 copies/mL, no HBV, and no resistance to 3TC
Liver disease with cirrhosis	▪ ABC contraindicated† and TAF not recommended in patients with Child-Pugh class B or C ▪ BIC/FTC/TAF and DTG not recommended in patients with Child-Pugh C
Osteoporosis	▪ Avoid TDF; TAF associated with smaller declines in BMD than TDF ▪ ABC may be used if patient is HLA-B*5701 negative* ▪ DTG/3TC an option if HIV-1 RNA < 500,000 copies/mL, no HBV, and no resistance to 3TC
Psychiatric illnesses	▪ Patients starting INSTI-based regimens should be closely monitored ▪ Some ARVs are contraindicated and/or need dose modification when administered with psychiatric medications
Hyperlipidemia	▪ TDF associated with lower lipid levels vs TAF
Childbearing potential, not on contraception/trying to conceive	▪ DTG is an *alternative* rather than *preferred* option‡

1.

com

*Do not use ABC/3TC + (EFV or ATV/RTV) if HIV-1 RNA > 100,000 copies/mL. †Dose adjustment required for Child-Pugh Class A.
‡DTG remains a preferred option in pregnant women irrespective of trimester.[2]

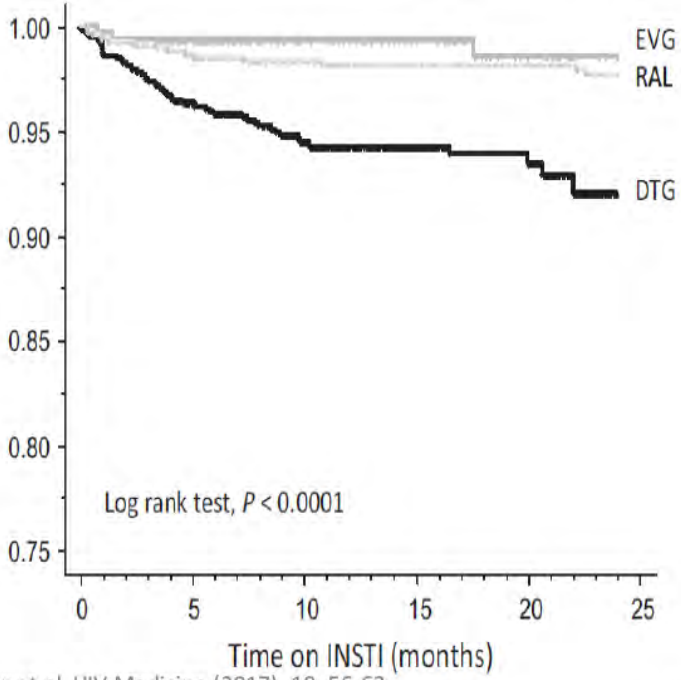
Побочные эффекты ингибиторов интегразы

INSTI										
RAL		Nausea			Myopathy, Rhabdomy-olysis		Sleep disturbance, Headache			Systemic hypersensitivity syndrome[vii] **Weight increase**
DTG	Rash	Nausea				↓ eGFR[iv]	**Sleep disturbance, Headache**			Systemic hypersensitivity syndrome (< 1%) **Weight increase** **↑ risk of neural tube defects (pre-conception)**
EVG/c		**Nausea,** Diarrhoea				↓ **eGFR**[iv]	Sleep disturbance, Headache			**Weight increase**
BIC						↓ eGFR[iv]	Sleep disturbance, Headache			**Weight increase**

Dolutegravir: discontinuation due to AE

Germany (2 cohorts), 1950 INSTI-based therapies

Discontinuation due to neuropsychiatric AE



Hoffman et al. HIV Medicine (2017), 18, 56-63
Libre et al.CROI 2017 abstract# 651

Factors associated with DTG discontinuation

	RH	95% CI	*P*
Any AE			
Female, *vs.* male gender	2.81	1.46–5.41	0.002
Older age (> 60 years), *vs.* younger age	2.88	1.56–5.34	< 0.001
ABC with DTG initiated, *vs.* no ABC	2.63	1.61–4.29	0.0001
DTG start in 2016, *vs.* in 2014/2015	8.93	3.76–21.28	< 0.0001
Neuropsychiatric AEs			
Female, *vs.* male gender	2.64	1.23–5.65	0.01
Older age (> 60 years), *vs.* younger age	2.86	1.42–5.77	0.003
ABC with DTG initiated, *vs.* no ABC	2.42	1.38–4.24	0.002
DTG start in 2016, *vs.* in 2014/2015	11.36	4.31–29.41	< 0.0001

Hsu et al CROI 2017 abstract #664

Sabranski M et al. *Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients*. International Congress on Drug Therapy in HIV Infection (HIV Glasgow), Glasgow, abstract 0214, 2016.

В общей сложности 1704 пациента начали принимать 1950 схем лечения, содержащих ингибиторы интегразы (долутегравир - 985, элвитегравир - 287, ралтегравир - 678)

Прекращение терапии из-за любого нежелательного явления происходило чаще среди пациентов, получавших эливитегравир, чем ралтегравир или долутегравир, но при расчете 12-месячных показателей нежелательных явлений и нейропсихиатрических событий, приведших к прекращению терапии, оказалось, что они значительно выше для долутегравира, чем для других препаратов того же класса

Психиатрические побочные эффекты

Event	DTG/ABC/3TC FDC N=248 n (%)	ATV/r+ TDF/FTC FDC N=247 n (%)
Any event	**35 (14)**	**35 (14)**
Insomnia	10 (4)	9 (4)
Anxiety	5 (2)	7(3)
Depression	5 (2)	7 (3)
Suicidal ideation	4 (2)	3 (1)
Depressed mood	3 (1)	4 (2)
Abnormal dreams	2 (<1)	0
Panic attack	2 (<1)	2 (<1)
Agitation	1 (<1)	0
Bipolar disorder	1 (<1)	0
Elevated mood	1 (<1)	0
Mood altered	1 (<1)	2 (<1)
Mood swings	1 (<1)	0
Nightmare	1 (<1)	2 (<1)
Sleep disorder	1 (<1)	2 (<1)

Event	DTG/ABC/3TC FDC N=248 n (%)	ATV/r+ TDF/FTC FDC N=247 n (%)
Acute psychosis	0	1 (<1)
Affect lability	0	1 (<1)
Anxiety disorder	0	1 (<1)
Confusional state	0	1 (<1)
Hallucination, visual	0	1 (<1)
Intentional self-injury	0	1 (<1)
Irritability	0	1 (<1)
Mania	0	1 (<1)
Panic disorder	0	1 (<1)
Stress	0	1 (<1)

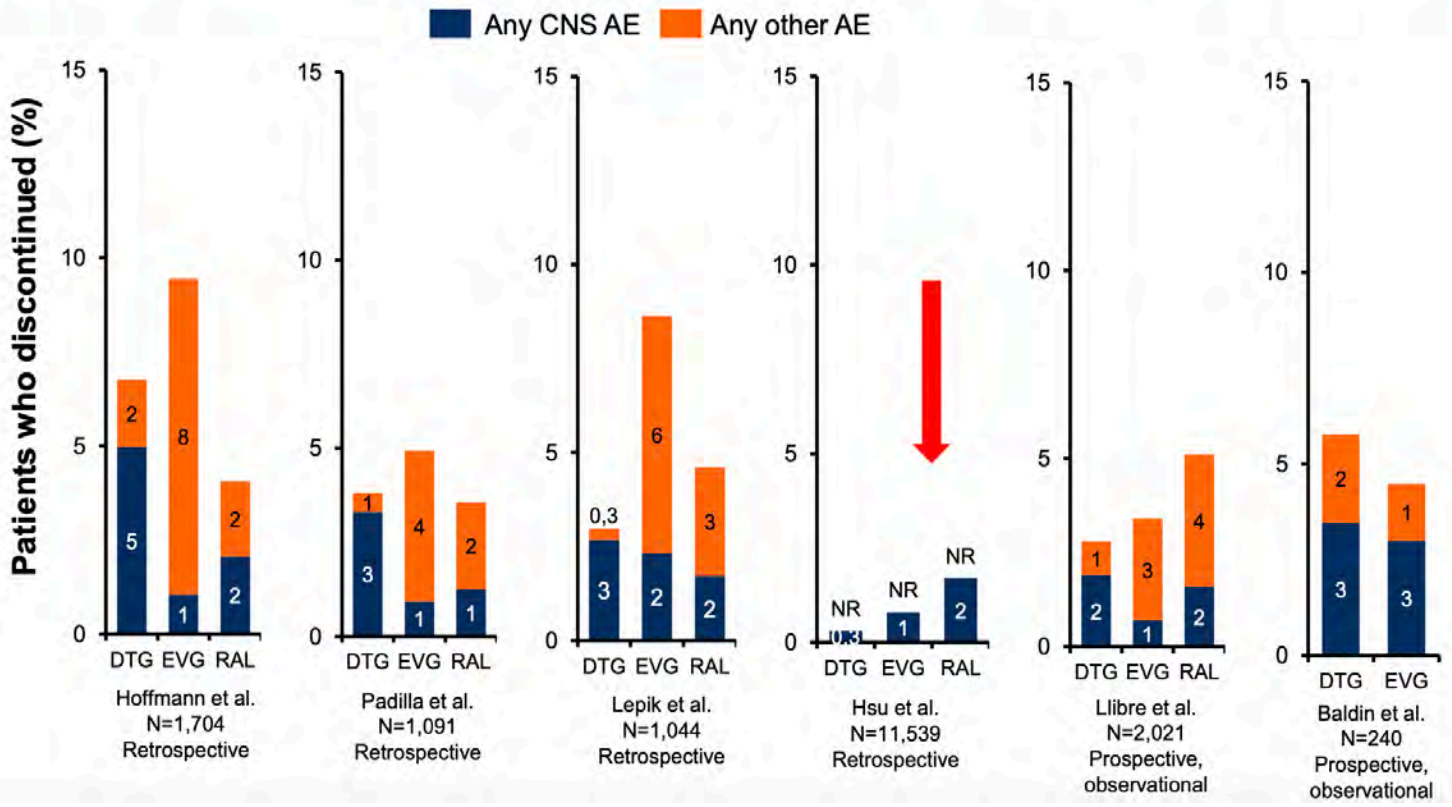
Orrell et al. AIDS 2016; Durban, South Africa. Slides THAB0205LB.

Putting DTG Selected CNS AEs Into Context from ART-naïve Trials

Cases, n (%)	SPRING-2		FLAMINGO		SINGLE*		ARIA	
	DTG N=411	RAL (n=411)	DTG (n=242)	DRV/r (n=242)	DTG (n=414)	EFV (n=419)	DTG/ (n=248)	ATV/r (n=247)
Insomnia								
Overall	25 (6)	20 (5)	20 (8)	16 (7)	71 (17)	52 (12)	10 (4)	8 (3)
Drug-related†	6 (1.4)	3 (0.7)	4 (1.7)	5 (2.1)	43 (10.4)	28 (6.7)	5 (2.0)	1 (0.4)
Led to withdrawal†	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.2)**	**4 (1.0)**	**1 (0.4)**	**0**
Anxiety								
Overall	17 (4)	23 (6)	13 (5)	9 (4)	28 (7)	30 (7)	5 (2)	8 (3)
Drug-related†	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.4)	0	4 (1.0)	11 (2.6)	0	1 (0.4)
Led to withdrawal†	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**4 (1.0)**	**0**	**0**
Depression								
Overall	29 (7)	21 (5)	16 (7)	12 (5)	35 (8)	44 (11)	9 (4)	11§ (4)
Drug-related†	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	13 (3.1)	19 (4.5)	1(0.4)	1 (0.4)
Led to withdrawal†	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.2)**	**6 (1.4)**	**0**	**0**
Suicidality								
Overall	4 (<1)	6 (1)	4 (2)	1 (<1)	3 (<1)	7 (2)	3 (1)	4 (2)
Drug-related†	0	0	1 (0.4)	0	0	4 (1.0)	1 (0.4)	0
Led to withdrawal†	**0**	**2 (0.5)**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**1 (0.2)**	**0**	**0**

Cohort Data: Integrase Inhibitor Discontinuation Due To AEs

- 0.3–5% of subjects discontinued DTG due to CNS AEs versus 0.7–3% with other INIs



OPERA: Longitudinal Prospective Cohort Analysis

- Routine EHR data collected from ~ 8% of US PWH receiving care (> 115,000 individuals across 65 cities in 19 states and Puerto Rico)
- Current analysis restricted to adults receiving TDF-containing 3-drug ART at BL with ≥ 2 consecutive HIV-1 RNA < 200 copies/mL who switched TDF to TAF

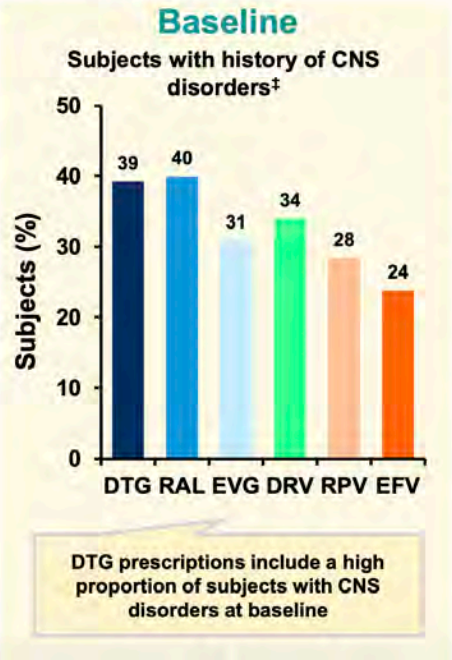
Anchor Agent by Class, % (n)		Maintained Other ARVs (n = 5479)
INSTIs (n = 3281)	▪ Elvitegravir/ cobicistat	73 (2389)
	▪ Dolutegravir	20 (643)
	▪ Raltegravir	8 (249)
NNRTIs (n = 1452)	▪ Rilpivirine	85 (1238)
	▪ Nevirapine	12 (176)
	▪ Efavirenz	2 (26)
	▪ Etravirine	1 (12)
Boosted PIs (n = 746)	▪ Darunavir	68 (504)
	▪ Atazanavir	28 (211)
	▪ Lopinavir	3 (22)
	▪ Fosamprenavir	1 (9)

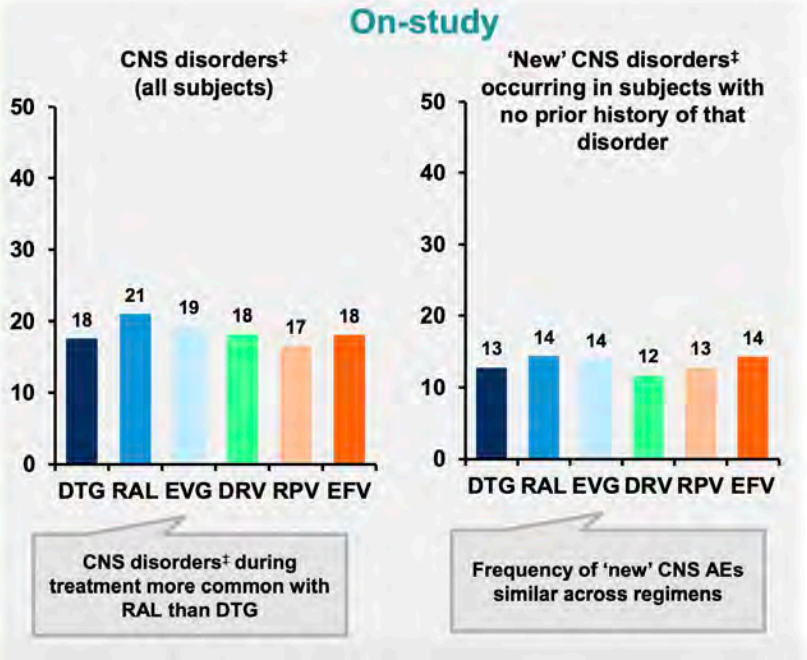
Mallon. AIDS 2020. Abstr OAB0604.

Slide credit: clinicaloptions.com

OPERA Cohort: Incidence of CNS Disorders by Event History

- OPERA database* analysis: 11,539 subjects in routine US practice who received regimens† containing DTG (19%), EFV (14%), RAL (8%), DRV (15%), RPV (15%) or EVG (29%)





Среди пациентов, включенных в клинические исследования, DTG, связанный с низким уровнем психиатрических побочных явлений

- 4 исследования включены в анализ
- N = 2634, DTG = 1315
- Основные выводы
- Низкие показатели психиатрических расстройств во всех исследованиях.
- Бессонница чаще всего отмечалась в связи с DTG

Нейропсихиатрические симптомы при DTG: имеет ли смысл изменение АРТ?

- У 66/1455 (4,5%) пациентов нейропсихиатрические побочные эффекты были связаны с DTG (медиана: 5 месяцев)

- В ~ 62% случаев симптомы полностью регрессировали (особенно головные боли и нарушения сна)

- В 1/3 случаев наблюдалась лишь частичная регрессия жалоб.

Calcagno et al., CROI 2020, #442

Ингибиторы Интегразы
Глазами сообщества

Приложение 4

Клинические перспективы использования ингибиторов интегразы пролонгированного действия в регионе ВЕЦА

Н. В. Сизова

Ингибиторы Интегразы
Глазами сообщества

Клинические перспективы использования ингибиторов интегразы пролонгированного действия в регионе ВЕЦА

д.м.н. Сизова Наталия Владимировна
Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ
Санкт-Петербург

Дизайн исследования ATLAS

Рандомизированное многоцентровое международное открытое исследование не меньшей эффективности у взрослых с вирусологической супрессией

**106 пациентов (47 CAB + RPV; 59 ТАРТ) из России в 13 медицинских центрах.

*Непрерывная АРТ в течение 6 месяцев и ВН <50 копий/мл при скрининге, 2× ВН <50 копий/мл ≤12 месяцев.
†Схема на основе ИнИ – не более 40% включенных пациентов; DTG/ABC/3TC – исключение из исследования. ‡Необязательный переход на CAB ДД + RPV ДД на 52 неделе для получающих CAR.
§Выбывшие/завершившие лечение в/м CAB ДД + RPV ДД должны пройти 52 недели последующего наблюдения. ‖Пациенты, получившие начальную нагрузочную дозу CAB ДД (600 мг) и RPV ДД (900 мг) на неделе 4b. Начиная с 8 недели, пациенты получали инъекции CAB ДД (400 мг) + RPV ДД (600 мг) каждые 4 недели.

Swindells et al. CROI 2019; Сиэтл, Вашингтон. Абстракт 139

ATLAS: цели и конечные точки

Цель

- Установить не меньшую противовирусную активность CAB ДД + RPV ДД при внутривенном введении один раз в месяц в сравнении с продолжением текущей АРТ

Первичная конечная точка

- Доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ-1 ≥50 копий/мл на 48 неделе, рассчитанная с помощью алгоритма одномоментного анализа FDA
  - 6% предел не меньшей эффективности между группами

Избранные вторичные конечные точки

- РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл на 48 неделе (одномоментный анализ)*
- Безопасность и переносимость
- Вирусная резистентность у пациентов с ПВН†
- Исходы по сообщению пациента‡

Избранная исследуемая конечная точка

- Сообщения пациентов о предпочтении в пользу схемы лечения ДД§

*Заранее определенная вторичная конечная точка.
†ПВН - подтвержденная вирусологическая неэффективность, определяется как 2 последовательных результата измерения РНК ВИЧ-1 ≥200 копий/мл.
‡HIVTSQs, Опросник удовлетворенности лечением ВИЧ (статус).
§Отдельный вопрос, касающийся сообщаемого пациентами предпочтения в пользу ДД и применения препарата для приема внутрь один раз в сутки.

Swindells et al. CROI 2019; Сиэтл, Вашингтон. Абстракт 139

Инъекционная терапия CAB+RPV: исходные данные

- Терапия ВИЧ проводилась по упрощенным схемам, включающим 2 или 3 антиретровирусных препарата, с применением препаратов один раз в сутки
- Несмотря на эффективность ежедневной терапии препаратами для приема внутрь, по-прежнему имеется значительный интерес к вариантам терапии ДД
- Каботегравир* (CAB) представляет собой ингибитор переноса цепи интеразой ВИЧ-1
  - Таблетка 30 мг для приема внутрь: $t_{½}$ ~40 часов
  - ДД, в/м инъекция, 200 мг/мл: $t_{½}$ ~40 дней

- Рилпивирин (RPV) представляет собой ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1
  - Таблетка 25 мг для приема внутрь: $t_{½}$ ~50 часов
  - ДД*, в/м инъекция, 300 мг/мл: $t_{½}$ ~90 дней

- LATTE-2: CAB ДД + RPV ДД вводили каждые 4 или 8 недель, поддерживая уровень РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл в течение >3 лет[1]
- В двух базовых исследованиях III фазы (ATLAS и FLAIR[2]) были достигнуты первичные конечные точки на 48 неделе

* Препарат не зарегистриррван в РФ

в/м, внутримышечно; ДД, длительное действие.

1. Margolis et al. HIV Glasgow 2018; Глазго, Великобритания. Постер 118

2. Orkin et al. CROI 2019; Сиэтл, Вашингтон. Абстракт 3947.

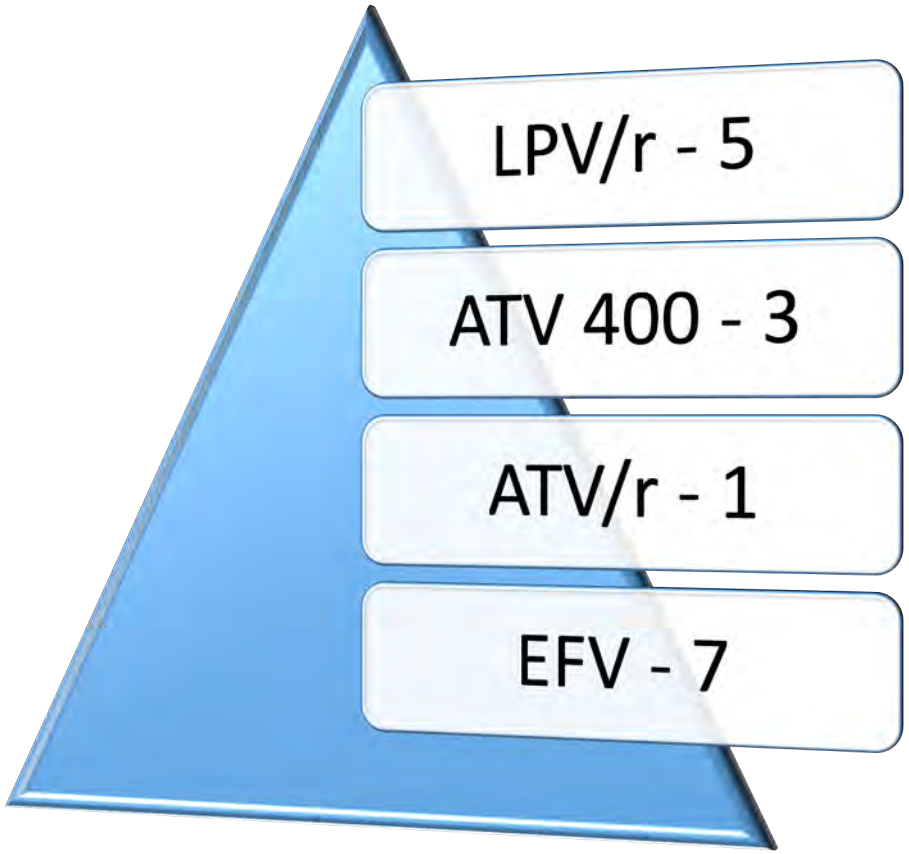
Критерии включения:

- Возраст старше 18 лет
- Подписанное информированное согласие
- Получение непрерывной АРТ не менее 6 месяцев
- Режимы 2НИОТ+ИП, 2НИОТ+ННИОТ, разрешалась одна замена в связи с НЯ
- Исключался режим ABC/DTG/3TC
- ВН должна быть подавлена более 6 месяцев
- На скрине ВН менее 50 коп/мл
- Соблюдать методы контрацепции

В СПб ЦС приняли участия

- 16 пациентов
- 9 женщин, 6 мужчин
- Возраст от 22 до 66 лет
- Медиана возраста 45 лет
- Средний возраст 44 года
- 5 человек старше 50 лет (31%)
- Средние CD4-лимфоциты - 665 кл/мкл (425-897)

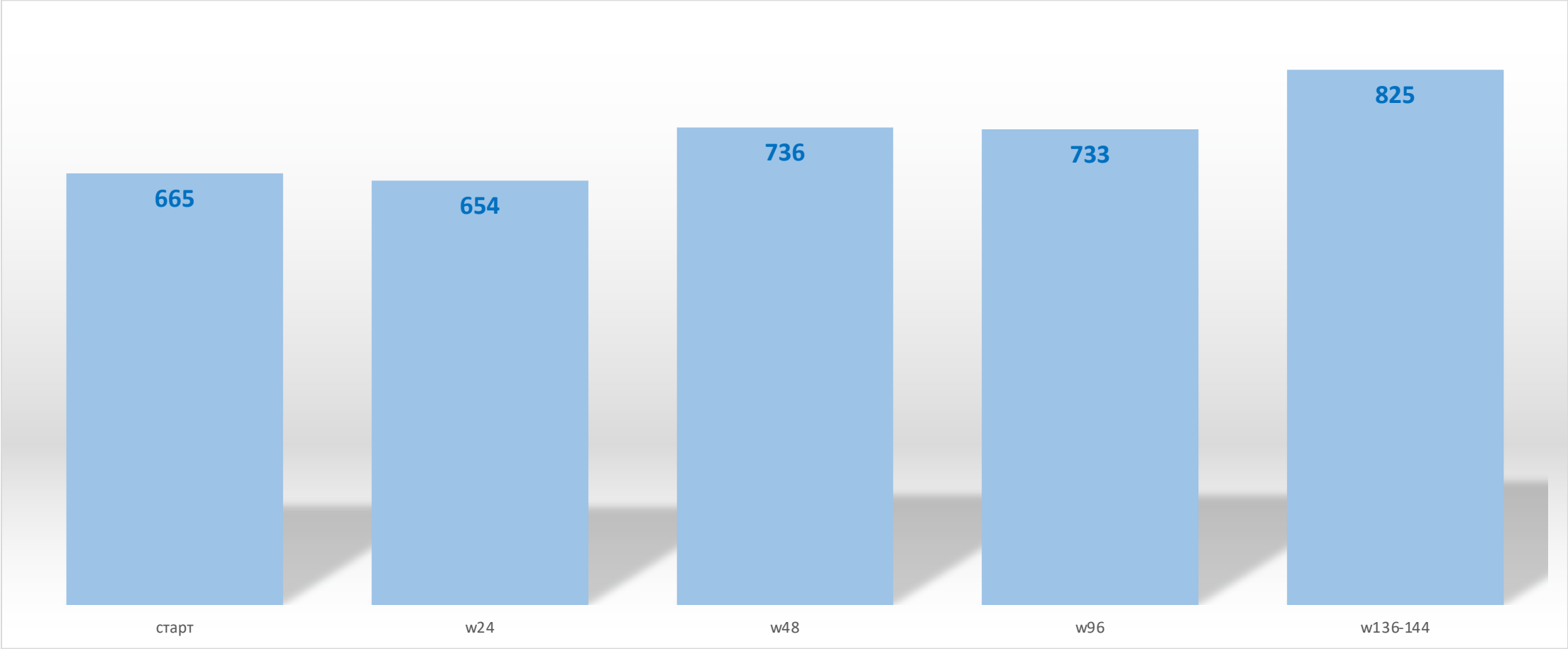
Пациенты были переведены со следующих схем:



Группы пациентов:

- 10 человек инъекции CAB 600 мг + RPV 900 мг каждые 8 недель
- 6 человек – CAB 400 мг + RPV 600 мг каждые 4 недели

Динамика среднего значения CD4-лимфоцитов



Вирусемия подавлена у всех пациентов в течение всего исследования
Через 48 недель одна женщина выбыла из исследования (запланировала беременность)

Клинический случай

- Мужчина 1989 г.р.
- На учете с 10.06.2014
- 05.06.2014 ИФА полож. 11.06.2014 ИБ +
- 11.06.2014 CD4-лимфоциты 30% 425 кл/мкл, ВН 23456 коп/мл
- ВИЧ-инфекция 3 стадия субклиническая
- 21.08.2021 фтизиатр – здоров
- 30.03.2021 г. дерматовенеролог контактный дерматит - на передних поверхности нижней трети голени эритематозные петехиальные очаги с умеренным шелушением

- 08.04.2015 нарколог – без патологии . Не рекомендуется эфавиренз. В анамнезе – паническая атака.
- 08.04.2015 офтальмолог - миопия OD- 0,4, OS - 0,5
- 20.04.2015 невролог - дорсопатия, легкий мышечный спазм
- С 21.05.2015г – азидотимидин/ламивудин + лопинавир/ритонавир (3 таблетки два раза в день)
- В анамнезе с 2009 г. Вегетососудистая дистония – беспокойство, бессоница.

Динамика CD4-лимфоцитов и ВН на схеме AZT/3TC+LPV/r:

	11.06.2014	28.11.2014	11.05.2015	10.07.2015	15.09.2015	31.03.2016	09.08.2016
% CD4	30	21	25	25	24	28	31
CD4 кл/мкл	425	396	324	419	355	470	452
VL коп/мл	23456	13194	9962	76	< 40	< 40	< 40
VL log10	4,4	4,1	4	1,9	< 1,6	< 1,6	< 1,6

05.04.2018 каботегравир 600 мг + рилпивирин 900 мг

GSK1265744,
EDURANT, Q8W

Динамика CD4-лимфоцитов и ВН на схеме CAB 600 мг в/м + RPV 900 мг в/м

	D1	week 8	week 16	week 24	week 32	week 40	week 48	week 56	week 64	week 72	week 80	week 88	week 96	week 100	week 104	week 112	week 120	week 128	week 136
	05.04.18	29.05.18	24.07.18	17.09.18	13.11.18	09.01.19	05.03.19	29.04.19	19.06.19	20.08.19	15.10.19	10.12.19	04.02.20	03.03.20	31.03.20	26.05.20	21.07.20	15.09.20	10.11.20
% CD4	35	34	37	36	38	37	39	35	36	39	42	44	38	37	36	36	41	39	37
CD4 кл/мкл	387	495	777	648	637	786	629	545	440	603	578	545	585	621	498	557	539	510	579
VL коп/мл	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50	<50
VL log10	<1,7	<1,7	<1,7	<1,7	<1,7	<1,7	<1,7	<1,7	<1,7	<1,7	<1,7	<1,7	<1,7	<1,7	<1,7	<1,7	<1,7	<1,7	<1,7

Преимущество данной схемы:

Инъекционная форма

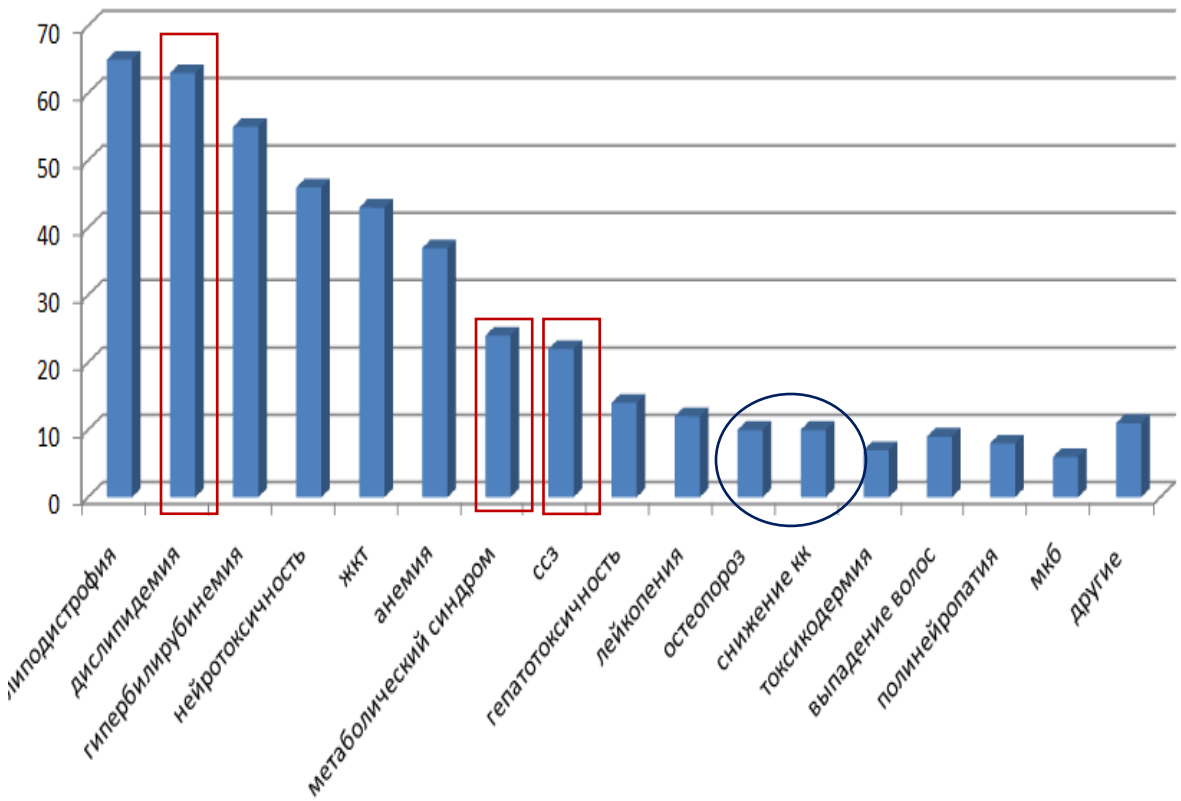
- Минимизация от усталости ежедневного приёма таблеток
- Уменьшение стигматизации

Схема ИИ + ННИОТ 2-го поколения

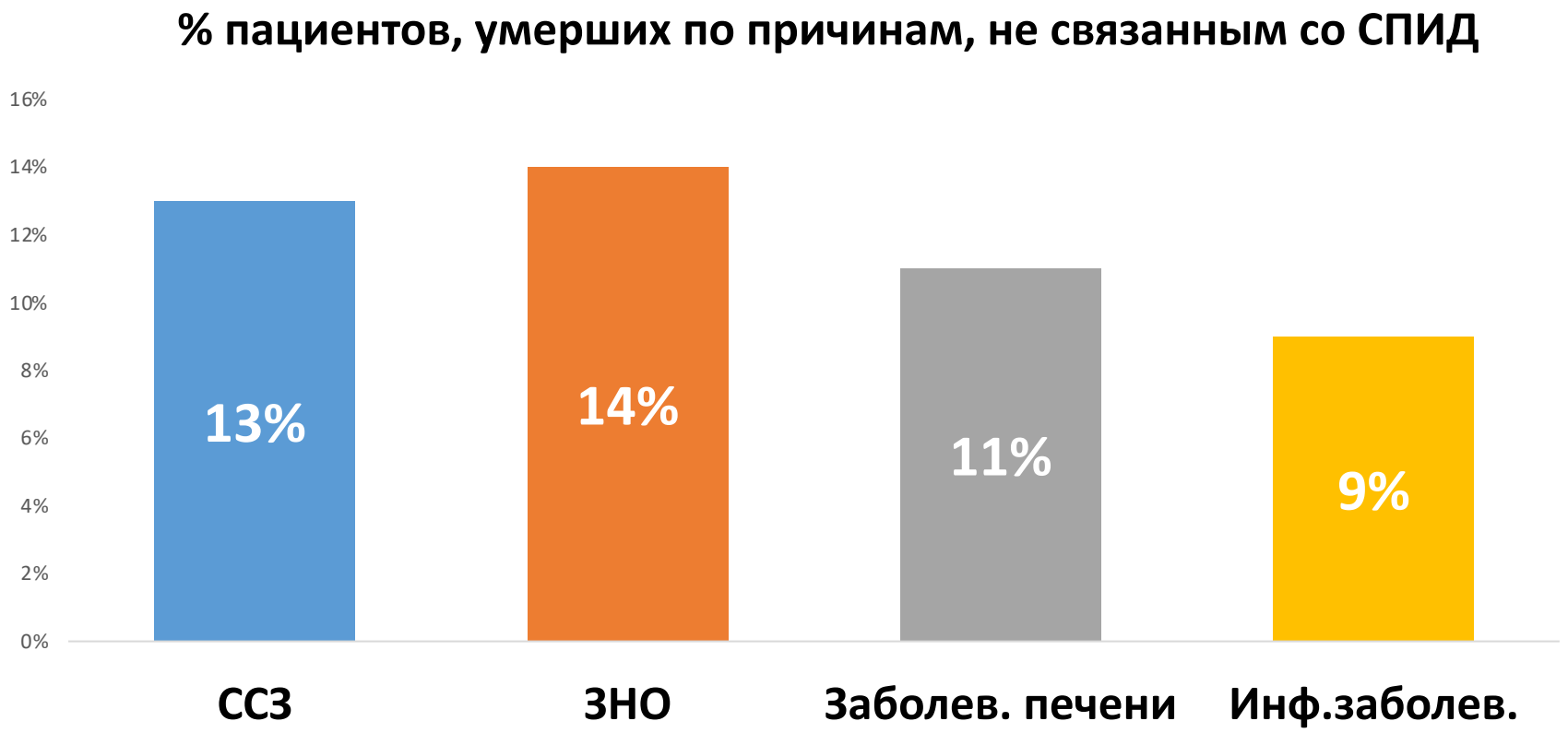
- Благоприятный профиль межлекарственных взаимодействий
- Снижение нагрузки на ЖКТ
- Уменьшение риска развития дислипидемии, ССЗ, ХБП, СД
- Уменьшение НЯ, связанных с митохондриальной токсичностью

Повышение качества жизни

Побочные действия АРВП в 2018 г. (n= 442)



Сердечно-сосудистые заболевания, опухоли и болезни печени – основные причины смерти ВИЧ+ пациентов, не связанные со стадией СПИДа



Мета-анализ 2016 г., всего n= 229 300, смертей n=11 373

Гетерогенность между группами - p = 0.000

ССЗ – сердечно-сосудистые заболенивая, ЗНО – злокачественные новообразования

Farahani et al. Int J STD AIDS. 2017 Jun;28(7):636-650.

Причины переключения АРВТ при вирусологической супрессии

- Документально подтвержденная токсичность
- Предотвращение долгосрочной токсичности
- Упреждение тяжелых межлекарственных взаимодействий
- Старение и/или сопутствующие заболевания
- Запланированная беременность
- Упрощение
- Удешевление

Стратегия лечения и профилактики ССЗ у людей, живущих с ВИЧ

1. Ранняя терапия[1]
2. Оценка и лечение традиционных факторов риска[1]
3. Увеличение применения статинов[1,2]
4. Отказ от курения[1,3–5]
5. Популяризация активного образа жизни/регулярной физической активности[1]
6. Оптимизация терапии для снижения риска со стороны сердечно-сосудистой системы[6,7]

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

1. EACS Society. Guidelines, Version 9.0, October 2017. Доступно по ссылке: www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf. Последний доступ: June 2018; 2. Althoff K et al. CROI 2017. #619; 3. Bedimo R et al. ID Week 2017. #2473; 4. Helleberg M et al. Clin Infect Dis 2013;56:727–34; 5. Veterans Health Administration. HIV Provider Smoking Cessation Handbook. July 2012; 6. Lundgren JD et al. CROI 2009. #44LB; 7. Ryom L et al. CROI 2017. #128LB.

Влияние АРВП на липидный профиль

TDF

TAF
RAL
DTG

RPV
ETV

ABC

EFV

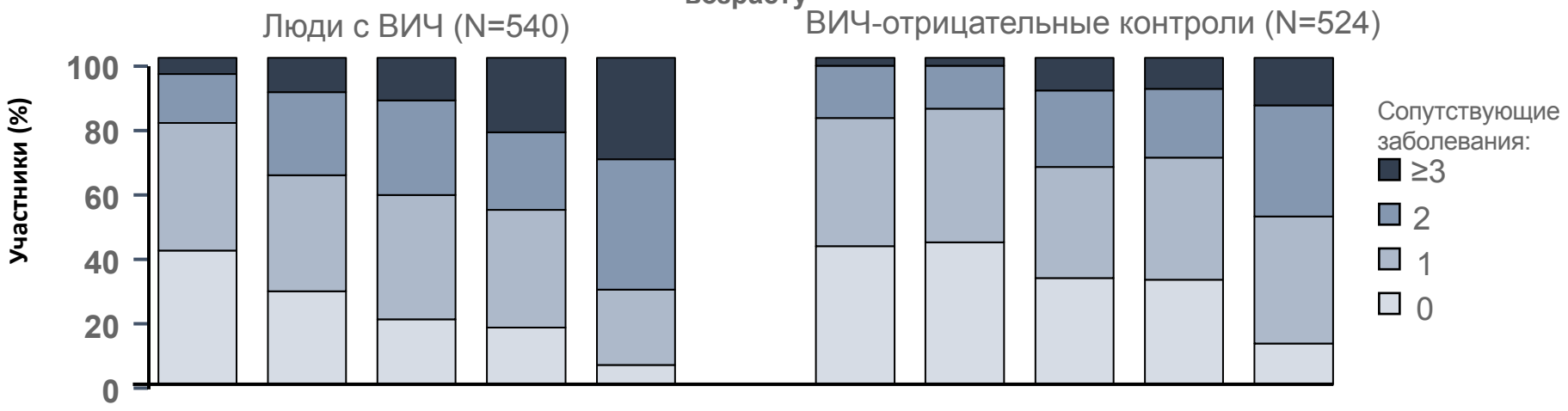
ATV/RTV or ATV/COBI
DRV/RTV or DRV/COBI
EVG/COBI

Slide credit: clinicaloptions.com

Сопутствующие заболевания у стареющих людей, живущих с ВИЧ инфекцией

Среднее число связанных с возрастом неинфекционных сопутствующих заболеваний у пациентов в возрасте 50 – 55, 60 – 65 и >65 лет было статистически значимо выше у ЛЖВ, чем у ВИЧ-отрицательных людей

Распределение числа связанных с возрастом неинфекционных сопутствующих заболеваний, стратификация по возрасту



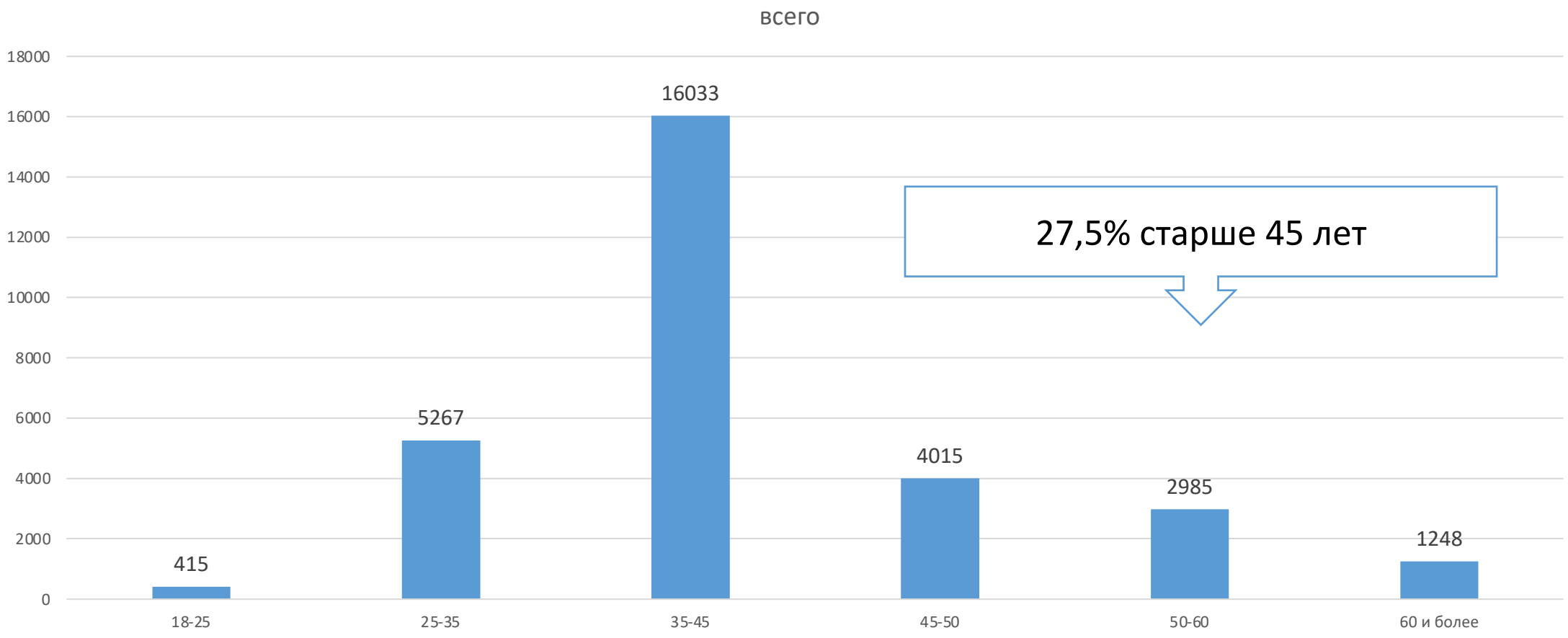
Возраст (лет)	45–49	50–54	55–59	60–64	≥65	45–49	50–54	55–59	60–64	≥65
Число участников	184	126	97	58	55	193	130	84	66	41

Перекрестные анализы связанных с возрастом неинфекционных сопутствующих заболеваний в проспективном когортном исследовании с участием 540 пациентов с ВИЧ и 524 ВИЧ-отрицательных контролей в Нидерландах

ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ

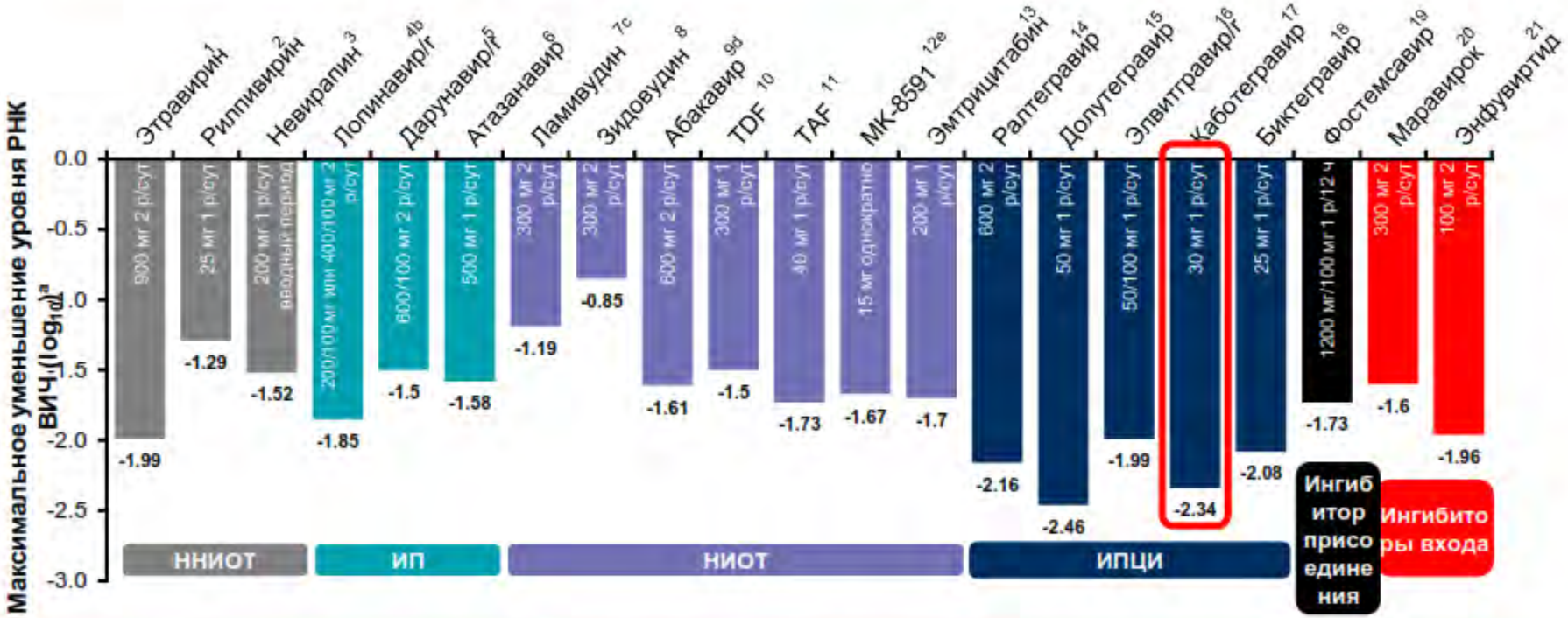
Schouten J et al. Clin Infect Dis 2014:59:1787–97.

Распределение диспансерной группы по возрасту на 1.01.2021(n=29963)



ИПЦИ проявляет сопоставимую или более высокую противовирусную активность по сравнению с лекарственными препаратами других классов

Обоснование механизма действия АРТ в качестве монотерапии: максимальное изменение уровня РНК ВИЧ (log_{10}) на протяжении 7–14 дней



По сравнению с другими АРВ препаратами САВ проявляет высокую противовирусную активность

[a]Среднее значение/медиана по наличию; [b]21-й день; [c]24-я неделя; [d]4-я неделя; [e]однократно.

Список литературы представлен в заметках к слайду.

Предпосылки для внедрения новых подходов в РФ

- Недостаточное количество фиксированных комбинаций доз в РФ
- Высокий уровень коморбидности (вирусные гепатиты)
- Высокий уровень сопутствующих заболеваний (ССЗ, СД, ХБП, ЖКТ)
- Большая доля пациентов с полипрагмазией (более 5 препаратов)
- Низкая приверженность к ежедневному приёму препаратов:
  - Пациенты с нейро-когнитивными расстройствами (возможно введение медицинскими работниками при активном посещении)
  - Пациенты со сменной работой, частыми командировками
  - ВИЧ-инфицированные подростки
  - Женщины после родов, ухаживающие за маленькими детьми

Проблемы внедрения схемы ДД:

- Пациент должен посетить Центр 1 раз в два месяца (легче забыть прийти, таблетки могут выдаваться от 3 до 6 месяцев, особенно, если пациент далеко живёт от Центра).
- Необходимо оповещать некоторых пациентов, особенно с нейро-когнитивными расстройствами
- Нет форм препаратов, чтобы пациент мог ввести сам (препараты вводятся в ягодицу)
- Нет данных по отдалённым нежелательным побочным реакциям
- В РФ субтип А6, который имеет мутации полиморфизма E138 A/K, L74I.

Выводы:

- Использование инъекционных препаратов – новая парадигма в лечении ВИЧ-инфекции
- Метаболически благоприятная пожизненная терапия позволит удержать пациента на терапии
- Удержание пациента на терапии – профилактика новых случаев заражения, тем самым является мероприятием по противодействию эпидемии в РФ

Ингибиторы Интегразы
Глазами сообщества

Приложение 5

Список центров, участвующих в исследованиях

Clinical Trial Sites
in Eastern Europe and Central Asia HIV, Viral Hepatitis, Tuberculosis Brief Landscape Review

Clinical Trial Sites

in Eastern Europe and Central Asia

HIV, Viral Hepatitis, Tuberculosis

Brief Landscape Review

March 2021

EATG European AIDS Treatment Group

Contents

Contents....2
List of Abbreviations....3
Disclaimer....4
Background....5
Project Methodology....5
Brief information about the requirements to clinical trial sites....6
Armenia....9
Azerbaijan....13
Belarus....15
Georgia....20
Kazakhstan....23
Kyrgyzstan....28
Moldova....32
Russia....35
Tajikistan....46
Ukraine....47
Uzbekistan....51

List of Abbreviations

CAB – Community Advisory Board
CRO – Contract Research Organisation
CT – Clinical Trial
CTS – Clinical Trial Site
EATG – European AIDS Treatment Group
EC – Ethics Committee
EECA – Eastern Europe and Central Asia
EEU – Eurasian Economic Union
EU – European Union
GCP – Good Clinical Practice
GLI – Global Laboratory Initiative
GLP – Good Laboratory Practice
GMP – Good Manufacturing Practice
GVP – Good Pharmacovigilance Practice
HBV – Hepatitis B Virus
HCV – Hepatitis C Virus
HIV – Human Immunodeficiency Virus
ICH – International Conference on Harmonization
IUATLD – International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
IMP – Investigational Medical Product
MDR-TB – Multi-drug resistant tuberculosis
NLN – Nordic Council on Medicines
SRLN – Supranational Reference Laboratory Network
TB – Tuberculosis
WHO – World Health Organisation
XDR-TB – extensively drug-restistant tuberculosis

Disclaimer

The information contained in this report has been taken from public sources or obtained through confidential interviews with country experts over the period of September-October 2020. This report represents an update of the first edition produced in 2015 and contains some of the data originally obtained over the period of November 2015.

The authors do not guarantee 100% accuracy of the data obtained from third parties and, likewise, might not share the opinions of third parties cited in this report. The authors do not carry any responsibility for the use or interpretation of data, conclusions and recommendations presented in this report by third parties. The conclusions and recommendations contained in this report express the points of view of the authors which might not coincide with views held by other interested parties. No mention of the clinical trial sites means that the authors of the report recommend these centres. The authors have made all possible efforts to provide up-to-date information about the laws and norms regulating the field of clinical trials, effective as of the date of the report. However, the lists of these norms and clinical trial sites may not be exhaustive; likewise, some of the norms may no longer have legal effect, and some of the sites might no longer function when this report is accessed.

The document can be subject to changes.

[The current draft was last reviewed on 17/3/2021]

Background

Access to new drugs for treating and preventing HIV, viral hepatitis and tuberculosis in Eastern Europe and Central Asia (EECA) remains limited. For some patients, clinical trials (CT) represent one of the few opportunities of getting access to life-saving treatment. The request to initiate clinical trials in EECA has been voiced by representatives of EECA countries at numerous meetings with pharmaceutical companies, including community advisory board meetings in Europe (ECAB) and EECA (Eurasian Community for Access to Treatment, ECAT). For some countries like Russia, conducting local clinical trials is a legal prerequisite for drug registration. Overall, there is limited information about CT centres in the region. To accumulate and analyse data about medical institutions potentially having capacity of conducing CTs of drugs for treating HIV, HCV, HBV and TB, EATG launched a pilot monitoring and analysis project. This report represents an update of the first edition produced in 2015.

The countries covered by this edition include Armenia, Azerbaijan, Belarus, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Moldova, Russia, Tajikistan, Ukraine, and Uzbekistan. Estonia, Latvia, Lithuania, Poland were covered by the first edition; the second edition does not cover them as it has been decided to focus the project on countries outside the European Union.

Project Methodology

A review of publicly available sources has been carried out to analyse basic requirements and the regulatory framework for clinical trials in the respective countries. The literature review covered regional and national standards. References to national laws and norms regulating the field of clinical trials are given in the respective country chapters.

The authors have established contacts with representatives of national non-governmental organisations to collect information about CT centres (CTC) potentially conforming to the requirements. The lists of clinical trial centres obtained from public sources or from country representatives are given in the country sections. The https://clinicaltrials.gov/ website was also used to collect information about the CTCs currently involved in conducting clinical trials of drugs for treating or preventing HIV, viral hepatitis, and tuberculosis.

The CTC lists in the respective country chapters include:

a) centres having official approval to conduct clinical trials from the respective regulatory body (as accessed both at the time of the report preparation and as

accessed in 2015 when the first report edition was prepared, unless evidence has been found that the centre no longer exists, has been re-named or restructured, or no longer has accreditation for conducting clinical trials);

b) centres identified by local experts as having capacity to conduct clinical trials in the field of HIV, viral hepatitis, and TB; and
c) centres referred to as currently involved in trials related to HIV, viral hepatitis, or TB on the clinicaltrials.gov website.

Whenever publicly available, references to websites containing these lists are given. The websites were last accessed over the period of September - October 2020.

The presence of a centre in the list does not mean the centre would actually conform to the requirements set by stakeholders such as pharmaceutical companies or regulatory bodies. It is also difficult to verify whether each centre currently meets the requirements by relying only the data publicly available. Such work should be performed by a team of experts, preferably through country visits. Alternatively, a large-scale qualitative survey using in-depth interviews with a range of national and international experts could be carried out.

Brief information about the requirements to clinical trial sites

According to the results of the literature review, general requirements for the clinical trial sites are set by the Good Laboratory Practice[1] and Good Clinical Practice[2] guidelines. Each country also sets its own standards regarding clinical trials. For most countries, the authors have been able to find this information; a brief review is presented in the respective country sections, following by a more detailed list of laws and regulations. These are normally available publicly in national languages.

The national requirements of most EECA countries stipulate that the sites should follow the GLP guidelines (for pre-clinical studies) and the GCP guidelines. For example, in Russia GCP is integrated as a standard through national regulatory norms (see the respective chapter in the report). According to national rules in most countries covered by the research, clinical trial sites must undergo a certification procedure to obtain an official approval for conducting clinical trials (notably, in Russia such certification shall no longer be applied starting from 2021, according to the updated information about regulatory norms). As stated above, the authors relied mostly on the lists of such centres available publicly.

[1] http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlaboratorypracticeglpandcompliancemonitoring.htm
[2] http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/3cc1aen_en.pdf

To gain a better understanding of the clinical trial field in EECA, interviews with representatives of international pharmaceutical companies producing drugs for preventing and treating HIV and viral hepatitis, as well as representatives of associations of clinical trial organisations were also conducted. According to the answers, all the work related to organising and conducting clinical trials is carried out through specialized contract research organisations (CRO), such as PRA Health Sciences[3] and PPD[4]. These organisations provide recommendations to the companies regarding the choice of clinical trial sites.

Almost all the trials conducted in the countries of EECA are phase III (pre-registration) clinical trials, and neither CROs nor pharmaceutical companies are willing to take the risks of choosing unreliable centres. In most cases, preference is given to centres which the company has experience of working with. Basically, the centres must meet the two major criteria:

- Compliance with GLP (pre-clinical studies) and GCP guidelines;
- Capacity to recruit participants quickly.

Countries are chosen primarily on operational considerations such as the ability to recruit the required number of participants in the required timeline and access to suitable and representative patient populations (e. g. genotypes). For some indications, the standard of care must be considered as most studies are conducted globally and use of concomitant and background medication needs to be consistent.

Compliance with GCP is normally verified by means of monitoring activities carried out by CRO and pharmaceutical companies, as well as relevant government authorities. These can be national (in Russia, for instance, such inspections are carried out by Roszdravnadzor) or foreign (for multicentral trials, such inspections can be carried out by FDA or EMA). Over the course of clinical trials compliance with GCP is audited either by independent audit companies or by the pharmaceutical companies themselves. There are summary reports about violations identified in clinical trials; such reports are published, for instance, by the Association of Clinical Trials Organizations.

Overall, the region is considered equally friendly for the conduct of clinical trials when compared to other regions of the world (this is a perception of one of the interviewees). Trials in the region usually start up in line with other regions and the number of

[3] http://prahs.com/
[4] http://www.ppdi.com/

participants recruited can be higher. Extra work can be involved when setting up a trial in Russia in most cases – local depot required, full translations of IB and protocol, as well as custom clearance issues.

Based on the absolute number of trials in the EECA countries (in accordance with the data of clinicaltrials.gov), one can assume that the most attractive countries for CTs among the ones covered by the project are Russia, Ukraine, and Georgia, respectively, followed by Belarus and Moldova. This is confirmed by interviews with experts and information in the media. Some countries, such as Kyrgyzstan, are in the process of developing a detailed regulatory framework for clinical trials. Country experts in Kyrgyzstan have indicated a lack of norms regulating CT as one of the obstacles for expanding this area in the country.

In 2020, some of the centres presented in this report have been involved in clinical trials of experimental drugs for treating COVID-19. For example, clinical trials of generic versions of favipiravir and remdesivir – drugs tested against COVID-19 – were performed in Russia to provide data for emergency registration of these drugs.

Armenia

The requirements for conducting clinical trials in the Republic of Armenia are included in the Procedure for Issuing Authorizations for Conducting Clinical Trials, the Procedure of Examination for this Purpose and a List of Necessary Documents, approved on February 28, 2019 (The Resolution of the Government of the Republic of Armenia No.168-N dated February 28, 2019) that replaces Order 24.01.2002 N 63.

The document states, among other things, that the list of sites eligible for conducting clinical trials must be approved by the Ministry of Health based on certain criteria, such as:
a) experience of conducting clinical trials of a given site;
b) technical capacity of a given site;
c) professional and research capacity of the staff.

The same decree states that to obtain an approval for conducting a clinical trial, the site should submit an application to the Ministry with a documentation package.

The following documents are required to conduct a clinical trial:
- authorisation to conduct a clinical trial (Ministry of Health)
- favourable opinion of the Ethics Committee for a clinical trial
- preclinical trials results demonstrating safety and efficiency of a drug product
- registration of a clinical trial with international / national / regional registers
- GCP, GMP
- inspection of a clinical trial
- accreditation of the clinical site
- authorisation for medicines import

Armenia has officially joined[5] the Agreement on Uniform Principles and Rules for the Circulation of Medicines within the Eurasian Economic Union (EEU), dated December 23, 2014[6]. The EEU regulatory framework has specific norms dedicated to the Good Clinical Practice of the EEU (**Decision No. 79 of Council of the Eurasian Economic Commission "On approval of the Rules of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union"**), Good Laboratory Practice of the EEU (**Decision No. 81 of Council**

[5] https://ria.ru/20161020/1479636936.html
[6] http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Sogl_LS_Itog.pdf

of the Eurasian Economic Commission), Rules for Conducting Clinical Trials of Biological Drugs (**Decision No. 89 of Council of the Eurasian Economic Commission**).

Other relevant Decisions and Recommendations on the level of the Eurasian Economic Union include:

- Decision No.78 of November 3, 2016 "On rules for registration and expertise of drug products for medical use";
- Decision No 85 of November 3, 2016 "On approving rules for bioequivalence tests of drugs products in the Eurasian Economic Union", as amended September 4, 2020;
- Decision No 202 of November 26, 2019 "On approving guidelines for pre-clinical safety trials with the purpose of conducting clinical trials and registering drug products";
- Decision No 87 of November 3, 2016 "On approving rules for good pharmacological vigilance practice of the Eurasian Economic Union";
- Recommendation No 42 of December 17, 2019 "On guidelines for selecting not studied drug products with the purpose of conducting clinical trials";
- Recommendation No 19 of November 3, 2020 "On applying principles of biostatistics in clinical trials of drug products";
- Recommendation of the Commission No 11 of July 17, 2018 "On guidelines for general issues related to conducting clinical trials";
- Recommendation No 25 of September 2, 2019 "Guidelines for pre-clinical and clinical studies of fixed-dose combinations of drug products".

The full texts of these documents can be found online on the website of the Eurasian Commission[7]. The national regulatory framework shall be ultimately brought in compliance with the requirements of the EEU.

The clinicaltrial.gov website contains 55 entries related to clinical trials in Armenia (accessed November 2020), with at least two trials related to TB and at least one related to HIV (behavioral study conducted by the *Hope and Help* NGO).

National Laws

1. The Law of the Republic of Armenia "On Medical Assistance and Healthcare" dated 04.03.1996, as updated October 11, 2000.

[7] http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/LS1/Pages/drug_products.aspx

2. The Law of the Republic of Armenia "The Medicine Act" dated 13.06.2016, as updated 28.03.2018, Law #**3P**-171; 12.12.2019, Law #**3P**-268; 07.02.2020, Law #**3P**-43; 14.04.2020, Law #**3P**-195; 05.06.2020, Law #**3P**-279.

Government Resolutions

1. The Resolution of the Government of the Republic of Armenia No.168-N dated February 28, 2019 "On approval of the procedure for issuing authorizations for conducting clinical trials, the procedure of examination for this purpose and a list of necessary documents, and on invalidating the resolution of the Government of the Republic of Armenia No. 63 dated January 24, 2002"
2. The Resolution of the Government of the Republic of Armenia No.1150-N dated February 28, 2019 "On the assignment of the body organizing and carrying out the examination of pharmaceutical inspections in the field of state regulation of the circulation of medicines"

Orders

3. Order of the Minister of Health of the Republic of Armenia dated May 17, 2011 No.05-**H** "On approval of the list of the documents required to obtain an authorization to conduct a clinical study and the Charter of the Ethics Committee."

List of Potential Clinical Trial Sites

Based on literature review and interviews with local experts, as well as analysis of the clinicaltrials.gov website, the following potential clinical trials centres and contract research organisations with a capacity of carrying out research in the field of HIV, viral hepatitis and TB have been identified:

1. Yerevan. Crocus Medical B.V. (Contract Research Organization) http://crocusmedical.com/?q=en/node/106; Telephone: +374 10 20 20 42, Mobile: +374 99 500741 Address: Adonts str. 2, 0014 Yerevan, Armenia, Business Centre "Eraz", corp. B, 2 floor[8]
2. Yerevan. Scientific Centre of Drug and Medical Technology Expertise after academician E. Gabrielyan CJSC. Yerevan 0051 49/4 Komitas av. http://www.pharm.am/index.php/en/home

[8] Here and hereinafter, the information about clinical trial centres is provided in the following format: city, name, address and contact details (if available)

3. Yerevan. Medical Research Centre of Dermatology and Sexually Transmitted Diseases.
4. Yerevan. Republican Medical Centre.
5. Yerevan. State Medical University. http://www.ysmu.am/en
6. Yerevan. National Centre for AIDS Prevention http://www.armaids.am/en/
7. Yerevan. National Treatment Centre for Pulmonology http://www.ntp.am/
8. Yerevan. School of Public Health, American University of Armenia Fund.
9. Yerevan. National Institute of Health named after Academician S. Avdalbekyan. http://www.nih.am/am
10. Yerevan. Prom-Test Laboratories https://www.promtest.am/en/clinical-researches-2/ Telephone: +374 60 44-58-58, +374 60 44-58-58, +374 11 58-58-58 Address: 28 Koghbatsi str, Yerevan 0002

Azerbaijan

The rules for conducting clinical trials in the Republic of Azerbaijan are described in the last updated version of the Resolution of the Cabinet of Ministers of the Republic of Azerbaijan No.83 dated April 30, 2010 "On approval of the rules for conducting scientific research, preclinical studies and clinical trials of medical drug products" (dated March 13, 2019, the Resolution of the Cabinet of Ministers of the Republic of Azerbaijan No.89). No official Russian or English translations of the whole document have been found online. There is paucity of official and mass media information about the rules for conducting clinical trials. Below follows a list of national laws and norms that the authors were able to identify as a result of literature review.

National Laws

1. The Law of the Republic of Azerbaijan **№**208-IIIQ "On Medicines" dated 22.12.2006, as updated October 14, 2016, November 29, 2016; April 14, 2017; April 25, 2017; May 02, 2017; May 18, 2018; November 30, 2018; May 18, 2019.

Government Resolutions

1. The Resolution of the Cabinet of Ministers of the Republic of Azerbaijan No.83 dated April 30, 2010 "On approval of the rules for conducting scientific research, preclinical studies and clinical trials of medical drug products ", as updated March 13, 2019.

The clinicaltrials.gov website contains 15 entries related to clinical trials in Azerbaijan, either active or completed (website accessed November 2020). None of them are related to HIV, viral hepatitis or TB.

List of Potential Clinical Trial Sites

Based on literature review and interviews with local experts, as well as analysis of the clinicaltrials.gov website, the following potential clinical trials centres and contract research organisations with a capacity of carrying out research in the field of HIV, viral hepatitis and TB have been identified (all located in Baku):

1. Centre for Analytical Expertise of Medicines under the Ministry of Health of Azerbaijan
2. Republican Clinic named after Mirkasimov
3. Research Institute of Clinical Medicine named after academician M.A.Topchubashev
4. Central Clinical Hospital

5. National AIDS Centre http://aids.az/ru/
6. Scientific Research Institute of Lung Diseases Baku, Sherifli str. 2514
7. Azerbaijan Gastroenterology and hepatology Association
8. Azerbaijan Medical University https://www.amu.edu.az/en/home
9. Medicines Analytic Review Centre (MARC)
10. Arterium corporation's representative office; http://www.arterium.ua/en/Contacts

Belarus

According to the analysis of the regulatory framework, a CT in Belarus can be done only by State Institutions approved by the Ministry of Health after obtaining a specific approval from the Ministry of Health (in the case of the positive results of the pre-clinical studies). The list of the approved centers is updated at least once a year and published on the website of the Republican Centre of Expertise and Tests in Healthcare[9]. The Republican Center of Expertise and Trials in Healthcare was established in 1997. The centre is currently responsible for all stages of registration, CT, as well as other tests, import/export movements and circulation of drug products and medical devices, pharmacovigilance, inspections including GCP and GMP (within the country and abroad). Verifying compliance with Good Pharmacy Practice (including GCP, GMP) also falls within their responsibility. The Republican Centre is also authorised to audit and control clinical trial sites.

The application forms are available on the official website. The documents are first submitted to the Ministry of Health: notarised translation is required. A local ethical committee of the research institution should approve the CT[10] before it is submitted to the Ministry of Health. The Ethics Committee, established in 2008, should also approve the CT as a part of the agreed procedure.

Belarus has officially joined the Agreement on Uniform Principles and Rules for the Circulation of Medicines within the Eurasian Economic Union (EEU), dated December 23, 2014[11]. The EEU regulatory framework has specific norms dedicated to the Good Clinical Practice of the EEU (**Decision No. 79 of Council of the Eurasian Economic Commission "On approval of the Rules of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union"**), Good Laboratory Practice of the EEU (**Decision No. 81 of Council of the Eurasian Economic Commission**), Rules for Conducting Clinical Trials of Biological Drugs (**Decision No. 89 of Council of the Eurasian Economic Commission**).

Other relevant Decisions and Recommendations on the level of the Eurasian Economic Union include:

---

[9] https://www.rceth.by/
[10] http://www.eurecnet.org/information/belarus.html
[11] http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Sogl_LS_Itog.pdf

- Decision No.78 of November 3, 2016 "On rules for registration and expertise of drug products for medical use";
- Decision No 85 of November 3, 2016 "On approving rules for bioequivalence tests of drugs products in the Eurasian Economic Union", as amended September 4, 2020;
- Decision No 202 of November 26, 2019 "On approving guidelines for pre-clinical safety trials with the purpose of conducting clinical trials and registering drug products";
- Decision No 87 of November 3, 2016 "On approving rules for good pharmacological vigilance practice of the Eurasian Economic Union";
- Recommendation No 42 of December 17, 2019 "On guidelines for selecting not studied drug products with the purpose of conducting clinical trials";
- Recommendation No 19 of November 3, 2020 "On applying principles of biostatistics in clinical trials of drug products";
- Recommendation of the Commission No 11 of July 17, 2018 "On guidelines for general issues related to conducting clinical trials";
- Recommendation No 25 of September 2, 2019 "Guidelines for pre-clinical and clinical studies of fixed-dose combinations of drug products".

The full texts of these documents can be found online on the website of the Eurasian Commission[12]. The national regulatory framework shall be ultimately brought in compliance with the requirements of the EEU.

The clinicaltrials.gov website contains 287 entries related to clinical trials in Belarus, either active or completed (website accessed November 2020). At least several of them are related to HIV, viral hepatitis, or TB.

National Laws

1. The Law of the Republic of Belarus "On Medicines" No.161-**3** dated 20.07.2006 as amended June 29, 2016. The current version is in use until 20.11.2020. The new version is approved on May 13, 2020 by the Republic of Belarus Act No13-**3**. It takes effect 20.11.2020.
2. The Law of the Republic of Belarus dated 18.06.1993 2435-XII "On Healthcare" (as amended 21.10.2016 No.433-**3**)

[12] http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/LS1/Pages/drug_products.aspx

Government Resolutions[13]

1. The Resolution dated May 07, 2009 No.50 "On approval of the technical code of the established practice "Good Clinical Practice" (as amended by the Resolution of the Ministry of Health of 04.05.2012 No.44, as amended by the Resolution of the Ministry of Health of 06.06.2012 No.60)
2. The Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 23.04.2015 No.53 "On making amendments to the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated May 07, 2009 No.50"
3. The Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 17.04.2015 No.46 "On approval of the Guidelines for the procedure and conditions for inspecting clinical trials of the medicines in terms of their compliance with the requirements of the Good Clinical Practice"
4. The Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus "On Technical Rating and Standardization" No.181 dated 29.12.2010
5. The Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 13.10.2008 No.168 "On establishing time rates for the services on approbation of the methods of analysis of medicines, pharmaceutical substances, medicines quality control when ordering their clinical trials and inspection of the quality of the medicines authorized in the Republic of Belarus prior to circulation, as well as the medicines in circulation in the Republic of Belarus, provided by the state healthcare organizations" (as amended 15.12.2015 under No.122)
6. The procedure for organization and performance of the Ethics Committee. Methodological recommendations No.16 dated 01.01.2000
7. The Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 28.03.2008 No.55 "On approval of the Regulations on the Ethics Committee" (as amended 17.04.2015)
8. The Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 28.03.2008 No.56 "On approving the technical code of common practice"

Orders

1. The Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No.250 dated October 15, 1997 "On Establishing State Enterprise "The Republican Centre of Expertise and Tests in Healthcare"
2. The Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No.251 dated 22.03.2016 "On Certain Aspects of Clinical Trials and on Repealing the Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No 1338 dated December 16,

[13] A regularly updated list of laws and regulations in force in the Republic of Belarus is available at the website https://www.rceth.by/ru/Documents/Drug

2010". *Comment: The Order which has been repealed stipulated the requirements for obtaining approval of the contracts for clinical trials by the Ministry of Health and set requirements as to the price of the CT contracts.*

List of Potential Clinical Trial Sites

Based on the data of the official internet site of the Ministry of Health, 102 clinical trials centres based in Belarus have been identified (data as of October, 2020)[14]; below follows the list of clinical centres which can be related to infectious diseases and tuberculosis based on the extra information given in the detailed description of the centres. The list also includes centres mentioned at the clinicaltrials.gov website and those identified by local experts.

1. Brest. Brest Regional Clinical Hospital, https://www.hospital.brest.by
2. Homel: Homel Regional Infectious Diseases Hospital, (Phase II-IV, profile "Diagnosis and treatment of infectious diseases"). http://uzgoikb.by/, Gomel, ul. Feduninskogo, 18
3. Homel. Homel Regional Clinical Hospital https://gokb.by/
4. Homel: Homel Regional Tuberculosis Clinical Hospital http://www.gotkb.by/
5. Hrodna: Hrodna Regional Infectious Diseases Hospital (Phase II-IV, profile "Diagnosis and treatment of infectious diseases") http://goicb.by/, 230030, Grodno, blvd Leninsky Komsomol, 57
6. Mahiliou. Mahiliou Regional Tuberculosis Dispensary, http://www.moptd.by/
7. Mahiliou. Mahiliou Regional Pediatric Clinical Hospital (infectious diseases) https://uzmodb.by/
8. Minsk. City Clinical Hospital No. 9 (liver diseases).
9. Minsk: Municipal Children's Infectious Diseases Hospital (Phase II-IV, profile "Diagnosis and treatment of pediatric infectious diseases") http://www.gdikb.by/, Minsk, ul.Yakubowski, 53, +375172565509
10. Minsk: Clinical Infectious Diseases Hospital, (Phase II-IV, profile "Diagnosis and treatment of infectious diseases") http://www.gkib.by/, 220002, Minsk, ul. Kropotkina, 76
11. Minsk. Minsk Clinical Centre for Phthisiopulmonology. http://mkcpf.by
12. Minsk. Central Military Clinical Medical Centre (infectious diseases) https://www.mil.by/ru/health/medicine/950/
13. Minsk. Republican Scientific and Practical Centre of Pulmonology and Tuberculosis, http://www.rnpcpf.by/en/one-window.html

[14] http://rceth.by/ru/Departments/Rcpl/Documents/2

14. Minsk. Minsk Scientific and Practical Centre of Surgery, Transplantology and Hematology State Institution. https://msth.by/english
15. Viciebsk: Viciebsk regional children's clinical centre, (Phase II-IV, profile "Infectious Diseases"). http://www.vdokb.by/index.php, 210022, Viciebsk, st. Chkalov, 14
16. Viciebsk. Viciebsk Regional Clinical Hospital http://vokb.vitebsk.by/
17. Viciebsk. Viciebsk Regional Tuberculosis Dispensary, http://tubdispvitvitebsk.by/
18. Viciebsk. Viciebsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital https://vokib.103.by
19. Republican Scientific and Practical Centre Mother and Child (infectious diseases in children) https://www.medcenter.by/

Georgia

To perform a CT in Georgia, a specific approval must first be obtained from the Ministry of Health; then, the CT must be approved by the Ethics Committee. The centre should comply with the national GCP standards. The documents are first submitted to local ECs; notarised translation is required. The national EC is not involved, except for cases of Phase I trials or medical devices. Accreditation of CT centres is not required.

The legislation and system of organising clinical trials in Georgia makes it attractive for international clinical trials. According to public sources, it can take as little as one month from the document preparation to the actual study launch.

Georgia was among the first countries in the region of Eastern Europe and Central Asia to initiate a study of pre-exposure prevention of HIV as part of a demonstration project[15], which is an indication of the country's potential capacity to conduct clinical trials in this field.

The clinicaltrials.gov website contains 415 entries related to clinical trials in Georgia, either active or completed (website accessed November 2020). Georgia ranks third in terms of the absolute number of trials among the project countries, after Russia and Ukraine. At least several of the entries are related to HIV, viral hepatitis, or TB.

National Laws

1. Law No.1775 dated 24.06.2005 About License and Permissions, as updated December 09, 2005; May 25, 2006; June 23, 2006; July 24, 2006; July 25, 2006; December 29, 2006; March 28, 2007; May 08, 2007; December 14, 2007; March 14, 2008; March 19, 2008; November 21, 2008; December 05, 2008; March 27, 2009; June 12, 2009; August 10, 2009; September 24, 2009; November 03, 2009; December 01, 2009; April 08, 2010; July 02, 2010; July 21, 2010; October 15, 2010; November 12, 2010; February 22, 2011; April 08, 2011; May 17, 2011; June 21, 2011; June 24, 2011; October11, 2011; October 13, 2001; November 08, 2011; December 09, 2011; December 20, 2011; December 27, 2011; March 16, 2012; March 20, 2012; March 27,2012; April 24,2012; May 25,2012; June 22,2012; September 06; 2013; November 29, 2013; February 05, 2014; February 20, 2014; May 14, 2014; May 29, 2014; September 18, 2014; March 20, 2015; June 12, 2015; April 13, 2016; March 22, 2017; April 21, 2017; May 17, 2017; June 01, 2017; June 28, 2017; December 07, 2017; May 04, 2018; June 27, 2018;

[15] https://aidscenter.ge/2018_05_05_eng.html

July 20, 2018; July 21, 2018; October 31, 2018; December 22, 2018; December 26, 2018; April 19, 2019; November 01, 2019; December20, 2019; February 19, 2020; March 17, 2020; May 22, 2020; June 12, 2020; June 26, 2020; June 25, 2020; July 15, 2020; July 17,2020.

2. Law No.5069-**вс** dated 27.06.2007 About Public Health, as updated November 03, 2009; March 09, 2010; March 23, 2010; September 24, 2010; November 12, 2010; March 22, 2011; March 27, 2012; May 08, 2012; March 25, 2013; May 29, 2014; March 20, 2015; April 01, 2015; May 01, 2015; July 08, 2015; November 11, 2015; December 11, 2015; April 13, 2016; June 24, 2016; June 01, 2017; December 07, 2017; June 27, 2018; July 05, 2018; October 31, 2018; November 14, 2018; December 22, 2018; April 02, 2019; April 23, 2020; May 22, 2020; July 14, 2020; July 17, 2020.
3. Law No.659 dated 17.04.1997 About Medicines and Pharmaceutical Activities, as updated December 09, 1999; July 13, 2000; December 28, 2000; December 18, 2001; April 10, 2002; December 25, 2002; May 08, 2003; August 13, 2004; June 08, 2005; October 11, 2005; March 21, 2008, June 18, 2008; August 10, 2009; September 24, 2009; February 12, 2010; July 21, 2010; November 12, 2010; December 17, 2010;March 27, 2012; July 30, 2013; December 25, 2013; June 27, 2015; December 23, 2017; July 05, 2018; September 10, 2018; September 02, 2020.

National Standard

1. Convention of Council Europe about human rights and biomedicine and its role in the legal coverage of a patient's rights and freedoms dated 24.01.2002.

List of Potential Clinical Trial Sites

Based on literature review and interviews with local experts, the following clinical trials centres have been identified:

1. Tbilisi. Arensia (phase I Clinical Trial Unit) http://www.arensia-em.com/phase-1-units/
2. Tbilisi. Ascentcrs http://www.ascentcrs.com/rus/ **Telephone:** +7 495 725 0438 **Address:** Lubliana str. 40159, Tbilisi, E-Mail: info@ascentcrs.com
3. Tbilisi. OCT https://oct-clinicaltrials.com/rus/contacts/geo **Telephone:** +995 (56) 882 81 74, E-Mail: georgia@oct-clinicaltrials.com
4. Tbilisi. Corex-depot http://www.ascentcrs.com/rus/ **Telephone:** +995 32 247 3825, **Address:** T. Shantladze, h. 3, Tbilisi E-Mail: info@corex-depot.com

Treatment and Prevention of HIV:

1. Batumi: Centre for Infectious Pathology, AIDS and tuberculosis, http://cloud.moh.gov.ge/Pages/SearchPage.aspx
2. Kutaisi, Centre for Infectious Pathology, AIDS and tuberculosis, no website available.
3. Tbilisi: Georgian Research Centre of AIDS and Clinical Immunology; http://www.aidscenter.ge/index_eng.html
4. Tbilisi: Tbilisi Infectious Diseases Hospital or Tbilisi Centre for Infectious Pathology, AIDS and Clinical Immunology

Tuberculosis:

1. Abastumani: Tuberculosis Hospital
2. Batumi: Centre for Infectious Pathology, AIDS and tuberculosis, http://cloud.moh.gov.ge/Pages/SearchPage.aspx
3. Kutaisi: Centre for Tuberculosis and Lung Disease in Western Georgia
4. Poti: Tuberculosis Hospital
5. Tbilisi, National Centre for Tuberculosis and Lung Disease, http://www.tbgeo.ge
5. Zugdidi: Regional Tuberculosis Clinical Hospital

Viral Hepatitis:

1. Tbilisi: Clinic of Hepatology "Hepa", http://www.hepaclinic.com/
2. Tbilisi: Georgian Research Centre of AIDS and Clinical Immunology; http://www.aidscenter.ge/index_eng.html
3. Tbilisi: "Mrcheveli", LLC, http://mrcheveli.com/
4. Tbilisi: "High technology Medical Centre, University Clinic", http://www.htmclinic.com/en/about-clinic/history-of-the-clinic
5. Tbilisi: Arensia Exploratory Medicine GmbH, http://www.arensia-em.com
6. Tbilisi: "Cito" Medical Centre, http://www.cito.ge/
6. Tbilisi: "Medical Research Centre" LLC
7. Tbilisi: "Anti-Sepsys Centre of Vakhtang Bochorishvili"

Kazakhstan

In Kazakhstan, an approval from the Ministry of Health is required to conduct a CT on the territory of the country. The trial should also be approved by the so-called Commission on Bioethics (in accordance with the new edition of the code, see below). The centre must comply with the national GCP. All the standards (GCP, GMP, GLP, GVP etc) were approved on May 27, 2015 by the Order of the Minister of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan No.392 and updated May 08, 2019 by Order No.KP **ДСМ**-71. Licensing of centres is required; a specific approval for importation of medicines must be obtained.

Prior to commencement of a clinical trial, a sponsor shall obtain a written authorisation of all the parties involved in the clinical trial for providing direct access to all the clinical databases involved in the trial, to all primary data/documents and reports for their monitoring and audits by the sponsor as well as the inspections of the clinical trials. During the clinical trials, the sponsor may order an audit of the clinical trials in order to control and ensure quality of the clinical trial, systematic and independent check of the documentation and activities of the parties involved in the trial; this is a desirable, but not a compulsory procedure.

Clinical trials in humans can be conducted in Kazakhstan only for domestic drug products. Foreign drug products can be registered with already completed 3 phases of clinical trials; in their case, only non-interventional, post-marketing studies can be conducted.

Kazakhstan has officially joined the Agreement on Uniform Principles and Rules for the Circulation of Medicines within the Eurasian Economic Union (EEU), dated December 23, 2014[16]. The EEU regulatory framework has specific norms dedicated to the Good Clinical Practice of the EEU (**Decision No. 79 of Council of the Eurasian Economic Commission "On approval of the Rules of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union"**), Good Laboratory Practice of the EEU (**Decision No. 81 of Council of the Eurasian Economic Commission**), Rules for Conducting Clinical Trials of Biological Drugs (**Decision No. 89 of Council of the Eurasian Economic Commission**).

---

16 http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Sogl_LS_Itog.pdf

Other relevant Decisions and Recommendations on the level of the Eurasian Economic Union include:

- Decision No.78 of November 3, 2016 "On rules for registration and expertise of drug products for medical use";
- Decision No 85 of November 3, 2016 "On approving rules for bioequivalence tests of drugs products in the Eurasian Economic Union", as amended September 4, 2020;
- Decision No 202 of November 26, 2019 "On approving guidelines for pre-clinical safety trials with the purpose of conducting clinical trials and registering drug products";
- Decision No 87 of November 3, 2016 "On approving rules for good pharmacological vigilance practice of the Eurasian Economic Union";
- Recommendation No 42 of December 17, 2019 "On guidelines for selecting not studied drug products with the purpose of conducting clinical trials";
- Recommendation No 19 of November 3, 2020 "On applying principles of biostatistics in clinical trials of drug products";
- Recommendation of the Commission No 11 of July 17, 2018 "On guidelines for general issues related to conducting clinical trials";
- Recommendation No 25 of September 2, 2019 "Guidelines for pre-clinical and clinical studies of fixed-dose combinations of drug products".

The full texts of these documents can be found online on the website of the Eurasian Commission[17]. The national regulatory framework shall be ultimately brought in compliance with the requirements of the EEU.

The clinicaltrials.gov website contains 110 entries related to clinical trials in Kazakhstan, either active or completed (website accessed November 2020). At least several of them are related to HIV, viral hepatitis, or TB.

National Laws

1. The Code of the Republic of Kazakhstan dated July 7, 2020 No.360-VI "On Population Health and Healthcare System"[18]
2. Law of the Republic of Kazakhstan of April 15, 2013 No 88-V "On government services" (as amended June 25, 2020)

Orders

[17] http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/LS1/Pages/drug_products.aspx
[18] https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=34464437

1. Order of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan dated April 2, 2018, No. 142 on Approval of the rules for conducting pre-clinical (non-clinical) trials, clinical trials, clinical and laboratory trials, medical devices for in-vitro diagnostics, and issuing approvals for conducting clinical trials and (or) tests of medicines and medical devices (with amendments and additions as of 01.06.2020)[19]
2. Order of the Minister of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan dated May 29, 2015 No.421. "On approval of the rules for pharmacological vigilance of medicines, medicines safety, quality and effectiveness monitoring ", as updated and amended May 27, 2019[20]
3. Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated July 18, 2018 No.432 "On the approval of the composition and the Regulation on the Central Ethics Commission"
4. Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated October 23, 2020 No ҚР ДСМ-151/2020 "On establishing a Provision on Central Commission on Bioethics"
5. Order of the Minister of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan dated March 10, 2015 No.127. Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on April 15, 2015 under No.10735 "On approval of the rules of accreditation in the field of healthcare" as updated April 04, 2020.
6. Order of the Minister of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan dated November 18, 2009 No.736. Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on November 26, 2009 under No.5926 " On approval of the Rules for the examination of medical drug products and medical devices" as updated April 19, 2019, March 21, 2020.
7. Order of Prime Minister of the Republic of Kazakhstan dated October 29, 2020, No. 138-p "On measures to implement The Code of the Republic of Kazakhstan dated July 7, 2020 No.360-VI "On Population Health and Healthcare System""

National Standard

1. The State Standard of the Republic of Kazakhstan. Good Clinical Practice. (Attachment 2 to Order No.392 dated May 27, 2015, updated May 08, 2019
2. The State Standard of the Republic of Kazakhstan. Medicines Manufacture. Good Manufacturing Practice. (Attachment 3 to Order No.392 dated May 27, 2015, as updated May 08, 2019

[19] https://www.pharm.reviews/images/document/2020/2020-60-prikaz-compressed.pdf
[20] https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=39119765#pos=0;0

List of Potential Clinical Trial Sites

Based on the data published on the website of the National Centre for Expertise of Drug Products and Medical Devices[21] under the Ministry of Health, over 30 clinical trials centres based in Kazakhstan have been identified. Below follows a list of CT cites which can be related to the field of infectious diseases based on the textual analysis of the titles. The full list is available in Russian on the website[22]. The list also contains sites identified through the clinicaltrials.gov website.

1. Aktobe. West-Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University https://www.zkgmu.kz/ru/
2. Almaty. National Scientific Centre of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, http://eng.nncf.kz/, 050010, Almaty, ul. K. Bekhozhina, 5
3. Almaty. Dermatology Research Centre. Raiymbek prospect, 60, www.dsnikvi.kz, tel: (727) 230-48-75, (727) 230-16-39, (727) 230-40-85
4. Almaty. City Hospital No.7 of Almaty, http://www.gkb7.kz/, tel: +7 (727) 270-86-06, 270-86-31, 270-56-33, +7 (727) 270-86-16, e-mail: info@gkb7.kz
5. Almaty. Almaty State Institute of Vocational Training in the field of Healthcare
6. Almaty. Central Clinical Hospital of the Medical Centre under the Administrative Department of the President of Kazakhstan
7. Almaty. City Tuberculosis Clinic under the Healthcare Department of Almaty
11. Almaty. Crocus Medical B.V. (Contract Research Organization) http://crocusmedical.com/?q=en/node/106; Telephone: +7 (727) 272 63 99, +7 778 974 09 44, +7 778 974 09 43 Address: 308-531 Seyfullina St. (Saryaka-Aluan business center), Almalinsky District
12. Almaty. MedExpert https://medexpert.group/ Address: st. Karasay Batyra, b. 152/1, of. 500, Telephone: +7 727 250 0011, +7 776 250 00 11, E-mail: info@medexpert.group
8. Karaganda. Karaganda State Medical Academy, http://www.kgmu.kz, Karaganda, ul. Gogol, 40
9. Nur-Sultan. National Medical Research Centre, http://nnmc.kz/, Astana, pr. Abylaikhana, 42, e-mail: national_clinic@nnmc.kz
10. Nur-Sultan. Kazakh State Medical Academy, http://www.kazgma.kz/, Sary-Arka street, 33, Astana

[21] https://www.ndda.kz/category/mainpage
[22] https://www.ndda.kz/category/mi_prechen_klin_issled

11. Nur-Sultan. Astana Medical University, http://www.amu.kz, Astana, ul. Beibitshilik, 49**A**
12. Nur-Sultan. National Centre of Biotechnology, http://www.biocenter.kz, 13/5, Kurgalzhynskoye road, Astana, 010000, tel: +7 (7172) 70-75-65
13. Nur-Sultan. University Medical Centre. http://umc.org.kz/contacts/
14. Semey. Semipalatinsk State Medical University. https://semeymedicaluniversity.kz/
15. Shymkent. South-Kazakhstan State Medical Academy

Kyrgyzstan

Conducting clinical trials on the territory of Kyrgyzstan requires an authorisation from the Department of Medicines and Medicinal Devices Provision of the Ministry of Health of the Republic of Kyrgyzstan.

There are several articles in the local media stating that in real-life settings clinical trials are not conducted due to a lacking regulatory framework. In 2018-2019 there were announcements about planned renewal of the laws regulating CTs; however, no additional data regarding it was found in the public domain[23]. The new procedure, according to the media, has been developed based on the rules set by the Eurasian Economic Committee, dated February 12, 2016 (No. 29)[24] and November 3, 2016 (No. 79)[25]. It is likely that in the future Kyrgyzstan will follow the procedures in accordance with the rules of the common market of the Eurasian Economic Union (EEU).

Kyrgyzstan has officially joined the Agreement on Uniform Principles and Rules for the Circulation of Medicines within the Eurasian Economic Union (EEU), dated December 23, 2014[26]. The EEU regulatory framework has specific norms dedicated to the Good Clinical Practice of the EEU (**Decision No. 79 of Council of the Eurasian Economic Commission "On approval of the Rules of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union"**), Good Laboratory Practice of the EEU (**Decision No. 81 of Council of the Eurasian Economic Commission**), Rules for Conducting Clinical Trials of Biological Drugs (**Decision No. 89 of Council of the Eurasian Economic Commission**).

Other relevant Decisions and Recommendations on the level of the Eurasian Economic Union include:

- Decision No.78 of November 3, 2016 "On rules for registration and expertise of drug products for medical use";
- Decision No 85 of November 3, 2016 "On approving rules for bioequivalence tests of drugs products in the Eurasian Economic Union", as amended September 4, 2020;

---

[23] https://www.aipm.kz/ru/novosti-i-sobytiya/1364-v-kyrgyzstane-obsuzhdaetsya-proekt-novykh-pravil-provedeniya-klinicheskikh-issledovanij.html
[24] http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/MD/Pages/medical_devices.aspx
[25] http://base.garant.ru/71546282/
[26] http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Sogl_LS_Itog.pdf

- Decision No 202 of November 26, 2019 "On approving guidelines for pre-clinical safety trials with the purpose of conducting clinical trials and registering drug products";
- Decision No 87 of November 3, 2016 "On approving rules for good pharmacological vigilance practice of the Eurasian Economic Union";
- Recommendation No 42 of December 17, 2019 "On guidelines for selecting not studied drug products with the purpose of conducting clinical trials";
- Recommendation No 19 of November 3, 2020 "On applying principles of biostatistics in clinical trials of drug products";
- Recommendation of the Commission No 11 of July 17, 2018 "On guidelines for general issues related to conducting clinical trials";
- Recommendation No 25 of September 2, 2019 "Guidelines for pre-clinical and clinical studies of fixed-dose combinations of drug products".

The full texts of these documents can be found online on the website of the Eurasian Commission[27]. The national regulatory framework shall be ultimately brought in compliance with the requirements of the EEU.

The clinicaltrials.gov website contains 39 entries (accessed November 2020) related to clinical trials in Kyrgyzstan (either active or completed), of which at least two are related to TB (one conducted in Bishkek, the other one in Kara-Suu, Osh Region).

National Laws

1. The Law of the Republic of Kyrgyzstan "On Medicine Circulation" No.165 dated 02.08.2017, as updated May 03, 2018; August 25, 2020.

Orders

1. Order of the Ministry of Health of the Republic of Kyrgyzstan dated July 25, 2008 No.386 "On Converting the Bioethics Committee under the Pharmacological Committee of the Department of the Medicines and Medicinal Devices Provision into the Bioethics Committee under the Ministry of Health of the Republic of Kyrgyzstan"
2. Order of the Ministry of Health of the Republic of Kyrgyzstan dated June 09, 2011 No.2850 on implementation of Resolution of the Government of the Republic of Kyrgyzstan dated April 06, 2011 No.137 "On approval of the Technical Regulations "On Safety of Medicines for Human Use"

[27] http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/LS1/Pages/drug_products.aspx

3. Order of the Ministry of Health of the Republic of Kyrgyzstan dated April 11, 2017 No.302 on approval of "Regulation on the accreditation of healthcare organizations conducting clinical trials of medicines in the Republic of Kyrgyzstan", as updated June 01, 2020.

Government Resolutions

1. The Resolution of the Government of the Republic of Kyrgyzstan "On approval of the Technical Regulations "On Safety of Medicines for Human Use", dated April 06, 2011 No.137, as updated March 15, 2017; July 05, 2018; August 28, 2018; December 06, 2018.

National Standard

1. The Standard of the Republic of Kyrgyzstan "Medicinal Products. Rules for Conducting Clinical Trials", dated 16.09.2010

List of Potential Clinical Trial Sites

Based on literature review and interviews with local experts, as well as analysis of the clinicaltrials.gov website, the following potential clinical trials centres and contract research organisations with a capacity of carrying out research in the field of HIV, viral hepatitis and TB have been identified:

1. Bishkek. Kyrgyz National Research Centre for Tuberculosis (National Center of Phthisiatry), Bishkek, ul. Akhtunbaeva, 90-**A**, tel: +996 (312)470924, +996 (312)470925; https://www.facebook.com/TBinKG/
2. Bishkek. National Centre under the Ministry of Health of Kyrgyzstan
3. Bishkek. Republican Dermatology Clinic
4. Bishkek. Republican Infectious Disease Clinic, Bishkek, ul.Tolstogo, 70, rki1961@ktnet.kg tel: +996 312 59 00 53
5. Bishkek. Republican Pediatric Clinic, Bishkek, Akhtunbaeva, 190, tel: +996 (312) 48-42-33
6. Bishkek. City Clinical Hospital #6, Bishkek, ul. Dzhantosheva, 117, tel: +996 (312) 57-09-76, +996 (312) 57-09-75
7. Bishkek. City Clinical Hospital #1, Bishkek, ul. Fuchika, 15, tel: +996 (312) 64-45-09
8. Bishkek. MedExpert https://medexpert.group/ Address: st. Turusbekova, b. 109/3, of. 302, Telephone: +996 777 25 00 11, E-mail: info@medexpert.group
9. Kara Suu (Osh Region). Kara Suu District Tuberculosis Hospital.

10. Osh. Osh Clinical Hospital, incl. Osh Pediatric Clinical Hospital, Osh, ul. Verkhne-Uvamskaya, 10, tel: +996 (3222) 55852.
11. Osh. Osh Oblast Tuberculosis Hospital.

Moldova

To perform a CT in Moldova, a specific approval must first be obtained from the Ministry of Health. The body responsible for granting these approvals is the Medicines and Medical Devices Agency[28], that was established in 2005 and is responsible for regulating the clinical trial field. All the CTs must also be approved by the Ethics Committee established in 2016.

The centre should comply with national GCP standards. Accreditation of CT centres is required; also, a specific approval for importation of medicines must be obtained. It is not obligatory to include the CT into the national list of CTs.

All the documentation related to regulating the field of clinical trials, including templates for applications, is available at the website of the Medicines and Medical Devices Agency.

As of November 2020, the list of CTs in Moldova (also available at the website of the Medicines and Medical Devices Agency[29]) included 126 CTs at different phases. These include at least several trials of drugs for treating HCV, HBV and MDR and XDR-TB.

The clinicaltrials.gov website contains 213 entries related to clinical trials in Moldova, either active or completed (website accessed November 2020). At least several of them are related to HIV, viral hepatitis, or TB.

Moldova was among the first countries in the region of Eastern Europe and Central Asia to initiate a study of pre-exposure prevention of HIV as part of a demonstration project[30], which is an indication of the country's potential capacity to conduct clinical trials in this field.

National Laws

1. The Law of the Republic of Moldova "On Pharmaceutical Activities" No.1456-XII dated May 25, 1993, as updated January 2, 1998; December 24, 1998; March 13, 2003; July 24, 2003; February 19, 2004; Mach 16, 2007; April 01, 20011; March 03, 2012; June 14, 2013; July 30, 2015, September 23, 2016;

[28] https://amdm.gov.md/en/about-us
[29] https://amdm.gov.md/ro/actele-necesare-privind
[30] https://www.aidsmap.com/news/mar-2020/supporting-prep-eastern-europe-and-central-asia

April 06, 2017; July 20, 2017; Jul 21,2017; September 21, 2017; December 15, 2017; February 23, 2018; May 24,2018; July 05, 2018; July 7, 2018; November 30, 2018.

2. The Law of the Republic of Moldova "On Medicines" No.1409-XIII, dated December 17, 1997, as updated March 13, 2003, July 21, 2005; March 16, 2007; April 01, 2011; March 06, 2012; June 14, 2013; April 03, 2015; April 06, 2017; July 21, 2017; September 21, 2017; February 23, 2018; May 24, 2018; July 05, 2018; July 27, 2018; November 08, 2018; November 30, 2018.
3. The Law of the Republic of Moldova dated October 27, 2005 No.263-XVI "On Patient Rights and Responsibilities", as updated February 14,2008; December 14, 2007; May 16, 2008; July 31, 2015; July 20, 2017; July 21, 2017; May 24, 2018; July 27, 2018; November 08, 2018.

Government Resolutions

1. The Resolution of the Government of the Republic of Moldova No.424, dated June 09, 2014 "On the draft law on making amendments and supplements to certain legislative acts"
2. The Resolution of the Government of the Republic of Moldova No.5, dated January 18, 2016 "On National Committee for Clinical Trials Ethic Expertise"
3. The Resolution of the Government of the Republic of Moldova dated January 23, 2013 No.71 "On approval of the Regulations on organization, functioning, framework and limit headcount of the staff of the Agency for medicines and medicinal products", as updated January 18, 2016; October 10, 2016; September 06, 2017; November 21, 2017; March 12, 2018

Orders

1. The Order of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Moldova No.309 dated 26.03.2013 "On approval of the Rules of the Food Manufacturing Practice (GMP) for medicines intended for human use"
2. The Order of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Moldova No.10 dated 14.01.2001 "On the procedure for conducting medicines clinical trials in the Republic of Moldova"
3. The Order of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Moldova No.22 dated 12.01.2006 "On amendments to Order of the Ministry of Health of the Republic of Moldova No.10 dated 14.01.2001 "On the procedure for conducting clinical trials of medicines in the Republic of Moldova"
4. The Order of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Moldova No.382 dated February 15, 2002 "On approval of the Guidelines for the medicines registration procedure in the Republic of Moldova", as updated February 05, 2010.

5. The Order of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Moldova No.739 dated 23.07.2012 "On authorization of the medicines for human use and approval of the post-marketing changes", as updated November 27, 2015.
6. The Order of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Moldova No.358 dated May 12, 2017 On the approval of the Regulation on the pharmacovigilance activities implementation

List of Potential Clinical Trial Sites

Based on literature review and interviews with local experts, the following clinical trials centres or organisations which can have information about such centres have been identified:

1. Chisinau. Republican Clinical Hospital named after Timofei Mosneaga, http://scr.md/page/ro-contacte-38
2. Chisinau. Arensia (phase I Clinical Trial Unit) http://www.arensia-em.md/
3. Chisinau. Infectious Clinical Hospital (n.a. Toma Ciorba)
4. Chisinau. Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova
5. Chisinau. Public Medical Sanitary Institution Institute of Phtysiopneumology "Chiril Draganiuc" , MDR TB dept No.1 http://www.ifp.asm.md/en
6. Chisinau. Ministry of Health Hospital
7. Chisinau. Institute of Cardiology, http://www.asm.md/?go=membrii-colectivi&list=1&n=2&m=14&new_language=1
8. Chisinau. National Scientific and Practical Centre in Emergency Medicine
9. Chisinau. Institute of Neurology and Neurosurgery, http://inn.md/
10. Chisinau. Scientific Research Institute of Mother and Child, http://www.asm.md/?go=membrii-colectivi&list=1&n=2&m=15&new_language=1
11. Chisinau. Psychiatric Hospital, Municipal Clinical Hospital No.1
12. Chisinau. "Trinity", Municipal Clinical Hospital No.3
13. Chisinau. "Medpark", International Hospital, http://www.medpark.md/en/contact

Russia

In order to register a drug in Russia, clinical trials to demonstrate safety and efficacy of that drug must be performed on the territory of the Russian Federation (Article 18 of the Federal Law No.61 "On Circulation of Medicines" as amended July 13, 2015[31]); in case of orphan diseases (direct translation), results of clinical trials performed outside Russia can also be considered as a basis for registration. Order No.200н of April 01, 2016 stipulates the rules for performing clinical trials based on good clinical practice[32]. According to Federal Law No.61, it used to be mandatory for clinical trial sites to get accredited by the respective federal institution based on the rules set by the Government of Russia in Decree No.683 of September 3, 2010[33]. It is important to note, however, that starting from January 1, 2020, it will no longer be obligatory, and Decree No.683 shall no longer be applied[34].

In 2012, a comparative analysis of differences between the EU and RF legislation was conducted; the results are available online: http://ec.europa.eu/health/files/international/report_clinical-trials__sept2012.pdf

According to the Russian legislation currently in force, a report on the clinical trial results should be submitted to the Ministry of Health within three months after the completion of the study (part 11 of article 40 of the Federal Law of 12.04.2010 N 61-FZ " On Circulation of Medicines "). When it comes to studies applied for starting from September 4, 2016, these should meet comprehensive requirements for the final report. These requirements correspond to the international standards as set by ICH E3 (art. 9 of Good Clinical Practice Rules, approved by the Ministry of Health, Order of April 1, 2016 No.200н). However, it has been argued that such report meeting the ICH E3 requirements cannot be prepared within three months; another critical point is that this report cannot be based on the conclusions of medical organisations[35].

In order to initiate a CT in Russia, a special approval must be obtained from the Ministry of Health; more specifically, this approval is issued on the basis of the assessment carried out by the National Centre for Expertise of Products for Medicinal Use. This organisation

[31] https://roszdravnadzor.gov.ru/spec/drugs/controllslp/documents/12400 (Russian Language only)
[32] https://roszdravnadzor.gov.ru/spec/drugs/controllslp/documents/33292
[33] http://base.garant.ru/12178533/#ixzz6bSCXK8mR
[34] http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_355035/4b7a61067ade0e15734d6c5fc943f7ef3610170c/
[35] http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=379

has on several occasions been criticised by the Association of Clinical Trial Organizations due to the fact that several multinational CTs, including those in the field of HIV and HCV, did not receive the needed approval on unclear grounds.

Russia is part of the Agreement on Uniform Principles and Rules for the Circulation of Medicines within the Eurasian Economic Union (EEU), dated December 23, 2014[36]. The EEU regulatory framework has specific norms dedicated to the Good Clinical Practice of the EEU (**Decision No. 79 of Council of the Eurasian Economic Commission "On approval of the Rules of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union"**), Good Laboratory Practice of the EEU (**Decision No. 81 of Council of the Eurasian Economic Commission**), Rules for Conducting Clinical Trials of Biological Drugs (**Decision No. 89 of Council of the Eurasian Economic Commission**).

Other relevant Decisions and Recommendations on the level of the Eurasian Economic Union include:

- Decision No.78 of November 3, 2016 "On rules for registration and expertise of drug products for medical use";
- Decision No 85 of November 3, 2016 "On approving rules for bioequivalence tests of drugs products in the Eurasian Economic Union", as amended September 4, 2020;
- Decision No 202 of November 26, 2019 "On approving guidelines for pre-clinical safety trials with the purpose of conducting clinical trials and registering drug products";
- Decision No 87 of November 3, 2016 "On approving rules for good pharmacological vigilance practice of the Eurasian Economic Union";
- Recommendation No 42 of December 17, 2019 "On guidelines for selecting not studied drug products with the purpose of conducting clinical trials";
- Recommendation No 19 of November 3, 2020 "On applying principles of biostatistics in clinical trials of drug products";
- Recommendation of the Commission No 11 of July 17, 2018 "On guidelines for general issues related to conducting clinical trials";
- Recommendation No 25 of September 2, 2019 "Guidelines for pre-clinical and clinical studies of fixed-dose combinations of drug products".

---

36 http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Sogl_LS_Itog.pdf

The full texts of these documents can be found online on the website of the Eurasian Commission[37]. The national regulatory framework shall be ultimately brought in compliance with the requirements of the EEU.

The clinicaltrials.gov website contains 5201 entries related to clinical trials in Russia, either active or completed (website accessed November 2020). Russia ranks first in terms of the absolute number of trials among the project countries. At least several of the entries are related to HIV, viral hepatitis, or TB.

Below follows a list of laws and norms regulating the field of clinical trials in Russia (database accessed October 2020):

Federal Laws

1. Federal Law as of 12.04.2010 No.61-FZ "On Circulation of Medicines". http://base.garant.ru/12174909/
2. Tax Code of the Russian Federation (certain provisions), stipulating the sum of duties to be paid http://base.garant.ru/10900200/
3. Federal Law dated November 21, 2011 N 323-FZ "On the Basics of Healthcare in Russia" (certain provisions) http://base.garant.ru/12191967/

Government Resolutions

1. The Resolution of the Russian Federation Government of September 29, 2010 N 771 "On the order of medicines import into the Russian Federation", as updated June 03, 2011: December 05, 2011; September 04, 2012; October 15, 2014; December 28, 2016; http://base.garant.ru/12179210/
2. The Resolution of the Russian Federation Government of September 13, 2010 N 714 "On approval of standard rules of mandatory life and health insurance of a person participating in clinical studies of a drug product", as updated September 04, 2012; October 15, 2014; http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_104843/
3. The Resolution of the Russian Federation Government of September 3, 2010 N 673 "On approval of Rules of import into the Russian Federation and export out of the Russian Federation of biological materials obtained during clinical studies of **a** medical drug product", as updated December 05, 2011; September 04, 2012; October 15, 2014; http://base.garant.ru/12178570/#ixzz6bSC2Vta4

[37] http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/LS1/Pages/drug_products.aspx

4. The Resolution of the Russian Federation Government of September 3, 2010 N 683 "On approval of Rules of medical institutions accreditation to carry out clinical studies of medical drug products", as updated December 05, 2011; September 04, 2012. http://base.garant.ru/12178533/#ixzz6bSCXK8mR (NOTE: *loses validity starting from January 1, 2021*)
5. The Government Decree of September 15, 2008 N 688 "On approval of lists of codes of medical goods liable to the value added tax on the tax rate of 10 percent", as updated December 8, 2010; February 06, 2012; October 11, 2012; г., February 26 2014; August 28, 2014; June 30, 2015; January 23, 2018; Mach 20, 2018; October 21, 2019; February 06, 2020; http://base.garant.ru/12162374/#ixzz6bSCyhEJp
6. Ministry of Health and Social Development of Russia Order N703н of August 23, 2010 "On approval of a form of the message of completion, suspension or termination of a clinical study of a medical drug product"; http://base.garant.ru/12178738/
7. Ministry of Health and Social Development of Russia Order N748 of August 26, 2010 "On approval of the issuance of authorization to conduct a clinical study of a medical drug product" (in the wording of the Russian Federation Ministry of Health Order March 13, 2015 N111н); https://minzdrav.gov.ru/documents/7481-prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rossii-748-ot-26-avugusta-2010-g
8. Ministry of Health and Social Development of Russia Order N753н of August 26, 2010 "On approval of the procedure for organizing and conducting an ethical review of the possibility of a clinical study of a medical drug product and form of conclusion of the Board of Ethics" http://ivo.garant.ru/#/document/12178437/paragraph/1:0
9. Ministry of Health and Social Development of Russia Order N775н of August 31, 2010 "On approval of the procedure to consider a report of the need for changes in the medical drug product clinical studies protocol" https://roszdravnadzor.gov.ru/spec/drugs/controllslp/documents/153
10. Ministry of Health and Social Development of Russia Order N951н of November 02, 2010 "On approval of the register of permits issued (decisions to refuse to issue permits) to import into the Russian Federation and export from the Russian Federation of the biological materials (samples of biological fluids, tissues, secretions and excreta, physiological and pathological secretions, swabs, scrapings, microorganisms, biopsies) obtained from clinical studies of medical drugs" http://base.garant.ru/12180854/
11. Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation Order № 751н of August 26, 2010 "On rules for maintaining the register of investigators conducting clinical trials of medical drugs and the procedure for posting it on the official website of the Ministry on the Internet" http://base.garant.ru/4190946/

12. Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation Order **№** 752**н** of August 26, 2010 "On approval of the procedure for publishing and posting on the website of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation on the Internet of the list of medical organizations entitled for clinical trials conducting" https://minzdrav.gov.ru/documents/7477-prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rossii-752n-ot-26-avgusta-2010-g
13. Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation Order **№** 754**н** of August 26, 2010 "On approval of the procedure for maintaining, publishing and posting on the official website on the Internet of the register of clinical trial permission issued for clinical trial of medical drugs conducting" https://minzdrav.gov.ru/en/documents/7490-prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rossii-754n-ot-26-avgusta-2010-g
14. Ministry of Health and Social Development of Russia Order N1091**н** of September 29, 2011 "On approval of the Administrative Regulations of the Federal Service on Surveillance in Healthcare and Social Development on execution of a State function to monitor the conduct of pre-clinical studies of medicines and clinical studies of medical drug products" https://minzdrav.gov.ru/documents/6904-prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rossii-n-1091n-ot-29-sentyabrya-2011-g
15. Letter of the Federal Service for Surveillance in Healthcare and Social Development No. 04I-34/11 dated 27.01.2011
16. Resolution of the Government of the Russian Federation **№** 393 of May 18, 2011 "On amendments to the standard rules for compulsory life and health insurance of a patient participating in clinical trials of a medical drug" https://legalacts.ru/doc/postanovlenie-pravitelstva-rf-ot-18052011-n-393/
17. Letter of Federal Service for Supervision in Healthcare **№** 04**И**-34/11 of January 27, 2011 "On pre-clinical study of medical drugs" http://ivo.garant.ru/#/basesearch/04%D0%98-34|11:0
18. The Russian Federation Ministry of Health Order of August 29, 2012 N 1106-**Пр**/12 on the annulment of the order of the Federal Service on Surveillance in Healthcare and Social Development of August 17, 2007 N 2314-**ПР**/07 "On the Board of Ethics"
19. The Russian Federation Ministry of Health Order N986**н** of November 29, 2012 "On approval of the Regulations of the Board of Ethics", as updated May 07, 2018; April 30, 2020; https://base.garant.ru/70315148/
20. The Russian Federation Ministry of Health Order N1359**н** of December 24, 2012 "On annulment of the Order of the RSFSR Ministry of Health of August 25, 1992 "On organization of departments of clinical tests of drug products with healthy volunteers"

https://labmgmu.ru/clrs_order/obshhie-polozheniya/reglamentiruyushhie-dokumenty/prikazy-mz/prikaz-minzdrava-rf-1359n-ot-24-12-2012-o-priznanii-utrativshim-silu-prikaza-minzdravsotsrazvitiya-rf-ot-31-08-2010-774n-o-sovete-po-e-tike/

21. The Russian Federation Ministry for Industry and Trade Order N 916 of June 14, 2013 "On the approval of the rules of Good Manufacturing Practice, as updated December 18, 2015" http://base.garant.ru/70451198/#ixzz6bSSUtvGw
22. Attachment 13 to the Order of the Russian Industry and Trade Ministry of June 14, 2013 N916 (edited of December 18, 2015) "On approval of the Rules of Good Manufacturing Practice, medical drug products for clinical studies"
23. The Russian Federation Ministry of Health Order of October 30, 2017 No. 878 "On the Board of Ethics"; http://base.garant.ru/71806572/#block_2
24. The Russian Federation Ministry of Health Order of April 1, 2016 No.200н "On Approval of Good Clinical Practice Rules" https://roszdravnadzor.gov.ru/spec/drugs/controllslp/documents/33292
25. The Russian Federation Ministry of Health Order of August 24, 2017 No. 558н "On approval of the Rules for the examination of human medicinal products and the specificity of the examination of certain types of human medicinal products (reference medical drugs, generics, biological medicinal products, biosimilar medicinal products (similar biological medicinal products), homeopathic medicinal products, herbal medicinal products, medicinal products combinations), forms of expert commission conclusions"; http://base.garant.ru/71835268/#ixzz6bSFwxY3l
26. Federal Service for Surveillance in Healthcare and Social Development Order of February 15. 2017 No. 1071 "On approval of the procedures for pharmacovigilance" http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_214216/
27. The Russian Federation Ministry of Health Order of February 13, 2018 No. 67н "On approval of the Administrative Regulations of the Russian Federation Ministry of Health for the provision of state services for the accreditation of medical organizations for the right to clinical trials conducting of human medicinal product" https://base.garant.ru/71952258/
28. The Russian Federation Ministry of Health Order of January 19, 2018 No. 20н "On approval of the Administrative Regulations of the Russian Federation Ministry of Health for the provision of state services for a trial permit issuing to conduct a clinical trial of a human medicinal product" http://base.garant.ru/71918656/
29. The Russian Federation Ministry of Health Order of October 24, 2019 No. 880 "On amendments to the Administrative Regulations of the Russian Federation Ministry of Health for the provision of state services for a trial permit issuing to

conduct a clinical trial of a human medicinal product", approved by order of the Russian Federation Ministry of Health of No. 20n of January 19, 2018, and the Administrative Regulations of the Russian Federation Ministry of Health for the provision of state services for the accreditation of medical organizations for the right to conduct clinical trials of human medical products, approved by order of the Ministry of Health of the Russian Federation", dated February 13, 2018 N 67n. https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=355592

30. The Resolution of the Russian Federation Government of October 29, 2019 N 900н "On approval of Administrative Regulations of the Russian Federation Ministry of Health for providing a state service of issuing of permits (approval documents) for import into the Russian Federation and export out of the Russian Federation of biological materials obtained during clinical studies of **a** human medical products" http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_
31. The Russian Federation Ministry of Health Order of April 30, 2020 No. 396н "On amendments to the Regulation of the Council of Ethics, approved by The Russian Federation Ministry of Health Order of November 29, 2012 No. 986н"; https://base.garant.ru/73993114/
32. Resolution of the Government of the Russian Federation No. 855 of June 13, 2020 (cancels mandatory accreditation of medical institutions for conducting clinical trials) http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_355035/4b7a61067ade0e15734d6c5fc943f7ef3610170c/

National Standard

1. The Russian Federation National Standard GOST R 52379-2005 "Good Clinical Practice"

List of Potential Clinical Trial Sites

The full list of medical institutions currently having accreditation by the Ministry of Health is available at grls.rosminzdrav.ru (http://grls.rosminzdrav.ru/Ree_orgCI2.aspx). The full list contains over 1500 sites (database last accessed November 2020).

Below follows a list of accredited clinical trial sites related to the field of HIV, hepatitis C and TB (based on the textual analysis of titles, analysis of several currently open trials of HIV, HCV and TB drugs and interviews with experts, the list is not exhaustive):

1. Arkhangelsk. Arkhangelsk region State Budgetary Healthcare Institution "Arkhangelsk Regional Clinic TB Dispensary"

2. Arkhangelsk. State Budgetary Healthcare Institution "Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases"; http://spid29.ru/
3. Barnaul. Limited Liability Company Multidisciplinary clinic *Anturium* (LLC MDC *Anturium*)
4. Barnaul. State Healthcare Institution "Altai Territorial Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases", http://www.altaids.alt.ru/
5. Blagoveshchensk. Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of the Breath"; http://cfpd.amursu.ru/
6. Chelyabinsk. Chelyabinsk region State Budgetary Healthcare Institution "Regional Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases"; http://xn--d1achwgkbn7a.xn--p1ai/index.php/kontakty
7. Gorno-Altaisk. Republic of Altai Budgetary Healthcare Institution "Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases",
8. Irkutsk. State Budgetary Healthcare Institution "Irkutsk Regional Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases"; http://aids38.ru/
9. Izhevsk. Udmurt Republic Budgetary Healthcare Institution "Udmurt Republic Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases"; http://spid18.ru/
10. Kaluga. Kaluga Region State Autonomous Institution "Kaluga Regional Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases"; http://aids-kaluga.ru/
11. Kazan. State Budgetary Healthcare Institution Republican Clinical TB dispensary. http://rkpd.tatarstan.ru/
12. Kemerovo. Kemerovo Region State Budgetary Healthcare Institution "Kemerovo Regional Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases"; http://www.kemspid.ru/
13. Khabarovsk. Khabarovsk Territorial State Budgetary Healthcare Institution "Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases" http://xn--27-6kcqta7arri.xn--p1ai/
14. Kirov. Kirov Region State Budgetary Healthcare Institution "Kirov Regional Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases", http://www.aids43.ru/
15. Krasnodar. Clinical Centre for Prevention and Control of AIDS. http://www.hivkuban.ru/
16. Krasnoyarsk Krai Centre for Prevention and Control of AIDS, http://aids.krsn.ru/
17. Lipetsk. State Healthcare Institution "Lipetsk Regional Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases". http://www.aids48.ru/
18. Magadan. State Budgetary Healthcare Institution "Magadan Regional Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases"

19. Moscow. Joint Stock Company "Rosch - Moscow", http://www.roche.ru/home/about/contacts.html
20. Moscow. Technological company *Infectex*, Skolkovo
21. Moscow. Moscow Region State Public Healthcare Institution "Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases", http://www.monikiweb.ru/
22. Moscow. City Clinical Hospital No 24, http://www.gkb-24.ru/
23. *Moscow.* Moscow Clinical Hospital for Infectious Diseases No.1, *http://www.mosgorzdrav.ru/ikb1*
24. Moscow Clinical Hospital for Infectious Diseases No.2 http://xn---2-6kcd9arog9evc.xn--p1ai/
25. Moscow. Central Research Institute for Epidemiology, *http://www.nkkdc.ru/*
26. Moscow. First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, http://www.mma.ru/en/
27. Moscow. Ambulance Research Institute named after N.V. Sklifosovskiy, http://www.sklifos.ru/
28. Moscow. Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, http://www.ion.ru/
29. Moscow. Moscow Clinical Research Centre, http://mknc.ru/mknts/
30. Moscow. Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Medical Sciences, http://www.ckbran.ru/
31. Moscow. Federal State Budgetary Institution "Russian Academy of Medical Sciences Central Scientific Research Institute of TB"; http://critub.ru/contacts/
32. Moscow. MedExpert https://medexpert.group/ Address: st. Avtozavodskaya, h. 23a, b. 2, of. 302, Telephone: +7 499 550 30 11, +7 968 550 31 11, E-mail: info@medexpert.group
33. Moscow H-Clinic Infections Diseases Clinic. https://h-clinic.ru/services/
34. Nizhniy Novgorod. Nizhniy Novgorod Region State Budgetary Healthcare Institution "Nizhniy Novgorod Regional Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases"; http://antispidnn.ru/
35. Novosibirsk. Novosibirsk Region State Budgetary Healthcare Institution "Centre for Prevention and Control of AIDS". http://spidnso.ru/
36. Novosibirsk region. "Centre for Infectious Diseases" Limited Liability Company
37. Orel. Orel Region Budgetary Healthcare Institution "Orel Regional Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases". http://aids-orel.ru/
38. Petropavlovsk-Kamchatskiy. State Budgetary Healthcare Institution "Kamchatka Territorial Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases"
39. Petrozavodsk. Republic of Karelia State Budgetary Healthcare Institution "Republican Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases". http://karelia-spid.ru/Kontakty/

40. Samara. Samara Regional Centre for Prevention and Control of AIDS, http://samaraspidcenter.ru/
41. Samara. Medical Company "Hepatologist", http://www.hepatologi.ru/
42. Saratov. State Healthcare Institution "Saratov Regional Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases"; http://spid.medportal.saratov.gov.ru/about/
43. Smolensk. Smolensk Centre for Prevention and Control of AIDS. http://www.spidsm.net/
44. Stavropol. Stavropol State Medical University. http://stgmu.ru/
45. St. Petersburg. Clinical Hospital for Infectious Diseases named after S.P. Botkin. http://botkinhosp.org/
46. St. Petersburg. Saint-Petersburg State Budgetary Scientific Institution "Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases", http://www.hiv-spb.ru/
47. St. Petersburg. Military Medical Academy named after S.M.Kirov, http://www.vmeda.org/
48. St. Petersburg. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
49. St. Petersburg. Private research institution Biomedical Centre http://www.biomed.spb.ru/
50. St. Petersburg. Federal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Research Institute of Influenza" Ministry of Health of the Russian, http://www.influenza.spb.ru/en/
51. St. Petersburg. Federal State Budgetary Institution "Federal Bio-Medical Agency Scientific Research Institute of Paediatric Infections"
52. St. Petersburg. Republican Clinical Hospital for Infectious Diseases, http://childhiv.ru/
53. St. Petersburg. Federal State Budgetary Institution "Saint-Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology" Ministry of Health of the Russian Federation. http://www.spbniif.ru/
54. Sverdlovsk Region. Sverdlovsk Region Clinical Hospital No. 1 http://www.okb1.ru/
55. Togliatti. Togliatti City Clinical Hospital No. 5.
56. Tyumen. ENDOS Consultancy and Diagnostics Centre. http://www.kdctmn.ru/
57. Vladimir. Vladimir Region State Budgetary Healthcare Institution "Centre of Specialized Phthisiopulmonological Help"
58. Volgograd. State Public Healthcare Institution "Volgograd regional Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases". http://aidsvolgograd.ru/

59. Voronezh. Voronezh Region Budgetary Healthcare Institution "Voronezh Regional Centre for Prevention and Control of AIDS". http://voronezh-aids.ru/
60. Voronezh. Voronezh Region Public Healthcare Institution "Voronezh Regional TB dispensary named after N.S. Pohvisneva
61. Yaroslavl. Yaroslavl Region State Budgetary Healthcare Institution "Regional Clinical TB Hospital"
62. Yekaterinburg. Sverdlovsk Regional Centre for Prevention and Control of AIDS. http://livehiv.ru/

Tajikistan

Tajikistan has a law on medicines and pharmaceutical activity (latest revision May 17, 2018 Order No.1531). The law states that the Ministry of Health of Tajikistan is responsible for controlling the field of clinical trials; organisations conducting clinical trials are accountable to the Ministry of Health.

To initiate a clinical trial, the researcher must obtain a special approval from the Ministry. Federal Service for Surveillance of Health Care and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan is responsible for inspecting the documents.

The list of centres accredited for conducting CTs has not been found in the public domain; however, this list should be available at the Ministry of Health upon request.

The clinicaltrials.gov website contains 3 entries related to clinical trials in Tajikistan, either active or completed (website accessed November 2020). None of the studies are related to HIV, viral hepatitis, or tuberculosis.

Federal Laws

1. The Law of the Republic of Tajikistan dated 06.08.2001 No.39 "On Medicines and Pharmaceutical Activity", as updated December 08, 2003, May 12, 2007, June 18, 2008, July 03, 2012, May 17, 2018.
2. Code of Health of the Republic of Tajikistan dated May 30, 2017 No.1413

List of Potential Clinical Trial Sites

Based on literature review and interviews with experts, the following CT centres have been identified:

1. Dushanbe. Republican Centre for Prevention and Control of AIDS, http://www.nc-aids.tj/
2. Dushanbe. Ibn-Sino International Clinic
3. Dushanbe. Infectious Disease Clinic for Children

Ukraine

The laws of Ukraine contain specific requirements for performing clinical trials in accordance with the principles of good clinical practice that Ukraine accepted in 1996. This is regulated by the "Medical Drug Products. Good Clinical Practice. ST-N Ukraine Ministry of Health 42-7.0: 2008" Guidelines. The latest revision of the regulatory framework in the field of clinical trials dates back to January 17, 2018 (On Conducting Clinical Trials of Medicines and Approving the Amendments).

All the clinical trials should be registered by the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine[38] and can be conducted only in centres authorised by the State Expert Center. A clinical trial can be conducted in Ukraine only upon obtaining an approval of the Ethics Commission[39].

Starting from 2006, the list of the approved clinical trial centres has been published on the official website of the State Expert Centre. However, in November 2020, this list could not be found in the public domain.

Ukraine was among the first countries in the region of Eastern Europe and Central Asia to initiate a study of pre-exposure prevention of HIV as part of a demonstration project[40], which is an indication of the country's potential capacity to conduct clinical trials in this field.

The clinicaltrials.gov website contains 2089 entries related to clinical trials in Ukraine, either active or completed (website accessed November 2020); Ukraine ranks second in terms of the absolute number of trials among the project countries. At least several of the entries are related to HIV, viral hepatitis, or TB.

National Laws

1. Law of Ukraine "On Medicines" of May 7, 1996 N 123/96-**BP**, with updates.
2. Law of Ukraine (3611-17) of July 07, 2011 N 3611-VI which amended the Law of Ukraine "Fundamentals of Healthcare Legislation", with updates.
3. Law of Ukraine of May 12, 2011 N 3323-VI "On amendments to certain legislative acts of Ukraine regarding clinical studies of medicines" which

[38] https://www.dec.gov.ua/
[39] https://crupp.org/ru/komissii-po-voprosam-etiki-v-ukraine/
[40] https://www.aidsmap.com/news/mar-2020/supporting-prep-eastern-europe-and-central-asia

amended Art. 281 of the Administrative Code of Ukraine and the Law of Ukraine "On Medicines", with updates.

Government Resolutions

1. The procedure for conducting clinical studies of medical drug products and examination of materials of the clinical studies (Ukraine Ministry of Health Order dated January 17, 2018 N 84)

Orders

2. Ukraine Ministry of Health Order dated August 15, 2016 N 835 On conducting of clinical trials of medical drug products and approving the amendments.
3. Ukraine Ministry of Health Order dated January 17, 2018 N 84 On conducting of clinical trials of medical drug products and approving the amendments.
4. Ukraine Ministry of Health Order of September 23, 2009 N 690 "On approval of the Procedure for conducting clinical studies of medicines and examination of the studies materials and Model Regulations for the Board of Ethics", as updated July 07, 2012, May 06, 2014, December 18, 2014, October 01, 2015.
5. Ukraine Ministry of Health Order dated December 27, 2006 N 898 On approval of the Procedure for supervision of adverse reactions of approved medical drug product drug products, as updated September 26, 2016
6. Ukraine Ministry of Health Order dated September 26, 2016 N 996 On approval of the procedure for the implementation of pharmacovigilance.
7. Ukraine Ministry of Health Order N560 of August 11, 2006 with changes of February 20, 2007 "On approval of the list of medical and preventive facilities where medicines can be clinically tested"
8. Ukraine Ministry of Health Order dated April 26, 2011 N 237 On approval of the Procedure for the import of unregistered medicines, reference samples, reagents into the territory of Ukraine, as updated July 30, 2012; December 18, 2014; June 30, 2020.
9. Ukraine Ministry of Health Order of April 11, 2012 N 255 "On regulating the ethical aspects of clinical studies of medicines"

National standards

1. "Medical Drug Products. Good Clinical Practice. ST-N Ukraine Ministry of Health 42-7.0: 2008" Guidelines.

List of Potential Clinical Trial Sites

Below follows a list of CT centres identified through interviews with local experts and analysing the list of CT centres available during the previous search.

1. Cherkasy Regional Clinic, Pulmonology
2. Chernigov Regional AIDS Clinic
3. Chernivtsy Regional Clinic No 3, Pulmonology
4. Chernivtsy Regional Clinic, Bukovina National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Gastroenterology
5. Dnipropetrovsk. Dnipropetrovsk Regional Clinic named after Mechnikov, Pulmonology, Infectious Diseases, http://www.mechnikova.com/, +380562473616
6. Dnipropetrovsk. Dnipropetrovsk City Clinic No.21 named after Professor Popkova, Dnepr, ul. Kanatnaya, 17, +380567706849
7. Dnipropetrovsk. Dnipropetrovsk Medical Academy under the Ministry of Health of Ukraine, Infectious Diseases, http://www.dpsmu.com/, 9, Dzerzhinskiy Street, Dnipropetrovsk, Ukraine
8. Ivano-Frankivsk Regional Pthisiopulmonology Centre, Ivano-Frankivsk National Medical University
9. Kharkiv National Institute of Therapy named after L.T. Malaya of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, liver diseases
10. Kharkiv Institute of Dermatology and Venereology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine
11. Kremunchug, City Clinic No 1 named after Bogaevskiy, Pulmonology
12. Kyiv, Republican Clinic under the Ministry of Health, National Medical University named after O.O. Bogomolets, Gastroenterology
13. Kyiv, Red Star Central Military Clinic, Gastroenterology, http://healthyfuture.com.ua/news/glavnyy-voyenno-meditsinskiy-klinicheskiy-gospital-ordena-krasnoy-zvezdy.html
14. Kyiv. Kyiv City Clinic No 5, Infectious Diseases, http://kmkl5.org.ua
15. Kyiv. South-West Railway Clinic No 2, KYIV, Pulmonology, http://www.dkl2.kiev.ua/en
16. Kyiv, City Tuberculosis Clinic No 1, Kyiv Medical University of the Kyiv Association of Complementary Medicine
17. Kyiv. National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G.Yanovskiy of the National Academy of Medical Sciences
18. Kyiv City AIDS Clinic, http://www.kmcs.org.ua/
19. Kyiv. Arensia (phase I Clinical Trial Centre) http://www.arensia-em.com/phase-1-units/

20. Kyiv OCT https://oct-clinicaltrials.com/rus/contacts/ukr Address bul. Lesy Ukrainki, b. 34 of. 207 Telephone: +38 (044) 281 02 01, +38 (044) 285 96 10 E-mail: ukraine@oct-clinicaltrials.com
21. Kyiv. Patern Ltd. http://regulatory.com.ua/ Address st. M. Grushevskogo, h. 28/2, of. 15. Telephone: +38 (044) 228 78 19, E-mail:, info@regulatory.com.ua
22. Lutsk, Volyn' Regional Clinic, Pulmonology
23. Lviv Regional Clinical Centre of Pthisiopulmonology
24. Lviv, City Public Clinic No 5, Pulmonology
25. Odesa Regional AIDS Clinic
26. Sumy. Sumy Regional Clinic, Sumy Medical Institute of the Sumy National University, Pulmonology
27. Ternopyl University Clinic, Ternopyl National Medical Academy named after I.Y. Gorbachevskiy
28. Vinnitsa. Vinnitsa Central District Clinic, Vinnitsa National Medical University named after M.I.Pirogov, 21000, Vinnitsa Region, Vinnitsa, Pirogov str, 46, +380675037465, +380936827384, +380432353273
29. Vinnitsa. Vinnitsa City Clinic No 1, Vinnitsa National Medical University named after M.I.Pirogov, infectious diseases, 21100, Vinnitsa Region, Vinnitsa, Khmelnitskoe Shosse, 92, +380432446531, +380432511233, +380432511231
30. Vinnitsa. Vinnitsa Regional Clinic named after M.I. Pirogov, gastroenterology
31. Vinnitsa, Interregional Clinical and Diagnostics Centre "Health Clinic", liver diseases
32. Zaporizhzhya City Clinic No 6, Gastroenterology
33. Zaporizhzhya Regional Clinic, Pulmonology
34. Zaporizhzhya Regional AIDS Clinic, Zapirozhzhya Medical Academy of Postgraduate Education under the Ministry of Health

Uzbekistan

Summary

The rules for conducting clinical trials in the Republic of Uzbekistan are defined in Appendix No. 1 to the Order of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated 25.07.2001 No.334: Instructions for Clinical Trials of Medical Drug Products and Examination of Test Materials (its full text is available on the official internet site of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan[41]). No information about whether this document has been revised has been found in the public domain.

It is stated that the document is developed in accordance with Articles 10 and 11 of the Law of the Republic of Uzbekistan "On Medicines and Pharmaceutical Activities" and taking into account the norms applied in the international practice, such as the ICH / GCP rules, the Declaration of Helsinki (1964), and EU clinical trial regulation.

The clinicaltrials.gov website contains 26 entries related to clinical trials in Uzbekistan, either active or completed (website accessed November 2020). At least four of them are related to MDR-TB or XDR-TB.

National Laws

1. The Law of the Republic of Uzbekistan of 25.04.1997 No.415-I "On Medicines and Pharmaceutical Activity", with updates.

Orders

2. Order of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated 08.05.2009 No.26 "On the procedures for ordering trials to assess efficiency and clinical trials of biologically active food additives", with updates.
3. Order of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated 03.08.1998 "The procedure for expertise, clinical trials, registration, and re-registration of medicines and substances manufactured in CIS and other foreign countries", with updates.

---

41 https://nrm.uz/contentf?doc=411273_prikaz_ministra_zdravoohraneniya_ot_25_07_2001_g_n_334_ob_usovershenstvovanii_provedeniya_klinicheskih_ispytaniy_lekarstvennyh_sredstv

4. Order of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated 25.07.2001 No.334 "The Guidelines for conducting medicines clinical trials and trials materials expertise", with updates.

Government Resolutions

1. Resolution of cabinet of ministers of the Republic of Uzbekistan dated March 23, 2018 No.213 On approval of the regulations on the order of state registration of drugs, medical devices and medical equipment and issuance of the registration certificate.
2. Resolution of the President of the Republic of Uzbekistan dated February 14, 2018 No. **ПП**-3532 About additional measures for accelerated development of the pharmaceutical industry
3. Resolution of the President of the Republic of Uzbekistan dated August 2, 2018 No. **ПП**-3894 On measures for implementing an innovative model of healthcare management in the Republic of Uzbekistan
4. Resolution of the President of the Republic of Uzbekistan dated December 07, 2018 No. **ПП**-4055 On measures to organize the activities of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan
5. Resolution of cabinet of ministers of the Republic of Uzbekistan dated October 27, 2018 No. 365 On approval of the general technical regulation on the safety of Medical drug products
6. Presidential decree of the Republic of Uzbekistan dated April 10, 2019 No. **УП**-5707 On further measures for accelerated development of the pharmaceutical industry of the republic in 2019 – 2021, with updates.
7. Resolution of cabinet of ministers of the Republic of Uzbekistan dated September 18, 2019 No. *788 A*bout additional measures for implementing good practice (GXP) in the pharmaceutical industry

List of Potential Clinical Trial Sites

According to the public sources available[42] and interviews with experts, the following potential clinical trial sites are based in the country:

1. Tashkent: Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre of Obstetrics and Gynecology, http://www.akusherstvo.uz, 132-a, Mirzo-Ulugbek street, Mirzo-Ulugbek district, Tashkent

[42] http://www.uzpharmsanoat.uz/ru/concern/%D0%BE-%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%86%D0%B5%D1%80%D0%BD%D0%B5

2. Tashkent: Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre of Pediatrics, http://pediatriya.uz/?lang=en, 100179,Chimbay str. 2, Talant-3, Almazar district, Tashkent.
3. Tashkent: Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre of Therapy and Rehabilitation, no website available, 4, Osiyo street, Yunusabad district, 100084, tel: +998 (71) 234-33-21/+998 (71)234-69-14
4. Tashkent: Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre of Phthisiology and Pulmonology, no website available, 1, Alimov street, Shaykhantaur district, 100086, tel: +998 (71) 278-04-70 / +998 (71) 278-15-28, email: info.rsnpmc_fip@minzdrav.uz
5. Tashkent: Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre of Endocrinology, no web site available, 56, Mirzo-Ulugbek avenue, Mirzo-Ulugbek district, 100125, tel: +998 (71) 262-27-02 / +998 (71) 262-25-53 / +998 (71) 262-23-68
6. Tashkent. Republican Centre for AIDS Control, http://www.spid.uz/
7. Tashkent. Republican Tuberculosis Hospital No. 2, Mirzo-Ulugbek District.
8. Tashkent. MedExpert https://medexpert.group/ Address: st. T. Malika, b. 146, business center "Techno Plaza", of. 217, Telephone: +998 93 550 30 11, E-mail: info@medexpert.group

Acknowledgments

Sergey Golovin (EATG, ITPCru)
AlfaTran Translation Agency
©2021 EATG

About the European AIDS Treatment Group:

The European AIDS Treatment Group (EATG) is a patient-led NGO that advocates for the rights and interests of people living with or affected by HIV/ AIDS and related co-infections within the WHO Europe region. Founded in 1992, the EATG is a network of more than 170 members from 47 countries in Europe. Our members are PLHIV and representatives of different communities affected by HIV/AIDS and co-infections. EATG represents the diversity of more than 2.3 million people living with HIV (PLHIV) in Europe as well as those affected by HIV/AIDS and co-infections. For more information, please visit www.eatg.org

Ингибиторы Интегразы
Глазами сообщества

Приложение 6

Обзор рекомендаций Европейского клинического общества по СПИДу в отношении использования ингибиторов интегразы

П. Хайкин

MainFachArzt
Hausärztliche & internistische Betreuung

Обзор рекомендаций Европейского клинического общества по СПИДу в отношении использования ингибиторов интегразы

Pavel Khaykin

Клинические испытания рекомендованных INSTI для первой линии терапии

Исследование	INSTI Режим	Компаратор	Нед	Результат
GS-1489[1]	**BIC**/FTC/TAF	DTG/3TC/ABC	96	Noninferior
GS-1490[2]	**BIC**/FTC/TAF	DTG + FTC/TAF	96	Noninferior
SINGLE[3]	**DTG** + 3TC/ABC	EFV/FTC/TDF	144	Favors INSTI
FLAMINGO[4]	**DTG** + 2 NRTIs	DRV + RTV + 2 NRTIs	96	Favors INSTI
SPRING-2[5]	**DTG** + 2 NRTIs	RAL + 2 NRTIs	96	Noninferior
ARIA[6]	**DTG**/3TC/ABC	ATV + RTV + FTC/TDF	48	Favors INSTI
GEMINI-1/2[7]	**DTG** + 3TC	DTG + FTC/TDF	96	Noninferior
ACTG A5257[8]	**RAL** + FTC/TDF	ATV or DRV + RTV + FTC/TDF	96	Favors INSTI
STARTMRK[9]	**RAL** + FTC/TDF	EFV + FTC/TDF	240	Favors INSTI

1. Wohl. Lancet HIV. 2019;6:e355. 2. Stellbrink. Lancet HIV. 2019;6:e364. 3. Walmsley. JAIDS. 2015;70:515.
4. Molina. Lancet HIV. 2015;2:e127. 5. Raffi. Lancet Infect Dis. 2013;13:927. 6. Orrell. Lancet HIV. 2017;4:e536.
7. Cahn. JAIDS. 2020;83:310. 8. Lennox. Ann Intern Med. 2014;161:461. 9. Rockstroh. JAIDS. 2013;63:77.

INSTI в сравнении с бустированными ИП в качестве первой линии АРТ

Ситуации, в которых можно рассматривать схемы с усиленным ИП

- Если АРТ начата до получения данных о резистентности
- При высоком риске плохой приверженности

Проблемы, связанные с использованием ИП

- Лекарственные взаимодействия
- Непереносимость ЖКТ
- Гиперлипидемия
- Риск СС при использовании некоторых ИП

ННИОТ vs INSTIs как первая линия АРТ

Возможная роль ННИОТ

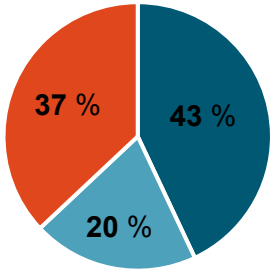
- Пациент, испытывающий побочное(ые) явление(я) при приеме INSTIs.
- У женщин, желающих забеременеть
- Если у пациента наблюдается увеличение веса при приеме INSTIs

Проблемы, связанные с применением ННИОТ

- Низкий барьер резистентности при EFV, RPV
- Нейропсихиатрические осложнения при использовании EFV
- Более высокая частота ВФ у пациентов, принимающих RPV, с РНК ВИЧ-1 > 100 000 копий/мл и количеством CD4+ клеток < 200 клеток/мм^3
- RPV необходимо принимать во время еды
- Комбинация фиксированных доз с DOR включает TDF, а не TAF
- Повышение уровня липидов при приеме EFV
- Лекарственное взаимодействие с EFV, RPV

Влияние классов АРВ-препаратов на смертность у пациентов с продвинутой стадией заболевания

ART Class (N=1159)



- **Treatment discontinuations:**
  - 56.1% with PI
  - 55.3% with NNRTI
  - 10.2% with INSTI (p<0.001)

Риск смерти (n=912)

	HR	CI 95%	P-value
Initial treatment regimen			
PI (ref.)	1		
NNRTI	0.56	(0.26; 1.21)	0.138
INSTI	**0.43**	**(0.19; 0.95)**	**0.036**
Age at recruitment (by year)	1.04	(1.01; 1.06)	0.004
Presence of AIDS defining Illness			
No (ref.)	1		
Yes	1.95	(1.07; 3.55)	0.028
CD4 cells/µL count at recruitment	1.00	(1.00; 1.00)	0.910
VL copies/ml at recruitment (log_{10})	1.10	(0.93; 1.30)	0.282

*Advanced HIV disease, defined as a CD4+ T cell count <200 cell/ L or the presence of an AIDS defining-illness

Выбор ингибиторов интегразы для АРТ первой линии

Agent[1,2]	Преимущества	Недостатки
Bictegravir	▪ STR один раз в день с FTC/TAF ▪ Мало лекарственных или пищевых взаимодействий ▪ Высокий барьер для резистентности	▪ Наименьший объем данных ▪ Доступен только в виде STR ▪ Ограниченные данные по безопасности при беременности
Dolutegravir	▪ STR один раз в день с 3TC или 3TC/ABC ▪ Также доступен как отдельный препарат (может сочетаться с другими НРТИ) ▪ Мало лекарственных или пищевых взаимодействий ▪ Высокий барьер для резистентности ▪ Предпочтительный вариант для беременных женщин в каждом триместре[3]	▪ Для коформуляции ABC требуется тестирование на HLA-B*5701 ▪ Повышает уровень метформина ▪ Ограниченные данные по безопасности при зачатии[3]
Raltegravir	▪ Самый длительный опыт ▪ Мало лекарственных или пищевых взаимодействий ▪ Предпочтительный вариант для беременных женщин	▪ Несколько таблеток (т.е. без STR) ▪ Более низкий барьер для резистентности, чем BIC или DTG ▪ Ограниченные данные по безопасности при зачатии

2. Saag. JAMA. 2020; 324:1651. 3. DHHS Perinatal Guidelines. December 2020.

Slide credit: clinicaloptions.com

Выбор препаратов для первой линии или поддерживающей терапии

Agent(s)	Backbone	STR?	Барьер резистентности	Прием пищи?
BIC	FTC/TAF	✓	High	
DTG	ABC/3TC	✓	High	
	FTC/TAF		High	
	FTC/TDF		High	
	RPV	✓	Unknown	✓
EVG/ COBI	FTC/TAF	✓	Low/moderate	✓
	FTC/TDF	✓	Low/moderate	✓
RAL	FTC/TAF		Low/moderate	
	FTC/TDF		Low/moderate	

References in slidenotes.

Slide credit: clinicaloptions.com

Выбор препаратов для первой линии или поддерживающей терапии

Agent(s)	Backbone	CrCl:	Субоптимально:
BIC	FTC/TAF	≥ 30 mL/min	
DTG	ABC/3TC	≥ 50 mL/min	High CVD risk, contraindicated with HLA-B*5701 positivity
	FTC/TAF	≥ 30 mL/min	
	FTC/TDF	≥ 50 mL/min	Osteoporosis
	RPV	Any	
EVG/ COBI	FTC/TAF	≥ 30 mL/min	Hyperlipidemia
	FTC/TDF	≥ 70 mL/min*	Hyperlipidemia, osteoporosis
RAL	FTC/TAF	≥ 30 mL/min	
	FTC/TDF	≥ 50 mL/min	Osteoporosis

References in slidenotes.

Slide credit: clinicaloptions.com

Выбор препаратов для первой линии или поддерживающей терапии

Agent(s)	Backbone	Взаимодействия*
All regimens		Polyvalent cation–containing supplements/medication (including antacids), rifampin
BIC	FTC/TAF	Metformin
DTG	ABC/3TC FTC/TAF FTC/TDF	Metformin
	RPV	Metformin, PPIs
EVG/ COBI	FTC/TAF FTC/TDF	Statins, inhaled/injected/systemic steroids
RAL	FTC/TAF FTC/TDF	

www.hiv-druginteractions.org

References in slidenotes.

Slide credit: clinicaloptions.com

EACS Рекомендуемые схемы первой линии

Regimen	Main requirements	Additional guidance (footnotes)
Recommended regimens		
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) II (Weight increase (DTG))
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DTG		III (Weight increase (DTG, TAF)) IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)
TAF/FTC/BIC		II (Weight increase (BIC))
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + RAL qd or bid		IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) V (RAL: dosing)
1 NRTI + INSTI		
3TC + DTG or 3TC/DTG	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL	

Studies 1489 & 1490: B/F/TAF in ART-Naïve Adults – Week 192 Analysis

Длительное мониторирование B/F/TAF 192 недели

Treatment-Naïve Adults

Study 1489

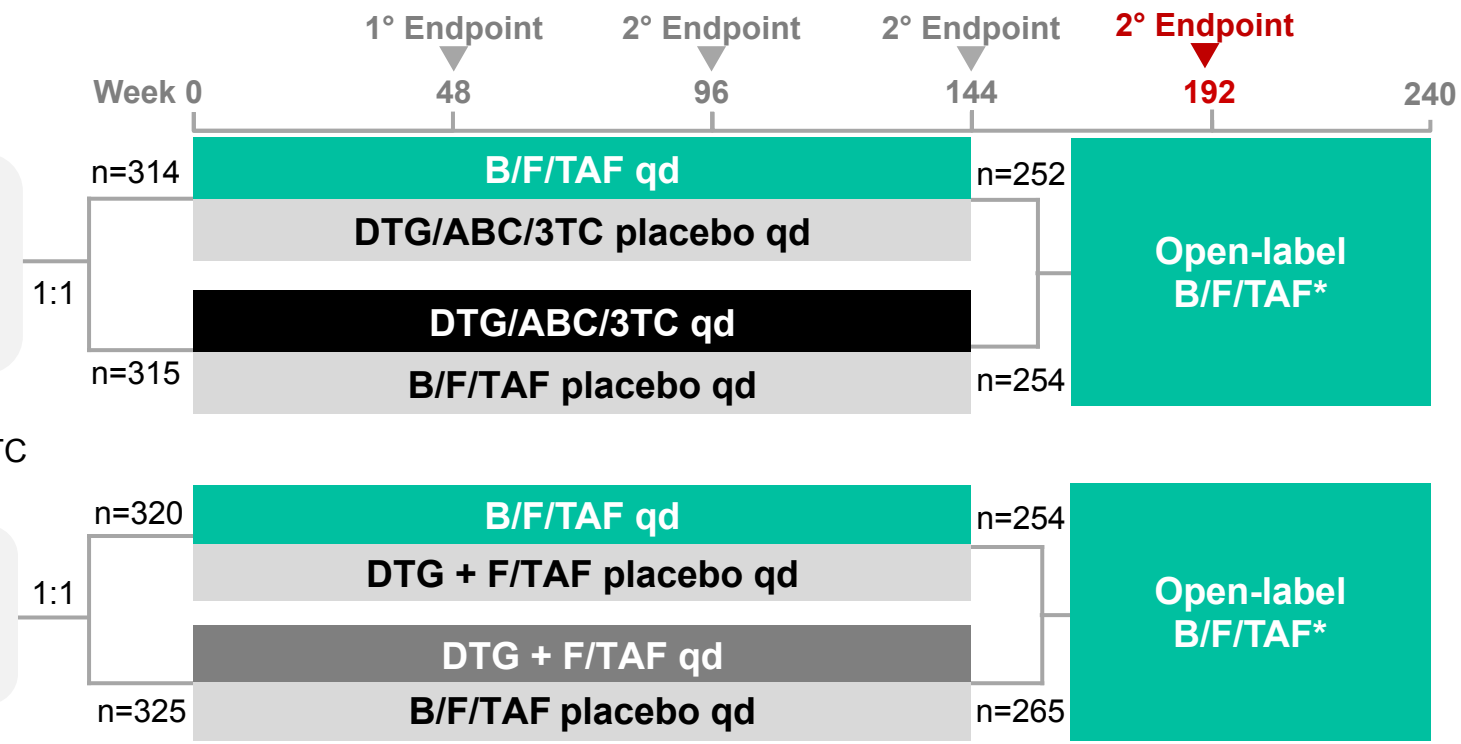
- HLA B*5701 negative
- Negative for chronic HBV
- $eGFR_{CG}$ ≥50 mL/min

Key inclusion criteria for both:

- No known resistance to FTC, TAF, ABC, or 3TC
- HIV-1 RNA ≥500 copies/mL

Study 1490

- Chronic HBV or HCV infection allowed
- $eGFR_{CG}$ ≥30 mL/min



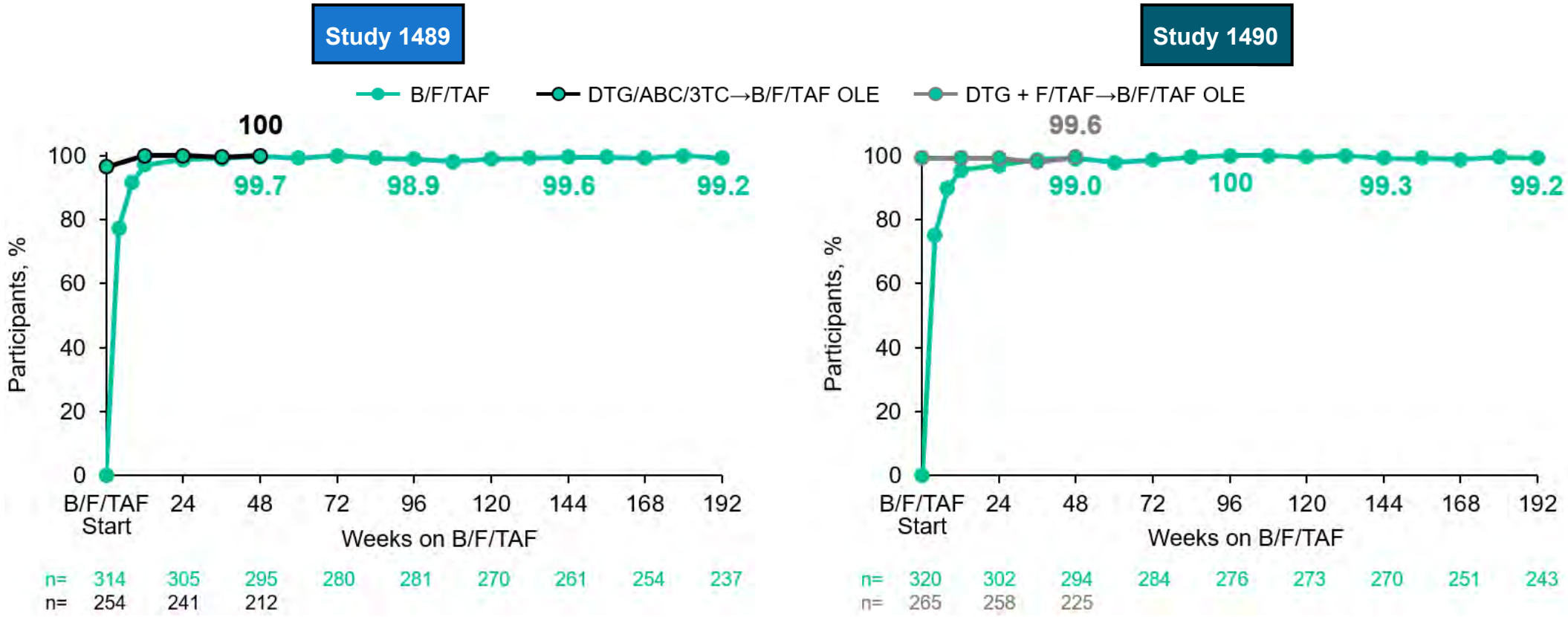
Primary and secondary endpoints[2,3]:

- HIV-1 RNA <50 c/mL (Snapshot; 12% non-inferiority margin)

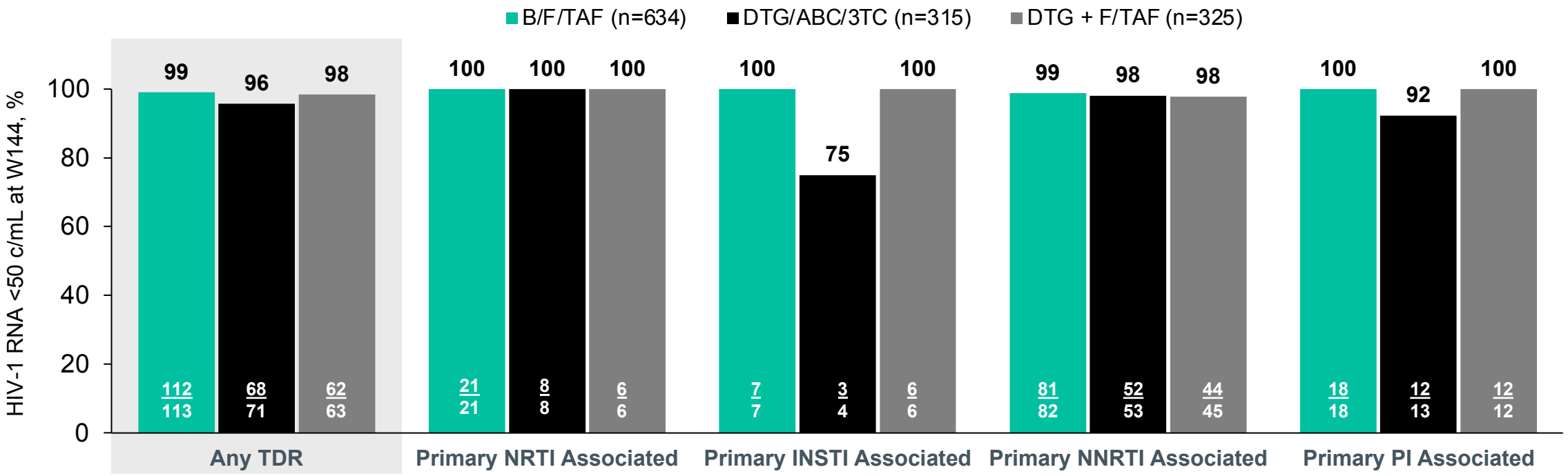
1. Workowski K, et al. vCROI 2021. #415 2. Gallant J, et al. Lancet 2017;390:2063-72 3. Sax P, et al. Lancet 2017;390:2073-82

Studies 1489 & 1490: B/F/TAF in ART-Naïve Adults

Длительное мониторирование B/F/TAF у ЛЖВ вирусологический ответ на 192 неделе



Вирусологические показатели при наличии переданной лекарственной устойчивости на 144 неделе



Acosta R, et al. vCROI 2021. #430

Долутегравир и дефект нейрональной трубки

Table 1. Antiretroviral drugs not recommended in women who wish to conceive

DRUG	Reason
INSTI	
DTG	Higher risk of neural tube defects if used preconception. Should be switched to another drug

Table 2. Antiretroviral drugs not recommended in women who become pregnant while on ART

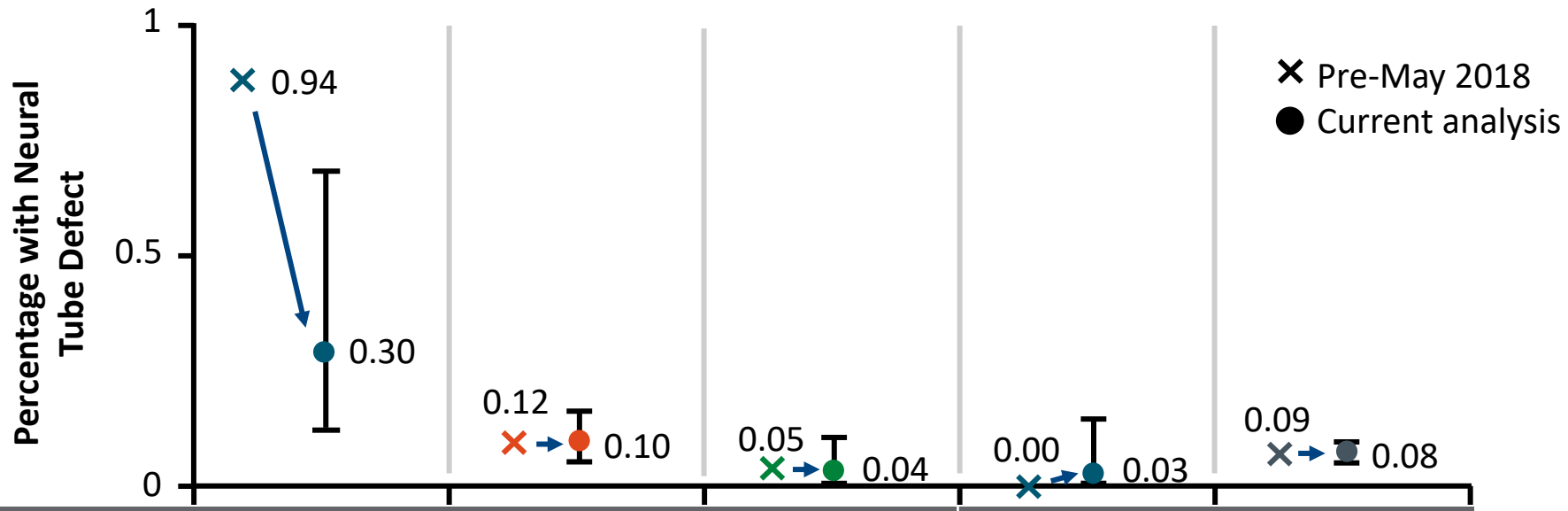
DRUG	Reason
INSTI	
RAL qd	Insufficient data about safety and efficacy in pregnancy
BIC	Insufficient data about safety and efficacy in pregnancy
DTG	Higher risk of neural tube defects if used periconception
EVG/c	Lower levels during pregnancy

Новые рекомендации АРТ при беременности

Table 3. Antiretroviral regimen for ART-naïve pregnant women
Pregnant women should initiate treatment as soon as possible. They should be monitored monthly or bimonthly (depending on adherence and length of virological suppression) and as close as possible to the predicted delivery date. HIV-VL should be tested every two months of pregnancy and including 36 weeks of gestation.

Regimen	Main requirements	Additional guidance (footnotes)
Recommended regimens		
2 NRTIs + INSTI (PREFERRED)		
ABC/3TC + DTG or ABC/3TC/DTG	DTG not recommended in first 8 weeks of pregnancy HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, may delay starting ART) II (DTG: neural tube defects risk during periconception)
TDF/FTC or TDF/3TC or TAF/FTC + DTG	DTG not recommended in first 8 weeks of pregnancy TAF/FTC+DTG not recommended in first 14 weeks of pregnancy	II (DTG: neural tube defects risk during periconception) III (Tenofovir salts) IV (TAF & pregnancy)
TDF/FTC or TDF/3TC + RAL 400 mg bid		III (Tenofovir salts) V (RAL in pregnancy, bid dosing)
2 NRTIs + PI/r		
TDF/FTC or TDF/3TC + DRV/r 600 mg/100 mg bid	With food	III (Tenofovir salts) VI (DRV dosing) VII (COBI boosting)

Исследование Тцепамо



	Conception			Pregnancy	HIV Negative (n = 89,372)
	DTG (n = 1683)	Non-DTG (n = 14,792)	EFV (n = 7959)	DTG (n = 3840)	
Total NTDs per exposures, n/N	5/1683	15/14792	3/7959	1/3840	70/89372
▪ Prevalence difference, % (95% CI)	Ref	0.20 (0.01-0.59)	0.26 (0.07-0.66)	0.27 (0.06-0.67)	0.22 (0.05-0.62)
NTDs per exposures since May 2018, n/N	1/1275	1/3492	0/2172	1/1028	9/23,315

Zash. IAS 2019. Abstr MOAX0105LB.

Исследование Тцепамо

- В текущем анализе распространенность ДНТ среди женщин, получивших DTG при зачатии, ниже, чем первоначально сигнализировалось, но все же несколько выше, чем в других группах [1].Данные на март 2019 г.: 0,3% DTG против 0,1% не DTG ART
- Исследователи предлагают в клинических рекомендациях учитывать небольшой, но повышенный риск ДНТс DTG в контексте других факторов, включая значительные преимущества DTG, отсутствие сопоставимых данных по другим АРВ-препаратам, неизвестные факторы риска воздействия АРВТ в утробе.
- На основе текущих результатов и дополнительных отчетов по эпиднадзору[2,3] ВОЗ выпустила обновленные рекомендации, подтверждающие использование АРТ на основе DTG в качестве предпочтительной терапии первого и второго ряда[4].

1. Zash. IAS 2019. Abstr MOAX0105LB. 2. Raesima. IAS 2019. Abstr MOAX0106LB.
3. Pereira. IAS 2019. Abstr MOAX0104LB. 4. WHO ARV Policy Brief. 2019.

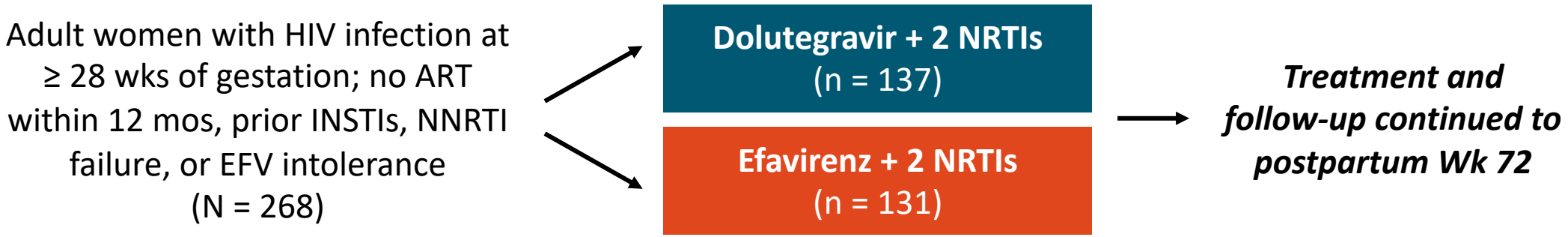
Дефекты центральной нервной системы и нервной трубки - данные Реестра антиретровирусной терапии в период беременности

Periconception ARV	Births	Any Defect	CNS Defects	Neural Tube Defect	Encephalocele
Any ART	8546	241	23	3 (0.03%)	0
Any NRTI/NtRTI	8013	230	22	3 (0.04%)	0
ABC	1027	32	4	1 (0.10%)	0
FTC	2742	68	8	2 (0.07%)	0
3TC	4129	129	13	1 (0.02%)	0
TDF	3366	80	8	2 (0.06%)	x
Any PI	3830	112	9	1 (0.03%)	0
ATV	1067	25	3	1 (0.09%)	0
DRV	436	16	1	0	0
LPV/r	949	22	5	0	0
Any NNRTI	2304	57	5	1 (0.04%)	0
EFV	1037	25	3	1 (0.10%)	0
NVP	943	28	2	0	0
RPV	329	4	0	0	0
InSTI	725	21	3	**1 (0.14%)**	0
DTG	248	9	2	**1 (0.40%)**	0
EVG	217	6	1	0	0
RAL	268	8	0	0	0

IAS 2019
10TH IAS CONFERENCE ON HIV SCIENCE
Mexico City, Mexico 21-24 July 2019

DolPHIN-2

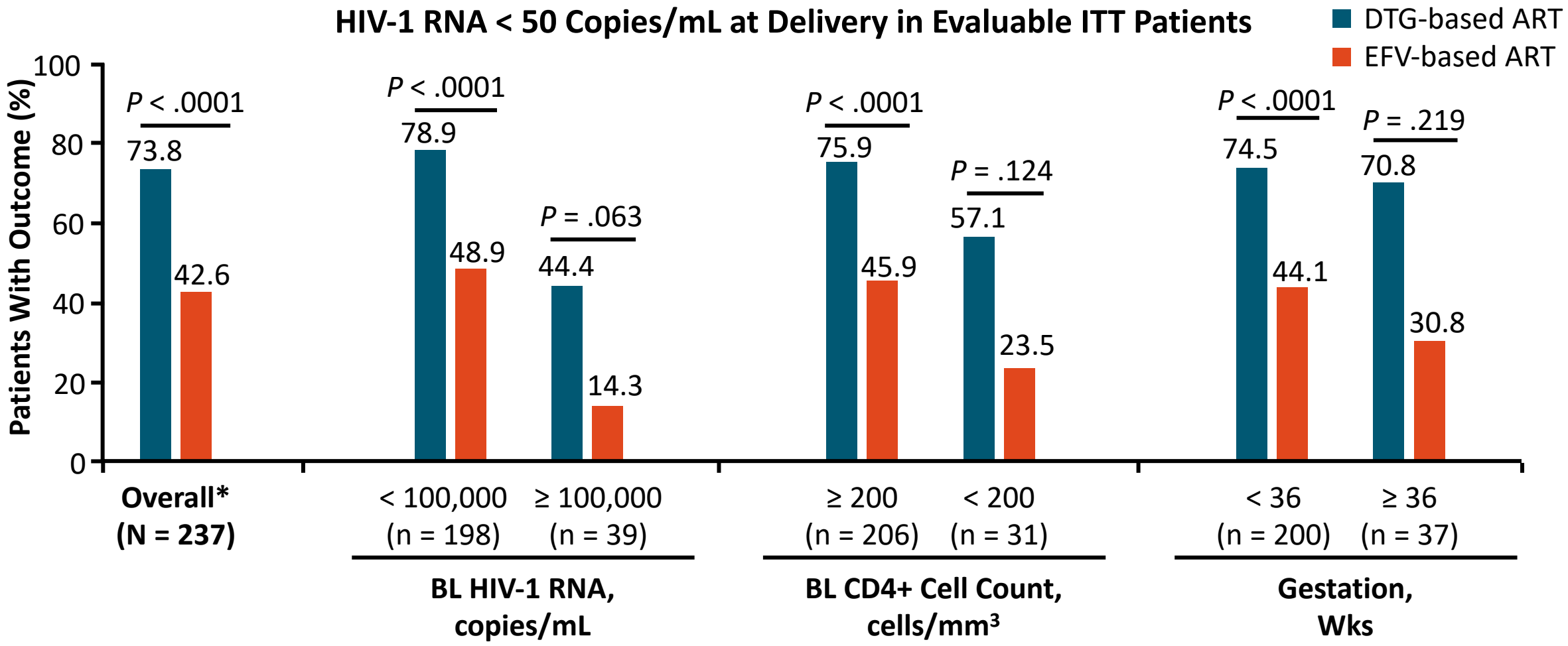
- Randomized, open-label, active-controlled phase III trial



- Primary endpoint: HIV-1 RNA < 50 copies/mL at delivery

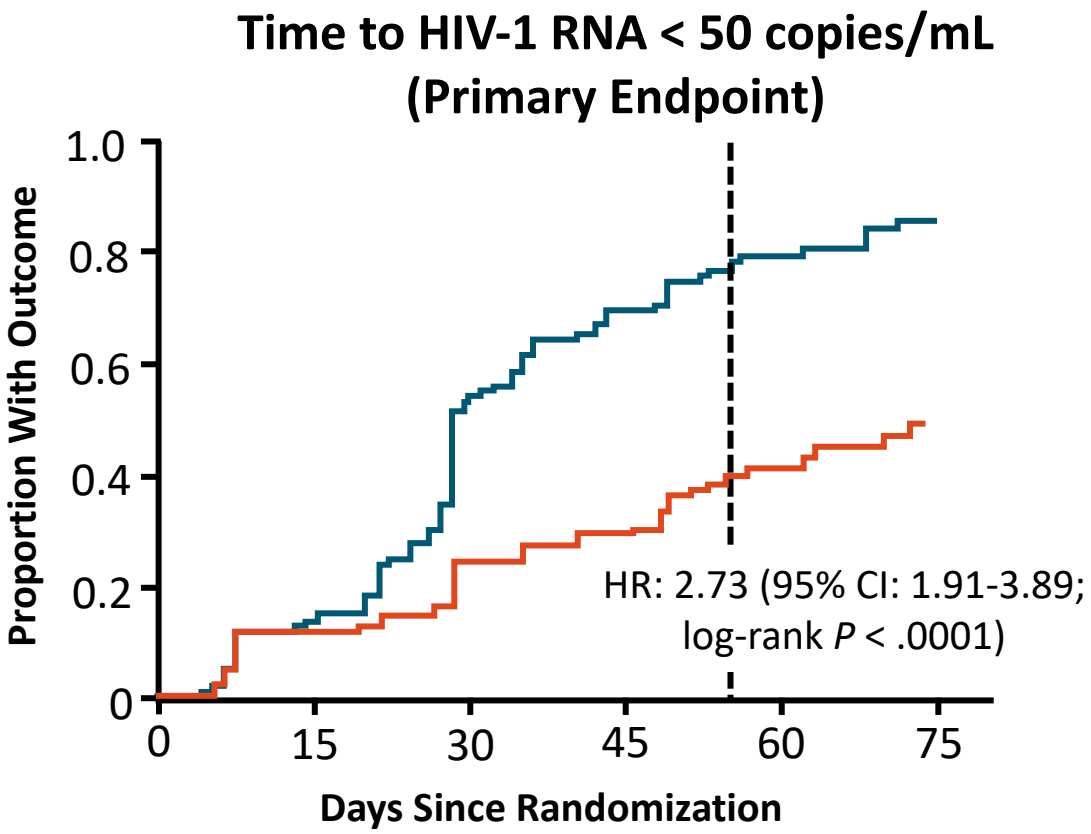
Kintu. CROI 2019. Abstr 40LB. NCT03249181.

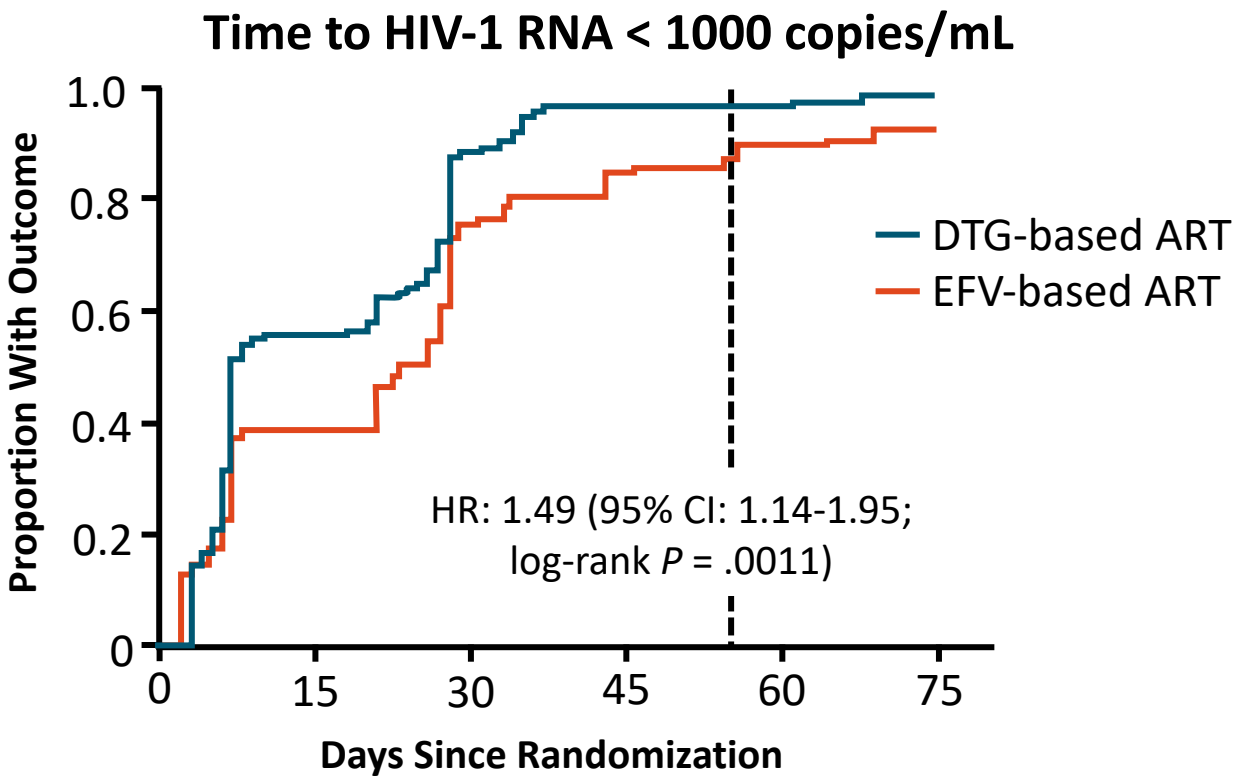
DolPHIN-2 Вирусологический эффект



Kintu. CROI 2019. Abstr 40LB. Reproduced with permission.

DolPHIN-2: Кинетика вирусной супрессии





Kintu. CROI 2019. Abstr 40LB. Reproduced with permission.

DolPHIN-2: Заключение

- У беременных женщин с ВИЧ-инфекцией, начавших АРТ в третьем триместре, терапия на основе DTG - более быстрое вирусологическое подавление по сравнению с терапией на основе EFV.
- РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл при рождении: 73,8% против 42,6%, соответственно (P < .0001).
- 4 мертворождения с DTG, связанные с признанными факторами риска, которые вряд ли могут быть связаны с АРТ
- Исследователи отмечают, что наблюдаемые мертворождения, младенческая смертность и младенческие инфекции подчеркивают плохие результаты в этой группе пациентов, несмотря на использование АРВТ и независимо от назначенного лечения.

Kintu. CROI 2019. Abstr 40LB.

Slide credit: clinicaloptions.com

IMPAACT 2010: Дизайн

- Randomized, open-label, international, phase III noninferiority trial

ART-naïve,* HIV-infected pregnant women at 14-28 wks of gestation (N = 643)

*< 14 days ART in pregnancy permitted.

→ **DTG** 50 mg QD **+ FTC/TAF** 200/25 mg QD (n = 217) →

→ **DTG** 50 mg QD **+ FTC/TDF** 200/300 mg QD (n = 215) →

→ **EFV/FTC/TDF** 600/200/300 mg QD (n = 211) →

Mothers and infants followed for 50 wks postpartum

- Primary efficacy endpoint: maternal HIV-1 RNA < 200 copies/mL at delivery
  - Noninferiority of DTG-based regimens to EFV/FTC/TDF (NI margin: -10%)
- Primary safety endpoints: adverse pregnancy composite outcome and mother and infant AEs

Chinula. CROI 2020. Abstr 130LB. NCT03048422.

IMPAACT 2010: Заключение

- У женщин с ВИЧ, начавших АРВ терапию во время беременности, показатели вирусологического подавления при родах значительно выше при АРВТ на основе DTG по сравнению с EFV/FTC/TDF.
- Неблагоприятные исходы беременности значительно реже с DTG + FTC/TAF по сравнению с DTG + FTC/TDF и EFV/FTC/TDF ($P < .05$).
- Еженедельный прирост массы тела матери значительно выше при использовании DTG + FTC/TAF против DTG + FTC/TDF ($P = .011$) и EFV/FTC/TDF ($P < .001$).

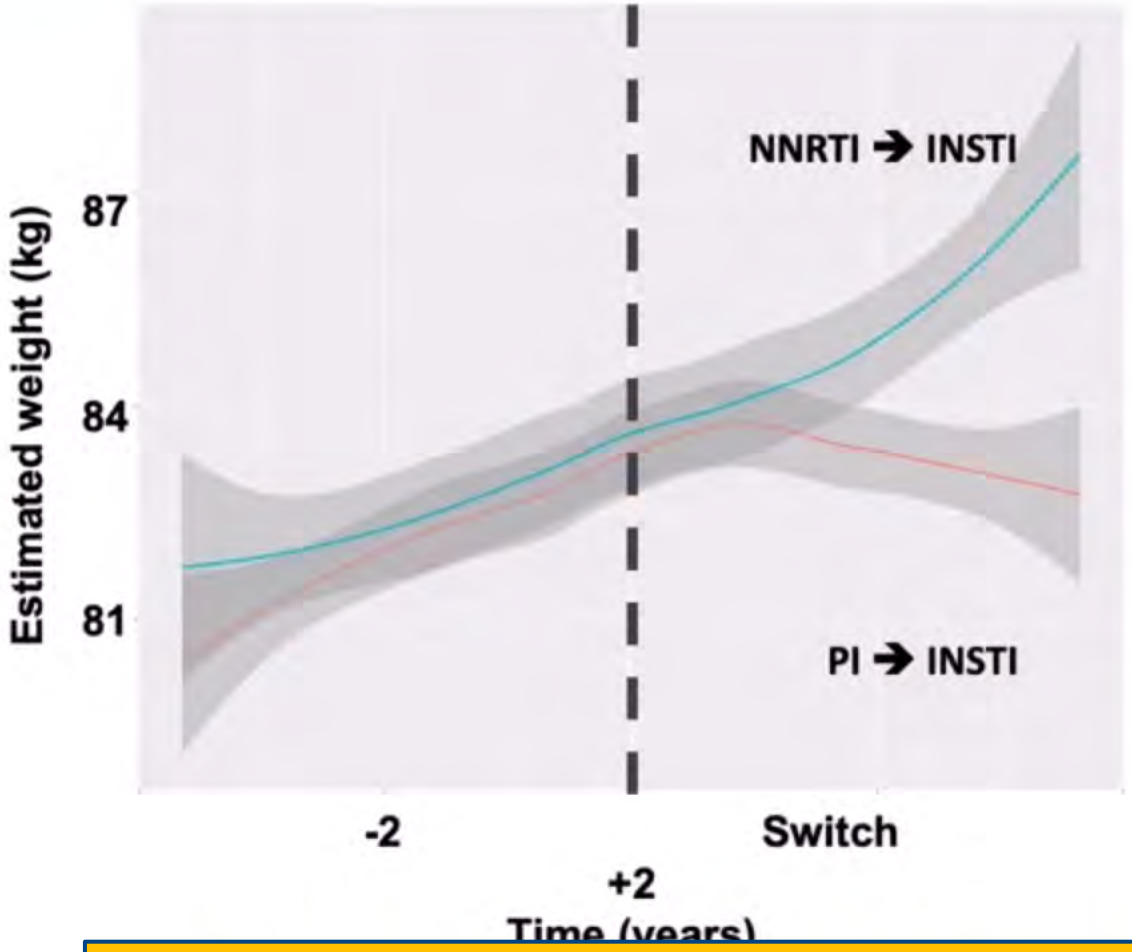
Chinula. CROI 2020. Abstr 130LB.

INSTI: Побочные
Избыточный вес

INSTI

Drug	Side effect(s)
RAL	Nausea Myopathy Rhabdomyolysis Sleep disturbance Headache Systemic hypersensitivity syndrome[viii] **Weight increase**
DTG	Rash Nausea ↓ eGFR[iv] **Sleep disturbance** **Headache** Systemic hypersensitivity syndrome (<1%) **Weight increase**
EVG/c	**Nausea** Diarrhoea ↓ **eGFR**[iv] Sleep disturbance Headache **Weight increase**
BIC	↓ eGFR[iv] Sleep disturbance Headache **Weight increase**

Weight Gain and ART: CROI 2020



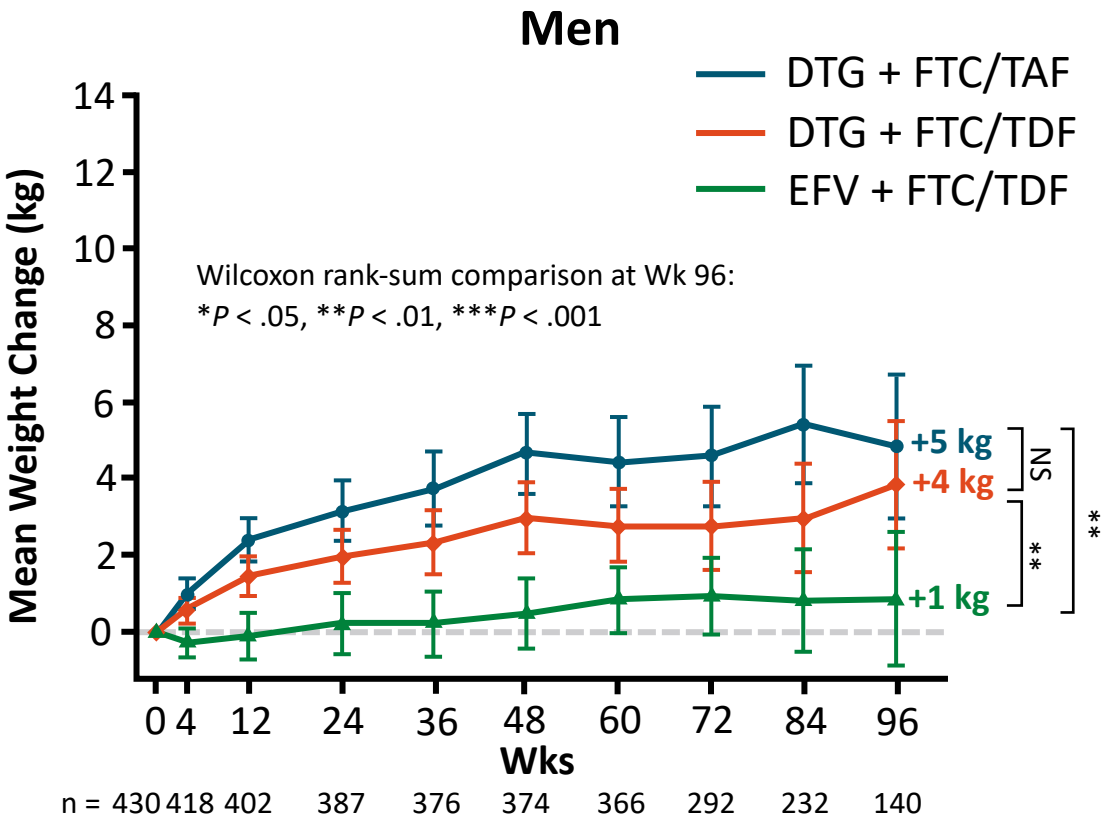
Regimen switch	Pre-switch weight slope (kg/year)	Post-switch weight slope (kg/year)	P-value for slope change
NNRTI → INSTI	**0.63**	**1.13**	**<0.001**
NNRTI → DTG	0.84	1.73	<0.001
NNRTI → RAL	0.74	0.97	0.21
NNRTI → EVG	0.56	1.00	0.07
PI → INSTI	**0.80**	**0.34**	**<0.001**
PI → DTG	0.84	-0.04	<0.001
PI → RAL	0.74	0.17	<0.001
PI → EVG	0.56	0.89	0.11

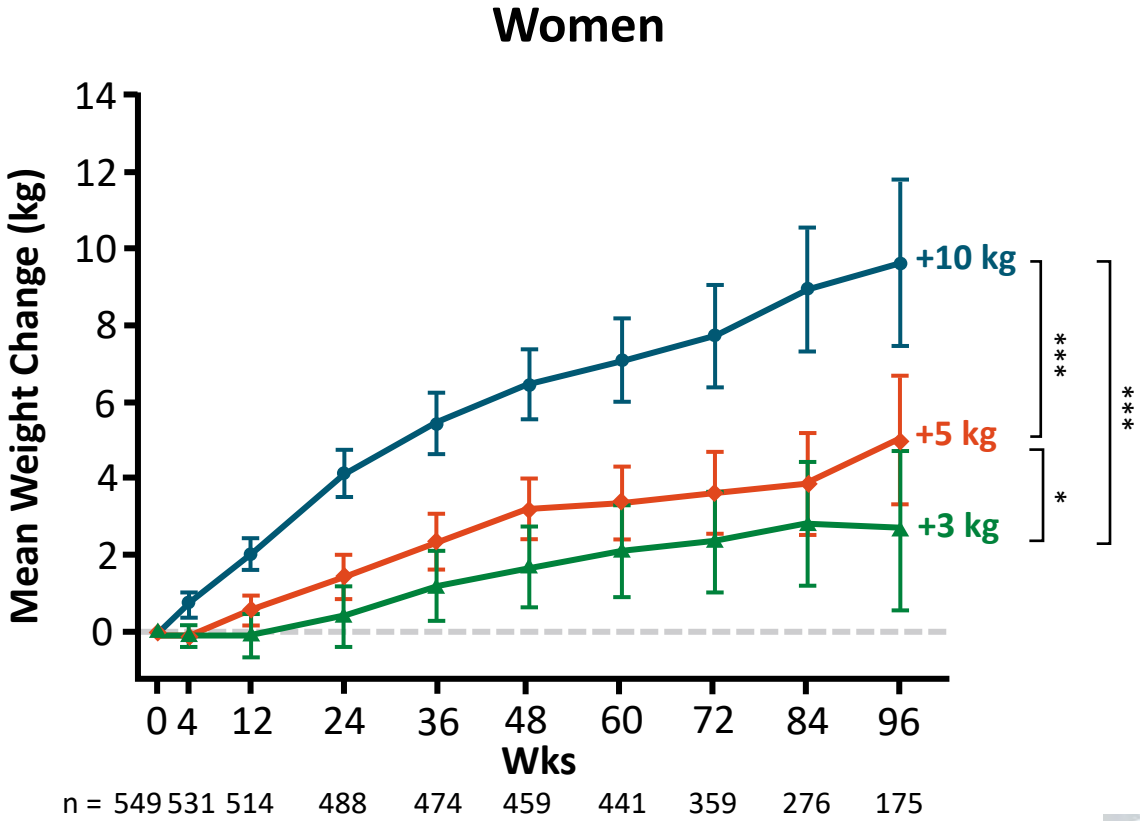
Увеличение веса при замене NNRTI на INSTI (особенно DTG) и снижение веса при замене PI на INSTI

Koethe et al. Poster #668

ADVANCE: Среднее изменение веса на 96 неделе в зависимости от пола.

- Значительно больший прирост веса с DTG против EFV, с TAF против TDF; плато прироста веса после 48 недель наблюдалось у мужчин, но не у женщин





Hill. IAS 2019. Abstr MOAX0102LB.

Slide credit: clinicaloptions.com

ADVANCE: DTG+FTC/TAF - Высокий риск диабета, но отсутствие риска сердечно-сосудистых заболеваний.

10-Yr Risk Assessment,[1] %	Baseline	Median Wk 48 Change	Median Wk 96 Change
Framingham			
▪ DTG + FTC/TAF	2.37	0	+0.43
▪ DTG + FTC/TDF	2.53	-0.06	+0.22
▪ EFV/FTC/TDF	2.24	-0.08	+0.28
QRISK			
▪ DTG + FTC/TAF	0.60	+0.10	+0.20*
▪ DTG + FTC/TDF	0.60	+0.10	+0.20
▪ EFV/FTC/TDF	0.50	0	+0.10
QDIABETES			
▪ DTG + FTC/TAF	0.30	+0.70†	+0.90†
▪ DTG + FTC/TDF	0.40	+0.40	+0.50
▪ EFV/FTC/TDF	0.30	+0.60‡	+0.70‡

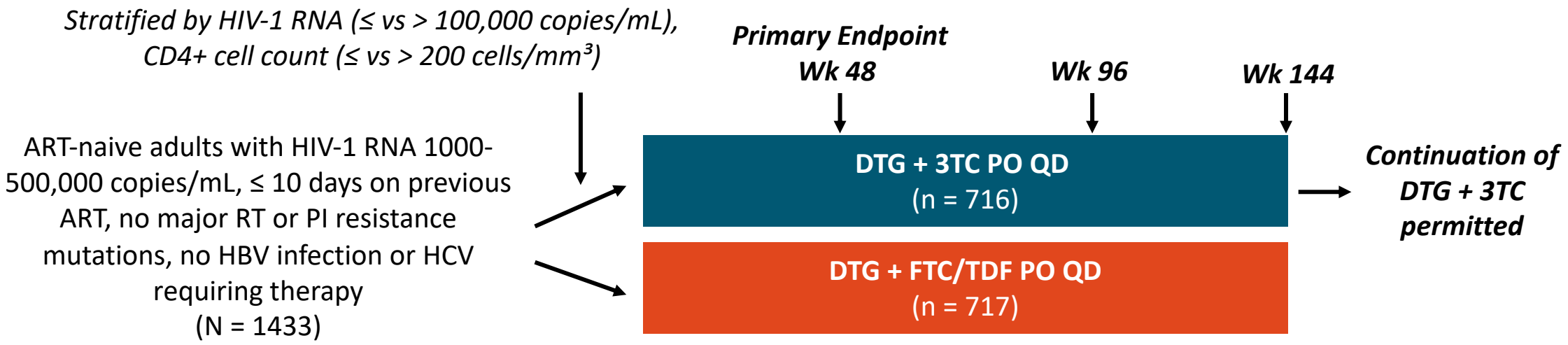
Hill. CROI 2020. Abstr 81.

EACS Рекомендуемые схемы первой линии

Regimen	Main requirements	Additional guidance (footnotes)
Recommended regimens		
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) II (Weight increase (DTG))
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DTG		III (Weight increase (DTG, TAF)) IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)
TAF/FTC/BIC		II (Weight increase (BIC))
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + RAL qd or bid		IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) V (RAL: dosing)
1 NRTI + INSTI		
3TC + DTG or 3TC/DTG	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL	

GEMINI-1 and -2: Эффективность DTG + 3TC vs DTG + FTC/TDF в качестве терапии первого ряда 144 неделя

Randomized, double-blind phase III noninferiority studies



- In analyses at Wks 48, 96, and 144, DTG + 3TC showed noninferior efficacy vs DTG + FTC/TDF[1-3]
- Current analysis reports virologic suppression and safety results through Wk 144 for demographic and disease subgroups[4]

1. Cahn. Lancet. 2019;393:143. 2. Cahn. J AIDS. 2020;83:310. 3. Cahn. HIV Glasgow 2020. Abstr P018. 4. Orkin. CROI 2021. Abstr 414.

Slide credit: clinicaloptions.com

GEMINI-1 and -2: Эффективность

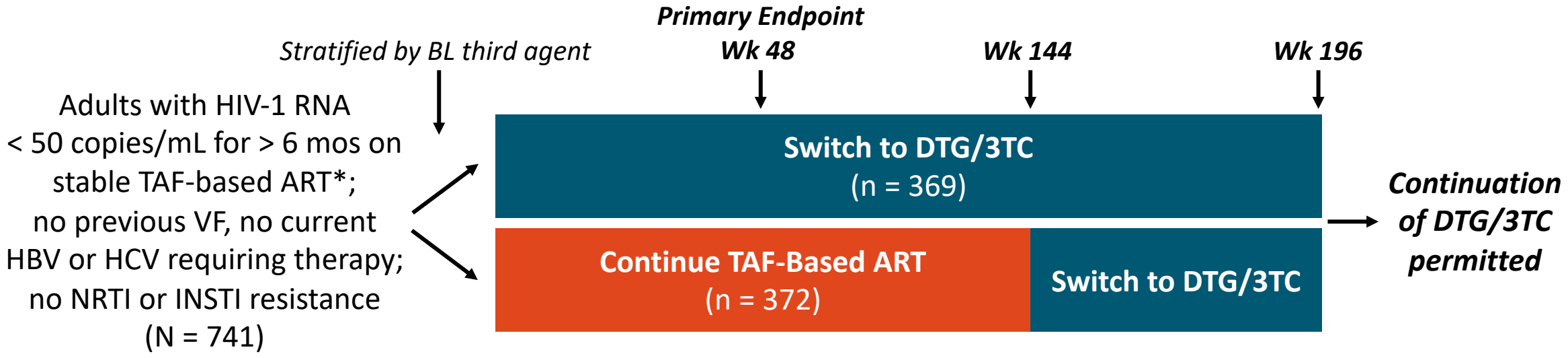
HIV-1 RNA < 50 c/mL, %	DTG + 3TC (n = 716)	DTG + FTC/TDF (n = 717)
Overall	82	84
Age, yrs		
▪ ≥ 50	83	83
▪ 35-50	84	84
▪ < 35	80	83
Sex		
▪ Female	74	84
▪ Male	83	84
Race		
▪ Black	67	73
▪ Asian	79	82
▪ White	85	86
▪ Other	83	79

HIV-1 RNA < 50 c/mL, %	DTG + 3TC (n = 716)	DTG + FTC/TDF (n = 717)
Baseline HIV-1 RNA		
▪ > 100,000 c/mL	82	84
▪ ≤ 100,000 c/mL	81	84
Baseline CD4+ cell count		
▪ > 200 cells/mm^3	83	84
▪ ≤ 200 cells/mm^3	67	76
HIV subtype		
▪ A	86	92
▪ B	80	81
▪ Other	84	87
HCV serostatus		
▪ Positive	72	78
▪ Negative	82	84

Orkin. CROI 2021. Abstr 414.

TANGO: DTG/3TC в качестве смены терапии при неопределяемой ВН

- Multicenter, randomized, open-label phase III noninferiority study



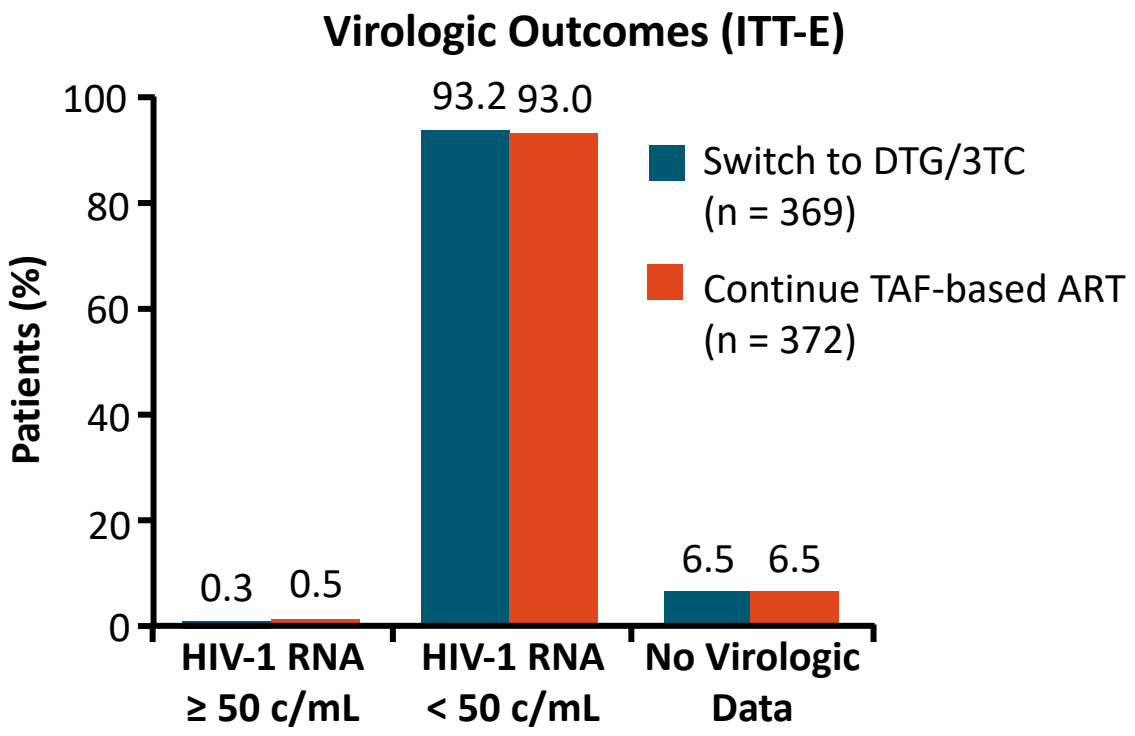
*Patients eligible if initial regimen was TAF/FTC with PI, NNRTI, or INSTI, or TDF switched to TAF ≥ 3 mos prior to screening with no other regimen changes.

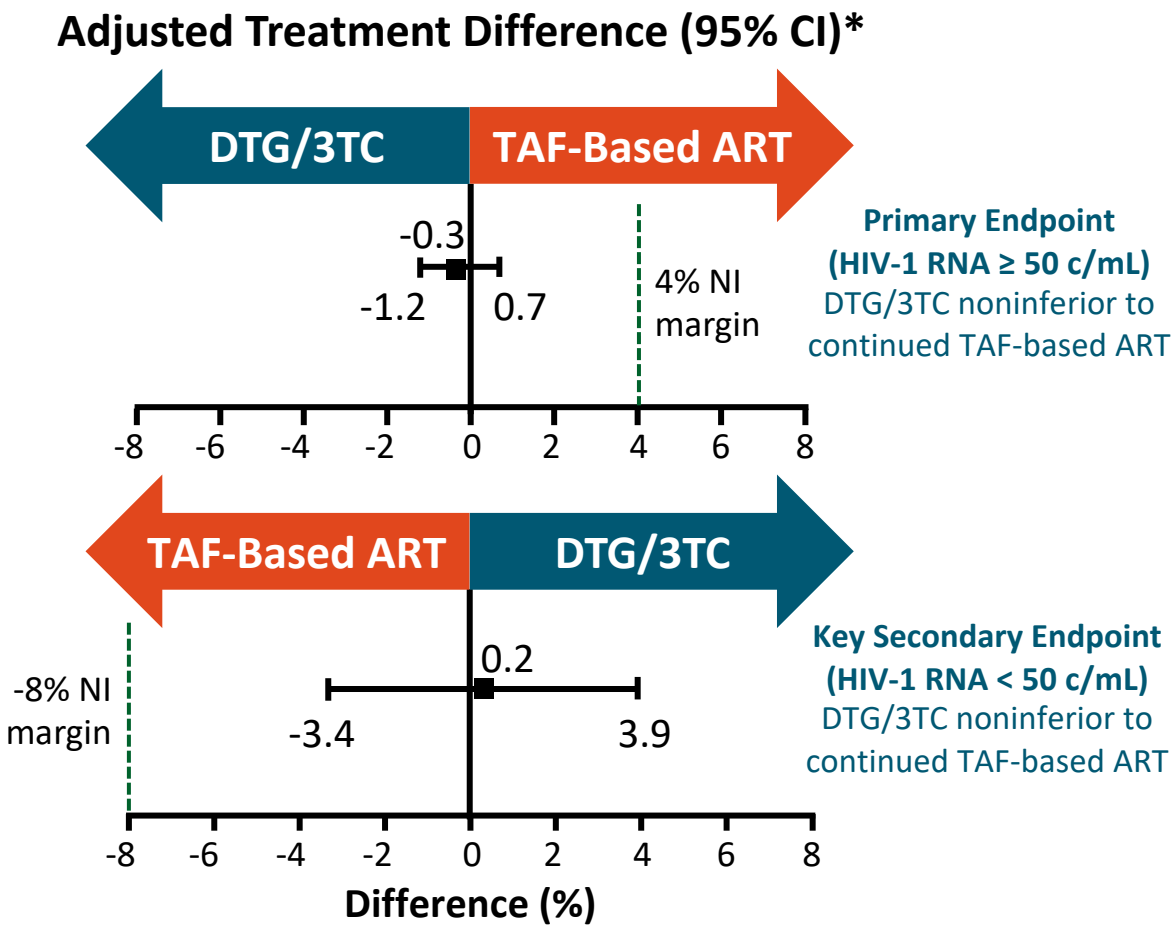
- Primary endpoint: HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL at Wk 48 by FDA Snapshot
- **Current analysis:** virologic success (FDA Snapshot in ITT-E) at Wk 48 by baseline third agent, patient demographics, and disease characteristics

Ait-Khaled. EACS 2019. Abstr PS7/2. NCT03446573.

Slide credit: clinicaloptions.com

TANGO: Вирусологический ответ





- No CVW in DTG/3TC arm, CVW in 1 (< 1%) patient in TAF-based ART arm; no resistance detected at failure
- All 7 patients (4 in DTG/3TC group, 3 in TAF-based ART group) with proviral M184V/I mutation at baseline maintained HIV-1 RNA < 50 c/mL at Wk 48

*Adjusted for baseline third agent class.

Ait-Khaled. EACS 2019. Abstr PS7/2. van Wyk. IAS 2019. Abstr WEAB0403LB.

Slide credit: clinicaloptions.com

Препараты длительного действия

ATLAS-2M: Инъекционные препараты длительного действия CAB + RPV Q4W против Q8W у пациентов с вирусной супрессией

- Randomized, multicenter, open-label phase IIIb noninferiority trial

Virally-suppressed individuals (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) receiving long-acting cabotegravir + rilpivirine Q4W or oral standard of care; no evidence of HBV (N = 1045)

→ **Long-acting cabotegravir** 600 mg **+ Rilpivirine** 900 mg **Q8W** (n = 522)

→ **Long-acting cabotegravir** 400 mg **+ Rilpivirine** 600 mg **Q4W** (n = 523)

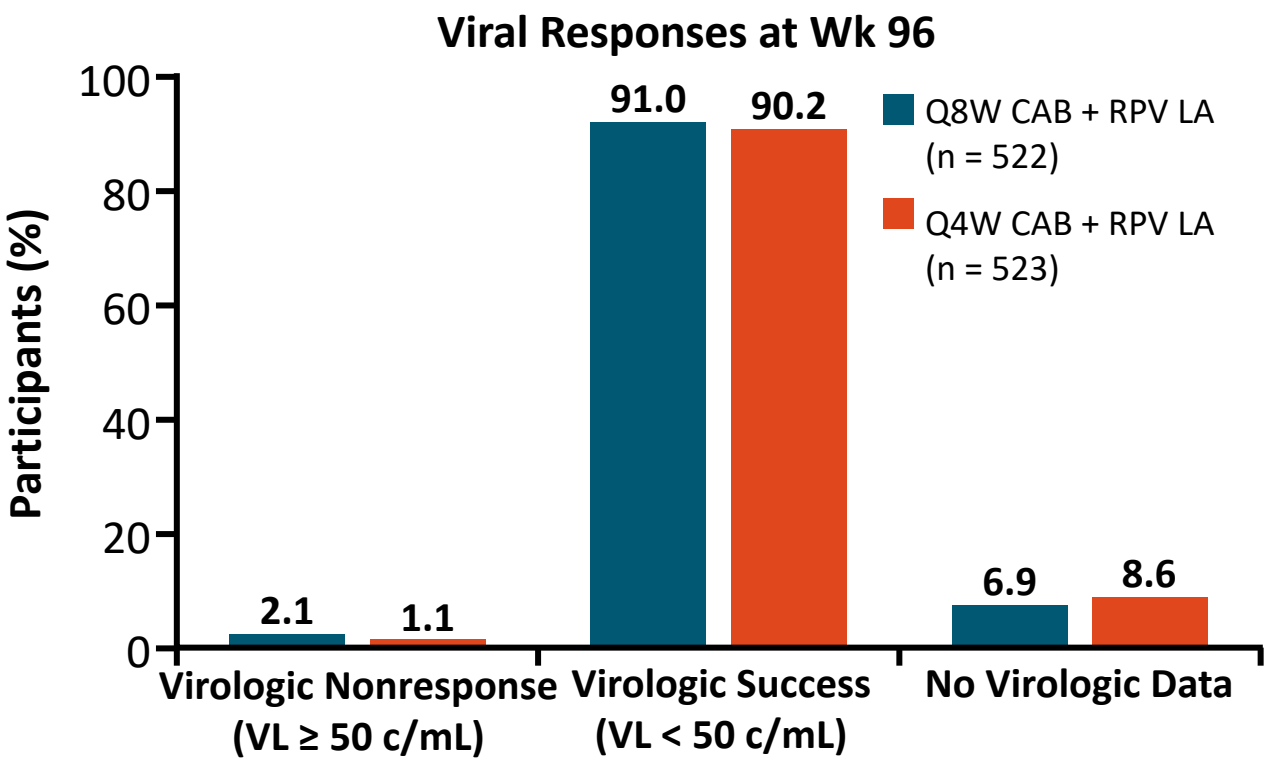
→ *Maintenance through Wk 96; participant option to continue through Wk 152*

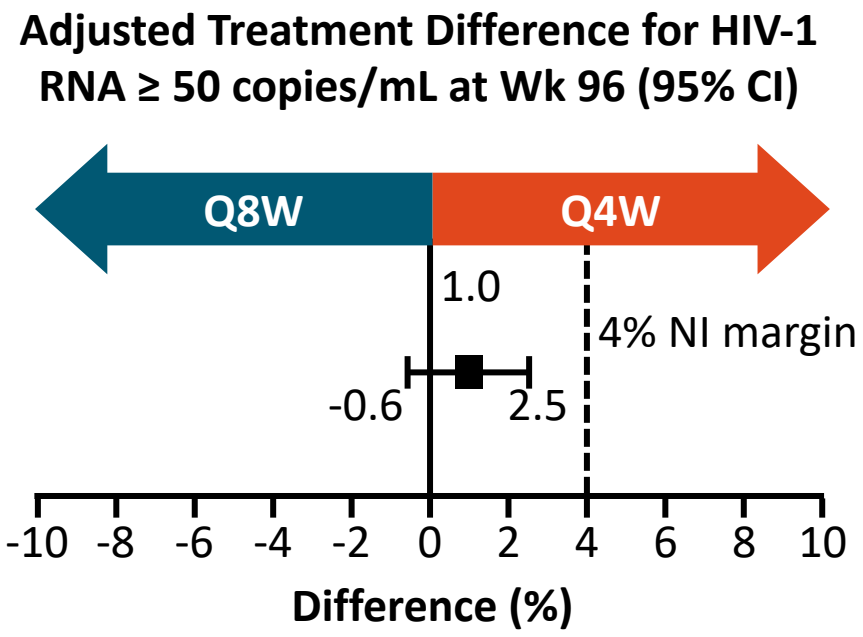
- Analysis of primary endpoint (HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL at Wk 48 in ITT-E) showed Q8W dosing was noninferior to Q4W[1]
- Secondary endpoints: HIV-1 RNA ≥ 50 or < 50 copies/mL at Wk 96 (ITT-E); CVF; viral resistance in patients with CVF; safety[2]

1. Overton. Lancet. 2020;396:1994. 2. Jaeger. CROI 2021. Abstr 401.

Slide credit: clinicaloptions.com

ATLAS-2M: Вирусная супрессия и резистентность на 96 неделе





- CVF: n = 2 in Q4W arm, n = 9 in Q8W arm, with 1 case between Wks 48 and 96
  - RPV RAMs: n = 7 of 9 in Q8W arm, n = 1 of 2 in Q4W arm
  - INSTI RAMs: n = 5 of 9 in Q8W arm, n = 2 of 2 in Q4W arm

Jaeger. CROI 2021. Abstr 401.

Slide credit: clinicaloptions.com

Ингибиторы Интегразы
Глазами сообщества

Приложение 7

ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕЖИМАМ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОГО И ВТОРОГО РЯДА

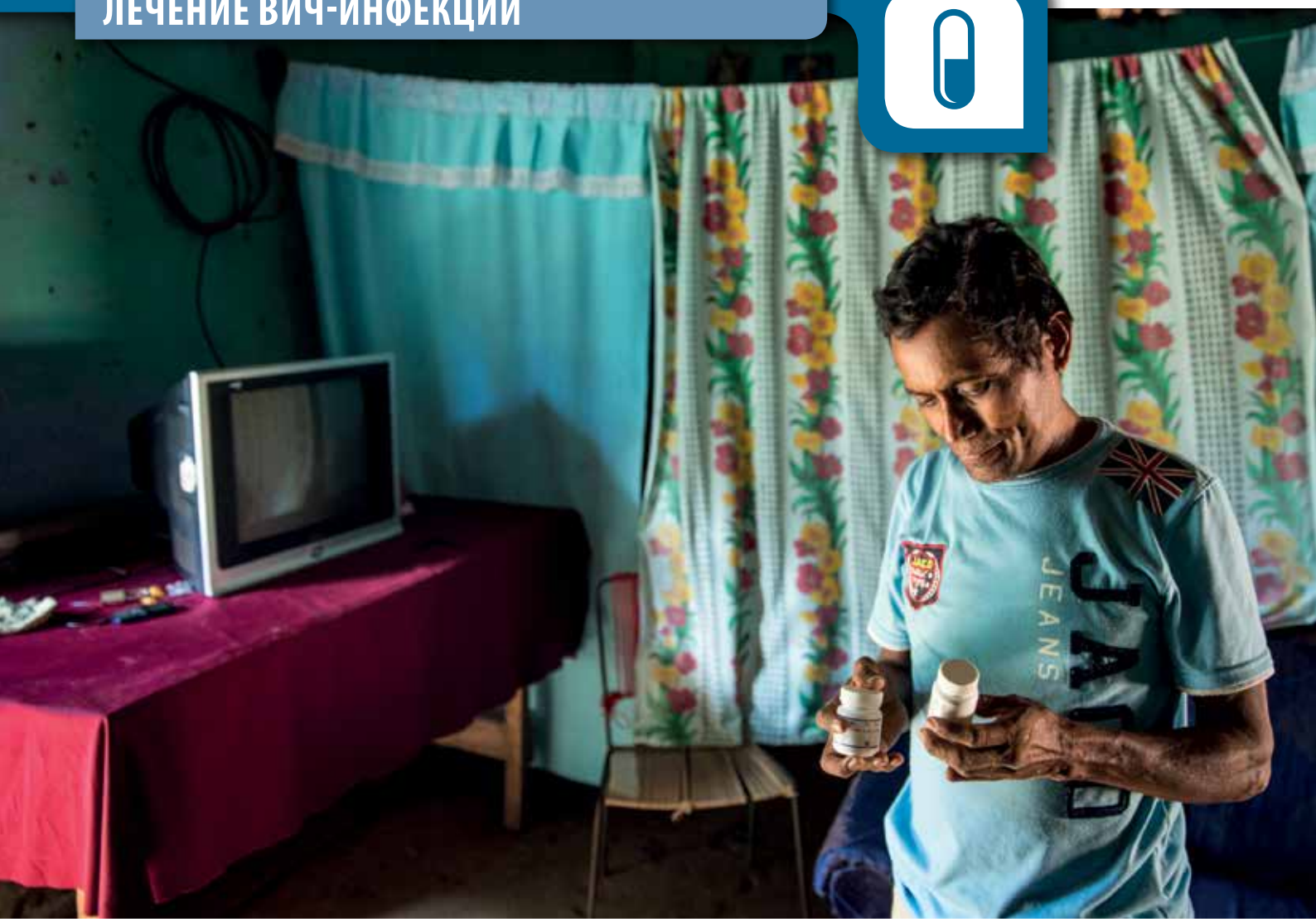
Публикация ВОЗ

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ

ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕЖИМАМ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОГО И ВТОРОГО РЯДА

ИЮЛЬ 2019 Г.

ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ



Всемирная организация здравоохранения
Европейское региональное бюро

Обновленные рекомендации по режимам назначения антиретровирусной терапии первого и второго ряда. Лечение ВИЧ-инфекции. Краткая инструкция. Июль 2019.

Документ первоначально выпущен штаб-квартирой Всемирной организации здравоохранения в Женеве под названием “Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens” в июле 2019 г.

Пример оформления библиографической ссылки для цитирования. Обновленные рекомендации по назначению режимов антиретровирусной терапии первого и второго ряда. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2019 (WHO/CDS/HIV/19.15). Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Данные каталогизации перед публикацией (CIP). Данные CIP доступны по ссылке http://apps.who.int/iris.

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications
WHO Regional Office for Europe
UN City, Marmorvej 51
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запросы на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайновом режиме на сайте Регионального бюро: http://www.euro.who.int/PubRequest?language=Russian.

© Всемирная организация здравоохранения, 2019 г.

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет запросы о разрешении на перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых полное согласие пока не достигнуто.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо явно выраженной или подразумеваемой гарантии их правильности. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни при каких обстоятельствах не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов. Мнения, выраженные в данной публикации авторами, редакторами или группами экспертов, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

Фотографии на обложке: ©JohnRaeNYC

Оригинал-макет: 400.co.uk

ВВЕДЕНИЕ

В 2018 г. ВОЗ опубликовала промежуточное руководство, рекомендовавшее режимы назначений, содержащие долутегравир (DTG), в качестве схем антиретровирусной терапии (АРТ) первого и второго ряда, предпочтительных для людей, живущих с ВИЧ *(1)*. Однако вслед за поступлением сигнала о возможной связи между дефектами нервной трубки и приемом DTG женщинами во время зачатия, который был получен в обсервационном исследовании в Ботсване, последовало предупреждение, касавшееся женщин с детородным потенциалом, использующих DTG *(2,3)*. В Руководстве 2018 г. также рекомендовалось 400 мг эфавиренза (EFV) в комбинации с тенофовиром дизопроксил фумаратом (TDF) плюс ламивудин (3TC) или эмтрицитабин (FTC) в качестве альтернативного режима АРТ первого ряда. Тем не менее, отсутствовала информация об эффективности применения этой схемы у беременных женщин и людей, получающих лечение по поводу туберкулеза (ТБ) с включением рифампицина.

Обновленное Руководство 2019 г. содержит последние рекомендации, основанные на быстро накапливающихся научных данных о безопасности и эффективности и на опыте проведения программ с использованием DTG и EFV 400 мг у беременных женщин и людей с коинфекцией ВИЧ/ТБ *(4–6)*. Руководство вселяет дополнительную уверенность в том, что DTG – предпочтительный антиретровирусный препарат (АРВ-препарат) для режимов назначений первого и второго ряда, поскольку оценочное значение связанного с его приемом риска дефектов нервной трубки уменьшается, а эффективность продолжает оставаться высокой. Дополнительное подтверждение появилось как раз в тот момент, когда в странах с низким и средним уровнем доходов возросла устойчивость к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ) до начала лечения, что создало спрос на доступ к альтернативным АРВ-препаратам, не относящимся к классу ННИОТ *(7)* (Вставка 1).

Вставка 1. Рекомендации: режимы назначений АРТ первого и второго ряда

Режимы АРТ первого ряда[a]

1. **Долутегравир (DTG) в комбинации с основной терапией – нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (НИОТ) рекомендуется в качестве предпочтительного режима первого ряда для людей, живущих с ВИЧ и начинающих АРТ**
   - **Взрослые и подростки[b]** *(сильная рекомендация, средний уровень достоверности доказательств)*
   - **Младенцы и дети при наличии одобренной дозировки DTG** *(условная рекомендация, низкий уровень достоверности доказательств)*

   новое

2. **Эфавиренз в низкой дозе (EFV 400 мг) в комбинации с основной терапией из НИОТ рекомендуется в качестве альтернативного режима первого ряда для взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, начинающих АРТ[c]** *(сильная рекомендация, средний уровень достоверности доказательств)*

   новое

3. **Режим на основе RAL можно рекомендовать в качестве альтернативного режима первого ряда для младенцев и детей в отсутствие одобренной дозировки DTG** *(условная рекомендация, низкий уровень достоверности доказательств)*
4. **Режим на основе RAL можно рекомендовать в качестве предпочтительного режима для новорожденных** *(условная рекомендация, очень низкий уровень достоверности доказательств)*

[a]По вопросам выбора АРВ-препаратов см. Таблицу 1.
[b]По вопросам ведения женщин и девочек-подростков с потенциалом деторождения, использующих DTG, см. Вставку 2.
[c]За исключением ситуаций, когда уровень лекарственной устойчивости ВИЧ к EFV/невирапину (NVP) до начала лечения превышает 10%.

Режимы АРТ второго ряда[a]

1. **DTG в комбинации с оптимизированной основной терапией из НИОТ может быть рекомендован в качестве предпочтительного режима второго ряда для людей, живущих с ВИЧ, не отвечающих на лечение схемами лечения не на основе DTG.**
   - **Взрослые и подростки[b]** *(условная рекомендация, средний уровень достоверности доказательств)*
   - **Дети при наличии одобренной дозировки DTGg** *(условная рекомендация, низкий уровень достоверности доказательств)*
2. **Бустированные ингибиторы протеазы в комбинации с оптимизированной основной терапией из НИОТ рекомендуются в качестве предпочтительного режима назначений второго ряда для людей, живущих с ВИЧ, не отвечающих на лечение схемами лечения не на основе DTG** *(сильная рекомендация, средний уровень достоверности доказательств)*

[a]По вопросам выбора АРВ-препаратов см. Таблицу 1.
[b]По вопросам ведения женщин и девочек-подростков с потенциалом деторождения, использующих DTG, см. Вставку 2.

DTG В ПЕРВОЙ ЛИНИИ АРТ

Обновленный систематический обзор, выполненный в 2019 г. для уточнения Руководства, вновь подтвердил, что режим первого ряда на основе DTG в комбинации с двумя ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) обеспечивал более эффективное подавление вирусной нагрузки, а также снижение риска прекращения лечения и развития лекарственной устойчивости ВИЧ по сравнению со схемами на основе EFV среди наивных взрослых пациентов. У DTG есть и другие преимущества перед EFV, в том числе более низкий потенциал лекарственных взаимодействий, более быстрое подавление вирусной нагрузки и более высокий генетический барьер к развитию лекарственной устойчивости ВИЧ (8,9). DTG активен и в отношении ВИЧ-2 инфекции, которая проявляет естественную устойчивость к EFV (10,11). Однако был выявлен также повышенный риск нарушений сна и увеличения веса (Вставка 4) *(12,13)*.

Преимущества и риски использования DTG в период до и после зачатия были оценены путем анализа последних данных, поступивших из Ботсваны и других стран, и моделирования рисков и преимуществ использования DTG среди женщин с детородным потенциалом на популяционном уровне. *(14,15)*. Риск дефектов нервной трубки, связанных с использованием DTG во время зачатия, снизился с момента выхода первоначального отчета, выпущенного в мае 2018 г., но все же он остается статистически достоверно значительно более высоким, чем в других группах контакта с АРВ-препаратами (Вставка 2). В целях получения определенного подтверждения или опровержения сигнала о дефектах нервной трубки необходимо осуществлять текущий эпиднадзор; кроме того, для решения этой проблемы в настоящее время проводятся несколько исследований. К антиретровирусной терапии следует применять подход, ориентированный на нужды женщин и основанный на правах человека. Женщины должны получать информацию о преимуществах и рисках, чтобы сделать осознанный выбор в отношении использования DTG или других АРВ-препаратов (Вставка 3).

Вставка 2: Последние данные о риске возникновения дефектов нервной трубки среди детей, рожденных от женщин, принимавших DTG до зачатия или на ранних сроках беременности

Хотя распространенность дефектов нервной трубки, связанных с использованием DTG в период до и после зачатия, изученная в исследовании Цепамо, снизилась с 0,94% (4 из 426 контактов) до 0,30% (5 из 1683 контактов), показатель распространенности в сравнении с контактом со всеми другими группами АРВ-препаратов остается статистически значимо более высоким. Дальнейшее исследование Министерства здравоохранения Ботсваны и Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) увеличило количество центров надзора за исходами родов в Ботсване, расширяя расчетный охват надзором с 72% родов в Ботсване в исследовании Цепамо до 92% всех родов. По состоянию на март 2019 г. это исследование выявило один дополнительный случай дефекта нервной трубки на фоне АРТ с DTG в период до и после зачатия (1 на 152 контакта, 0,66%; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,02–3,69%) в сравнении с 0 на 381 родов женщин, получавших во время зачатия АРТ без DTG, и 2 на 2328 родов женщин без ВИЧ (0,09%; 95% ДИ 0,01–0,31%). Лишь еще один дефект нервной трубки, о котором сообщалось как о возникшем на фоне приема АРТ с DTG во время зачатия, был обнаружен систематическим обзором в проспективном Международном регистре антиретровирусных препаратов у беременных (1 дефект нервной трубки на 247 контактов с DTG в период до и после зачатия, 0,40%). Однако за пределами Ботсваны, в которой отсутствует национальная программа обогащения продуктов питания фолиевой кислотой, большинство сведений подаются странами, где действуют национальные программы обогащения продуктов питания фолиевой кислотой, что значительно снижает распространенность дефектов нервной трубки в общей популяции (16).

Если сигнал о дефекте нервной трубки, отмечающийся в настоящее время в исследовании Цепамо, подтвердится (он в три раза выше, чем в других популяциях), абсолютный риск все же останется очень низким, 0,30%, –- 1 на 1000 в общей популяции с потенциальным увеличением до 3 на 1000; различие составляет два дополнительных дефекта нервной трубки на 1000 контактов до и после зачатия в сравнении с зачатием на фоне АРТ с EFV. С учетом последних данных, полученных благодаря усиленному эпиднадзору в Ботсване, проводившемуся Министерством здравоохранения и CDC, взвешенный оценочный риск остается низким – 0.36% (95% ДИ 0,10–0,62).

Данные об исходах родов, включая дефекты нервной трубки, у беременных женщин, принимавших другие ингибиторы интегразы, пока обнадеживают, хотя количество проспективных контактов на период до и после зачатия ограничено, а большинство сообщений поступают из обеспеченных ресурсами стран, в которых проводятся национальные программы обогащения продуктов питания фолиевой кислотой. В целях более определенного подтверждения или опровержения сигнала о дефектах нервной трубки необходимо осуществлять текущий эпиднадзор; кроме того, для решения этой проблемы в настоящее время проводятся несколько исследований.

Вставка 3: Подход, ориентированный на нужды женщин

Медицинское обслуживание, ориентированное на нужды женщин, подразумевает подход к охране здоровья, при котором принимаются во внимание взгляды женщин и их семей и сообществ. Это означает, что службы здравоохранения рассматривают женщин как активных участников и бенефициаров доверенных систем здравоохранения, отвечающих потребностям, правам и предпочтениям женщин и действующих на основе гуманизма и целостного восприятия пациентов (без принуждения). Помощь оказывается таким образом, чтобы уважать автономию женщин в принятии решений, касающихся здоровья; службы должны предоставлять информацию и предлагать варианты, позволяющие женщинам сделать осознанный выбор. Потребности и взгляды женщин, их семей и сообществ играют центральную роль в оказании помощи и разработке и осуществлении программ и услуг. Подход, ориентированный на нужды женщин, основан на двух руководящих принципах – содействии правам человека и гендерному равенству.

Подход к АРТ, основанный на соблюдении прав человека

Все режимы АРТ должны назначаться с использованием подхода, основанного на соблюдении прав человека. Это означает, что женщина с детородным потенциалом или любая беременная или кормящая женщина получает полную информацию о рисках и преимуществах АРТ наряду с медицинским советом, соответствующим ее ситуации; ей предоставляется поддержка в принятии добровольного решения относительно выбора начала медикаментозного лечения, его продолжения и приверженности/удержании в системе охраны здоровья в зависимости от обстоятельств. Работники здравоохранения должны помогать женщинам надлежащим образом удовлетворить свои потребности в медицинской помощи и потребности в охране здоровья своих детей.

Источник: Сводное руководство по охране сексуального и репродуктивного здоровья и защите прав женщин, живущих с ВИЧ. Женева, Всемирная организация здравоохранения; 2017.

Моделирование соотношения рисков и выгод дает основания полагать, что такие преимущества DTG для женщин с детородным потенциалом, начинающих принимать АРТ, как лучшее подавление материнской вирусной нагрузки, снижение материнской смертности, сокращение частоты половой передачи и передачи инфекции от матери ребенку, могут перевесить риски, такие как заболеваемость взрослого населения в результате набора веса, связанного с DTG, и неонатальная смертность среди младенцев, рожденных от беременных женщин со связанным с приемом DTG увеличением веса. Согласно прогнозам, DTG станет более рентабельным, что даст возможность предотвратить больше лет жизни с поправкой на инвалидность при меньших, чем с EFV, затратах.

©JohnRaeNYC

Вставка 4: Увеличение веса в связи с использованием новых АРВ-препаратов

Обновленный сетевой метаанализ руководств 2019 г. выявил потенциальное абсолютное увеличение массы тела на 3-5 кг у лиц, получающих схемы на основе DTG, на отметке 48 недель, при низком уровне достоверности доказательств. Набор веса был наибольшим у лиц, принимавших TAF + FTC + DTG. Поэтому, начиная лечение DTG, в попытке управления весом клиницисты должны подчеркнуть важность здорового питания, регулярных физических упражнений и отказа от курения.

Чтобы понять социальные последствия потенциального увеличения веса, необходимы дополнительные исследования, проводимые совместно с сообществами пациентов и группами поддержки. Предварительные отзывы общественности и, конкретно, женщин, включенных в исследования, вес которых увеличился на фоне приема DTG, заключались в том, что увеличение веса во многом рассматривается как благоприятный исход, но участники опроса хотели бы получить дополнительную информацию о потенциальных последствиях для здоровья, когда она станет более доступной. Группы безапелляционно подчеркнули значение адекватного консультирования и поддержки в отношении потенциального набора веса.

DTG одобрен к применению у детей старше шести лет и весом более 15 кг; он также легко доступен для детей, весящих не менее 20 кг, которые могут принимать таблетки для взрослых 50 мг, покрытые пленочной оболочкой. Одобрение дозировки DTG для детей весом менее 20 кг ожидается в конце 2019 г.; разрабатывается также и ородисперсная таблетка для детей, одобрение которой ожидается в середине 2020 г. Детям, для которых одобренная дозировка DTG пока недоступна, можно назначать ралтегравир (RAL), считающийся эффективным ингибитором интегразы, одобренным для использования, начиная с рождения. RAL с успехом снижает вирусную нагрузку у младенцев с высоким уровнем виремии, являясь безопасным для новорожденных и грудных детей, подвергающихся высокому риску инфицирования, и хорошо ими переносится.

Людям, коинфицированным ВИЧ и ТБ, дозу DTG необходимо увеличить до 50 мг два раза в день из-за лекарственного взаимодействия с рифампицином. Эта дополнительная доза DTG хорошо переносится при эквивалентной эффективности в подавлении вирусной нагрузки и восстановлении количества клеток CD4-лимфоцитов по сравнению с EFV *(17,18)*.

EFV 400 мг в режиме АРТ первого ряда

Обновленный систематический обзор выявил, что EFV 400 мг переносится лучше, чем EFV в стандартной дозировке (EFV 600 мг); его прием сопровождается более низким риском прекращения лечения и тяжелых связанных с лечением нежелательных явлений. Режимы, содержащие EFV 400 мг и EFV 600 мг, сравнимы по степени подавления вирусной нагрузки, смертности, а также по частоте нежелательных явлений со стороны психического здоровья и нервной системы.

EFV 400 мг выпускается в таблетках меньшего размера и потенциально может снизить затраты на лечение по сравнению с EFV 600 мг; оба варианты доступны в виде дженерических комбинаций фиксированных доз.

Ожидается, что прием EFV 400 мг будет безопасен для беременных женщин, как и использование EFV 600 мг. Данные исследования Цепамо в Ботсване демонстрируют, что EFV 600 мг безопаснее режимов АРТ на основе лопинавира/ритонавира (LPV/r) при беременности, равно как и безопаснее невирапина (NVP) в период до и после зачатия, причем степень безопасности аналогична таковой DTG с точки зрения исходов беременности без повышенного риска развития дефектов нервной трубки *(19)*. Изучение фармакокинетики и фармакодинамики показывают, что при приеме EFV 400 мг концентрации несколько снижаются, оставаясь в пределах терапевтического диапазона, что с малой долей вероятности способно привести к снижению эффективности *(6)*. Не рекомендуется использовать EFV 400 мг и EFV 600 мг в условиях высокого уровня лекарственной устойчивости ВИЧ до лечения.

EFV 400 мг можно назначать вместе с противотуберкулезным лечением, содержащим рифампицин; одновременный прием хорошо переносится, а плазменные концентрации поддерживаются выше уровней, считающихся эффективными *(5)*.

Обобщая сказанное, следует повторить, что научные данные поддерживают использование DTG в качестве предпочтительного АРВ-препарата первого ряда с одобренной дозировкой для всех людей, живущих с ВИЧ, в том числе взрослых, беременных женщин, женщин и девочек-подростков с детородным потенциалом, а также пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ. EFV 400 мг рекомендуется в качестве альтернативного препарата, а EFV 600 мг продолжает выпускаться как опция для особых ситуаций. RAL рекомендуется новорожденным и может рассматриваться в качестве альтернативы, если LPV/r в виде твердых лекарственных форм недоступен для детей весом менее 20 кг (Таблица 1).

Медицинские работники должны предоставлять женщинам точную, актуальную и соответствующую возрасту информацию и предлагать варианты, позволяющие им сделать осознанный выбор в отношении использования режимов пожизненной АРТ (Вставка 3).

Таблица 1. Предпочтительные и альтернативные режимы АРТ первого ряда

Группа населения	Предпочтительный режим первого ряда	Альтернативный режим первого ряда	Особые обстоятельства
Взрослые и подростки	TDF + 3TC (или FTC) + DTG[a]	TDF + 3TC + EFV 400 мг[b]	TDF + 3TC (или FTC) + EFV 600 мг[b] AZT + 3TC + EFV 600 mg[b] TDF + 3TC (или FTC) + PI/r[b] TDF + 3TC (или FTC) + RAL TAF[c] + 3TC (или FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG[a]
Дети	ABC + 3TC + DTG[d]	ABC + 3TC + LPV/r ABC + 3TC + RAL[e] TAF + 3TC (или FTC) + DTG[f]	ABC + 3TC + EFV (или NVP) AZT + 3TC + EFV[g] (или NVP) AZT + 3TC + LPV/r (или RAL)
Новорожденные	AZT + 3TC + RAL[h]	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r[i]

3TC: ламивудин; ABC: абакавир; AZT: зидовудин; DTG: долутегравир; EFV: эфавиренз; FTC: эмтрицитабин; LPV/r: лопинавир/ритонавир; NVP: невирапин; ИП/r: ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром; RAL: ралтегравир; TAF: тенофовир алафенамид; TDF: тенофовир дизопроксил фумарат.

[a]Эффективная контрацепция должна быть предложена взрослым и женщинам и девочкам-подросткам детородного возраста или с детородным потенциалом. DTG можно назначать взрослым и женщинам и девочкам-подросткам детородного возраста или с детородным потенциалом, желающим забеременеть или не использующим (не имеющим доступ) иные формы последовательной и эффективной контрацепции, при условии, что они были полностью проинформированы о потенциальном увеличении риска дефектов нервной трубки (при зачатии и до конца первого триместра). Если женщины узнают о своей беременности после первого триместра, DTG следует начинать или продолжать на протяжении всего срока беременности) (Вставка 2).

[b]В АРТ на основе EFV не следует использовать в условиях, когда национальные оценочные значения устойчивости к EFV до лечения составляют 10% или более. АРТ на основе DTG является предпочтительным; если DTG недоступен, следует использовать режим на основе бустированного ИП. Выбор ИП r зависит от программных характеристик.

[c]TAF может быть рассмотрен для людей с проявлениями остеопороза и/или нарушениями функции почек.

[d]Для возрастных и весовых категорий при наличии одобренной дозировки DTG.

[e]RAL следует назначать в качестве альтернативного режима только в случае отсутствия твердых лекарственных форм LPV/r.

[f]Для возрастных и весовых категорий при наличии одобренной дозировкиTAF.

[g]EFV не следует применять у детей в возрасте младшег трех лет.

[h]Новорожденных, начавших АРТ с режима на основе RAL, необходимо максимально рано перевести на твердую лекарственную форму LPV/r.

[i]Сироп или гранулы LPV/r можно применять со второй недели жизни ребенка.

©JohnRaeNYC

DTG в АРТ второго ряда

Обновленные обзоры фактических данных оценили эффективность и безопасность DTG в сочетании с оптимизированным режимом на основе НИОТ для людей, не ответивших на лечение АРТ первого ряда не на основе DTG. Анализ подтвердил рекомендации 2018 г., демонстрирующие, что DTG в целом более безопасен и эффективен, чем режимы назначений второго ряда на основе ингибитора протеазы (ИП).

В совокупности с другими преимуществами, в том числе меньшими затратами, меньшим потенциалом лекарственного взаимодействия, меньшим бременем приема таблеток и доступностью препаратов с комбинацией фиксированных доз на однократный прием, DTG рекомендуется в качестве предпочтительного АРВ-препарата для АРТ второго ряда у взрослых, подростков и детей, не ответивших на терапевтический режим первого ряда не на основе DTG. После неудачи лечения на схеме первого ряда, содержащей DTG, следует применить режим, содержащий бустированный ИП (Таблица 2).

Таблица 2. Предпочтительные и альтернативные режимы АРТ второго ряда

Группа населения	Режим первого ряда, повлекший за собой неудачу лечения	Предпочтительный режим второго ряда	Альтернативный режим второго ряда
Взрослые и подростки[a]	TDF[b] + 3TC (или FTC) + DTG[c]	AZT + 3TC + ATV/r (или LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r[d]
	TDF + 3TC (или FTC) + EFV (или NVP)	AZT + 3TC + DTG[c]	AZT + 3TC + ATV/r (или LPV/r или DRV/r)[d]
	AZT + 3TC + EFV (или NVP)	TDF[b] + 3TC (или FTC) + DTG[c]	TDF[b] + 3TC (или FTC) + ATV/r (или LPV/r или DRV/r)[d]
Дети и младенцы	ABC + 3TC + DTG[e]	AZT+ 3TC + LPV/r (или ATV/r[f])	AZT + 3TC + DRV/r[g]
	ABC (или AZT) + 3TC + LPV/r	AZT (или ABC) + 3TC + DTG[e]	AZT (или ABC) + 3TC + RAL
	ABC (или AZT) + 3TC + EFV	AZT (или ABC) + 3TC + DTG[e]	AZT (или ABC) + 3TC + LPV/r (или ATV/r[f])
	AZT + 3TC + NVP	ABC + 3TC + DTG[e]	ABC + 3TC + LPV/r (или ATV/r[f] или DRV/r[g])

3TC: ламивудин; ABC: абакавир; ATV/r: атазанавир/ритонавир; AZT: зидовудин; DRV/r: дарунавир/ритонавир; DTG: долутегравир; EFV: эфавиренз; FTC: эмтрицитабин; LPV/r: лопинавир/ритонавир; NVP: невирапин; RAL: ралтегравир; TDF: тенофовир дизопроксил фумарат.

[a]Секвенирование, если ИП использовались в качестве АРТ первого ряда: ATV/r (или LPV/r или DRV/r в зависимости от особенностей программ) + TDF + 3TC (или FTC), а затем AZT + 3TC + DTG в качестве АРТ второго ряда.

[b]Эффективная контрацепция должна быть предложена взрослым и женщинам и девочкам-подросткам детородного возраста или с детородным потенциалом. DTG можно назначать взрослым и женщинам и девочкам-подросткам детородного возраста или с детородным потенциалом, желающим забеременеть или не использующим (не имеющим доступ) иные формы последовательной и эффективной контрацепции, при условии, что они были полностью проинформированы о потенциальном увеличении риска дефектов нервной трубки (при зачатии и до конца первого триместра). Если женщины узнают о своей беременности после первого триместра, DTG следует начинать или продолжать на протяжении всего срока беременности) (Вставка 2).

[c]TAF (tenofovir alafenamide) может применяться у взрослых и подростков в качестве альтернативы НИОТ в особых ситуациях.

[d]Комбинация RAL + LPV/r может применяться у взрослых и подростков в качестве альтернативного режима АРТ второго ряда.

[e]Европейское агентство лекарственных средств одобрило применение DTG только у детей весом не менее 15 кг и более широко среди тех, чей вес превышает 20 кг, способных принимать таблетки для взрослых 50 мг, покрытые пленочной оболочкой. Продолжаются исследования по уточнению дозировки для детей младшего возраста, одобрение которой ожидается в начале 2020 г., но рекомендации ВОЗ 2016 г. по АРТ второго ряд остаются в силе (режим на основе ИП для детей, не ответивших на лечение ННИОТ, и RAL для детей, не ответивших на LPV/r). TAF (тенофовир алафенамид) может использоваться в качестве альтернативы НИОТ у детей весом не менее 25 кг.

[f]ATV/r может использоваться в качестве альтернативы LPV/r у детей в возрасте старше трех месяцев, но при выборе этой схемы необходимо учитывать ограниченную доступность приемлемых препаратов для детей в возрасте младше шести лет, отсутствие комбинаций фиксированных доз и необходимость отдельного назначения ритонавира в качестве бустера.

[g]DRV не следует назначать детям в возрасте младше трех лет; его необходимо комбинировать с соответствующей дозировкой ритонавира.

Переход на DTG и EFV 400 мг в национальных программах борьбы с ВИЧ/СПИДом

Свыше 1 миллиона человек, живущих с ВИЧ, в настоящее время используют DTG в странах с низким и средним уровнем доходов. Ботсвана, Бразилия, Кения, Нигерия и Уганда начали масштабно внедрять DTG в качестве предпочтительного варианта первого ряда, используя различные критерии приемлемости. К началу 2019 г. более 75 стран с низким и средним уровнем доходов включили DTG в свои национальные руководства, а более 35 стран с низким и средним уровнем доходов начали его закупать; многие из них ожидают получения первых поставок лекарственных форм, содержащих DTG, от производителей дженериков.

Производство DTG – как монопрепарата, так и компонента комбинации фиксированных доз –налажено различными компаниями, которые уже начали наращивать свой потенциал для удовлетворения повышенного спроса. Никакого недостатка производственных мощностей в настоящее время не ожидается, хотя странам предстоит осуществлять эффективное планирование поставок.

Замбия, Зимбабве и Кения перешли с EFV 600 мг на EFV 400 мг, так что около 1,7 млн человек, живущих с ВИЧ, в настоящее время получают TDF + 3TC + EFV 400 мг. Более 25 стран включили режимы, содержащие EFV 400 мг, в свои национальные руководства. Согласно сведениям Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией, 18 стран в 2019 г. определились с процессами закупок TDF + 3TC + EFV 400 мг.

Клинические аспекты и соображения по реализации

Риск лекарственных взаимодействий низок, но DTG не может назначаться вместе с определенными противосудорожными средствами (такими как фенитоин и фенобарбитал) и одновременно с антацидами, содержащими катионы (такие как кальций и магний), слабительными и поливитаминными добавками из-за риска хелатирования, приводящего к снижению концентрации DTG до субтерапевтического уровня.

Если одновременного назначения не избежать, то DTG следует принимать за два часа до или через шесть часов после приема лекарств, содержащих поливалентные катионы *(20)*.

Программы борьбы с ВИЧ/СПИДом должны тщательно планироваться, чтобы обеспечить поставки DTG для удовлетворения ожидаемого спроса; рекомендуется поэтапный подход к реализации. Несколько стран приступили к осуществлению переключения на DTG людей, начинающих АРТ первого ряда и/или уже получающих АРТ первого ряда на основе ННИОТ, с плохой переносимостью или противопоказаниям к приему ННИОТ. Достаточные буферные запасы препаратов для текущих и новых режимов назначений должны обеспечиваться в течение всего переходного периода.

Не все страны способны осуществить переход одновременно или с одинаковой скоростью. В некоторых странах возможности претворения в жизнь сразу нескольких вариантов политики ограничены. Необходимо учитывать несколько клинических, оперативных и программных факторов (Рис. 1). Партнеры по реализации разработали специальные комплексы методик и контрольные списки для руководства странами во время перехода *(21,22)*.

Рис 1. Основные факторы, способные повлиять на переход на DTG

Клинические и эпидемиологические	Продукция	Программа и политика
• %ВИЧ+ женщин с детородным потенциалом • % людей с ВИЧ, получающих субоптимальные режимы АРТ первого ряда (такие как NVP и ИП/r) • Доступность режимов второго и третьего ряда • % лекарственной устойчивости к ННИОТ до лечения	• Запасы EFV и DTG • Доступ к вариантам контрацепции • Доступ к определению вирусной нагрузки • Доступ к комбинациям фиксированных доз и комбинированным препаратам • Доступность дженерических препаратов	• Включение в национальные руководства • Потенциал цепочки поставок • Наращивание потенциала и подготовка поставщиков медицинских услуг • Разъяснение политики сообществам • Мониторинг токсичности и системы мониторинга безопасности применения при беременности

Важным моментом представляется переключение людей, стабильных на режиме АРТ, на режимы на основе DTG (Таблицы 3 и 4). Поскольку переход на оптимальные схемы может обеспечить клинические и программные преимущества, данный подход был тщательно рассмотрен рядом стран. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, следует поощрять регулярный мониторинг вирусной нагрузки как надлежащую практику, но определение вирусной нагрузки не должно становиться обязательным при переходе к оптимальным режимам.

Тем не менее, определение вирусной нагрузки приоритетно для людей после модификации режима, у которых вирусная нагрузка до перехода не определялась. Если страны решаются на замену АРВ-препарата без определения вирусной нагрузки, рекомендовано проведение тщательного мониторинга вирусной нагрузки на популяционном уровне и эпиднадзор за лекарственной устойчивостью.

Переход на DTG и другие оптимальные формы лекарственных средств для детей поддерживается рекомендациями ВОЗ, изложенными в приложении о дозировках 2019 г. и Оптимальном перечне АРВ-препаратов 2018 г., а также в формуляре ограниченного использования *(23)*. Руководство о том, как наилучшим образом перейти к оптимальным препаратам, также предоставляется партнерами Рабочей группы по закупкам АРВ-препаратов, которая продолжает содействовать коллективным закупкам и поставкам антиретровирусных препаратов для детей в страны с низким и средним уровнем доходов *(24)*.

К другим ключевым вмешательствам, требующим усиления во время перехода, относится активный эпиднадзор за возникающей токсичностью, а также консультирование в связи с приверженностью и ее поддержка.

©JohnRaeNYC

Таблица 3. Соображения относительно перехода на TDF + 3TC + DTG у взрослых и подростков

Сценарий перехода лечения	Предпочтительный подход	Комментарии
DTG для людей, живущих с ВИЧ, начинающих АРТ		
Взрослые и подростки[a]	Назначить TDF + 3TC + DTG	• Потенциальный риск дефектов нервной трубки среди младенцев с контактом с DTG в период до и после зачатия • Женщины, не использующие контрацепцию или не имеющие к ней доступа или желающие забеременеть, могут принимать DTG или EFV в качестве осознанного выбора со знанием рисков и преимуществ каждого режима назначений
Беременные и кормящие женщины[b]	Назначить TDF + 3TC + DTG	• Сохраняется возможность зачатия во время грудного вскармливания
Коинфекция ВИЧ/ТБ	Назначить TDF + 3TC + DTG (необходима корректировка дозы DTG)	• DTG 50 мг два раза в день при применении рифампицина в схемах противотуберкулезного лечения
DTG для людей, живущих с ВИЧ, уже получающих режим АРТ первого ряда		
Клиническая или иммунологическая неудача лечения или отсутствие подавления вирусной нагрузки	Перейти на AZT + 3TC + DTG или ИП/r[c]	• Нет данных в поддержку эффективности DTG при его применении в комбинации с неактивной основой из НИОТ • Обеспечить поддержку приверженности
Вирусная нагрузка подавлена	Можно рассмотреть замену на TDF + 3TC + DTG в соответствии с национальными рекомендациями	• Замена должна рассматриваться в контексте обеспечения лекарственными препаратами и выбора пациента • Замена может стать причиной проявления новых побочных действий и ухудшить приверженность • Режимы с DTG могут оказаться лучше в долгосрочной перспективе
Клинически или иммунологически стабилен[d] при неизвестной вирусной нагрузке	Отдать приоритет определению вирусной нагрузки или рассмотреть иные программные или клинические показания к переходу на АРТ на основе DTG	• Нет данных в поддержку эффективности DTG при его применении в комбинации с неактивной основой из НИОТ • Обеспечить поддержку приверженности
Стабилен[d] на субоптимальных режимах АРТ первого ряда	Заменить на TDF + 3TC + DTG	• Замена может стать причиной проявления новых побочных действий • Обеспечить поддержку приверженности

3TC: ламивудин; AZT: зидовудин; DTG: долутегравир; EFV: эфавиренз; НИОТ: нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; ИП/r: ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром; TDF: тенофовир дизопроксил фумарат; ТБ: туберкулез.

[a]Эффективная контрацепция должна быть предложена взрослым и женщинам и девочкам-подросткам детородного возраста или с детородным потенциалом. DTG можно назначать взрослым и женщинам и девочкам-подросткам детородного возраста или с детородным потенциалом, желающим забеременеть или не использующим (не имеющим доступ) иные формы последовательной и эффективной контрацепции, при условии, что они были полностью проинформированы о потенциальном увеличении риска дефектов нервной трубки (при зачатии и до конца первого триместра).

[b]Если женщины узнают о своей беременности после первого триместра, DTG следует начинать или продолжать на протяжении всего срока беременности.

[c]После контроля приверженности и при персистирующей определяемой вирусной нагрузке.

[d]Определение стабильности основано на национальных руководствах.

Таблица 4. Соображения, касающиеся перевода на оптимальные режимы АРТ детей, которые в соответствие с национальными руководствами считаются стабильными на АРТ

Текущий режим	Вес	Оптимальный режим для перехода	Соображения
AZT + 3TC + NVP **AZT + 3TC + EFV** **ABC + 3TC + NVP**	<20 кг	ABC + 3TC + LPV/r	Стабильных детей можно перевести на DTG по достижении ими веса 20 кг
	20–30 кг	ABC + 3TC + DTG	Стабильных детей можно перевести на TDF + 3TC + DTG по достижении ими веса 30 кг
	> 30 кг	TDF + 3TC + DTG	–
ABC + 3TC + EFV	<20 кг	Никаких изменений до достижения веса 20 кг в отсутствие неудачи лечения	Перевод таких детей на оптимальные режимы имеет смысл только после достижения ими веса 20 кг, когда DTG можно принимать так же один раз в день
	20–30 кг	ABC + 3TC + DTG	Стабильных детей можно перевести на TDF + 3TC + DTG по достижении ими веса 30 кг
	> 30 кг	TDF + 3TC + DTG	–
ABC + 3TC + LPV/r **AZT + 3TC + LPV/r**	<20 кг	Никаких изменений до достижения веса 20 кг в отсутствие неудачи лечения	Обеспечить максимально ранний переход на комбинированные лекарственные формы для сокращения бремени приема таблеток. Можно также рассмотреть возможность перехода с AZT + 3TC + LPV/r на ABC + 3TC + LPV/r для сокращения бремени приема таблеток и сохранения антивирусного преимущества секвенирования НИОТ
	20–30 кг	ABC + 3TC + DTG	Стабильных детей можно перевести на TDF + 3TC + DTG по достижении ими веса 30 кг
	> 30 кг	TDF + 3TC + DTG	–

3TC: ламивудин; ABC: абакавир; AZT: зидовудин; DTG: долутегравир; EFV: эфавиренз; LPV/r: лопинавир/ритонавир; НИОТ: нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; NVP: невирапин; TDF: тенофовир дизопроксил фумарат.

©JohnRaeNYC

ССЫЛКИ

1. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/277395, accessed 10 July 2019).
2. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-tube defects with dolutegravir treatment from the time of conception. N Engl J Med. 2018;378:979–81.
3. Potential safety issue affecting women living with HIV using dolutegravir at the time of conception. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement_on_DTG_18May_2018final.pdf) , accessed 10 July 2019.
4. Wang X, Cerrone M, Ferretti F, Castrillo N, Maartens G, McClure M et al. Pharmacokinetics of dolutegravir 100 mg once daily with rifampicin. Int J Antimicrob Agents. 2019 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.04.009. [Epub ahead of print].
5. Cerrone M, Wang X, Neary M, Weaver C, Fedele S, Day-Weber I et al. Pharmacokinetics of efavirenz 400 mg once daily coadministered with isoniazid and rifampicin in human immunodeficiency virus–infected individuals. Clin Infect Dis. 2018;68:446–52.
6. Lamorde M, Wang X, Neary M, Bisdomini E, Nakalema S, Byakika-Kibwika P et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics of efavirenz 400 mg once daily during pregnancy and post-partum. Clin Infect Dis. 2018;67:785–90.
7. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: second edition June 2016. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivdr-guidelines-2017/en, accessed 10 July 2019).
8. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. Clin Pharmacokinet. 2013;52:981–94.
9. Llibre JM, Pulido F, García F, Garcia Deltoro M, Blanco JL, Delgado R. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. AIDS Rev. 2015;17:56–64.
10. Smith RA, Raugi DN, Pan C, Sow PS, Seydi M, Mullins JI et al. In vitro activity of dolutegravir against wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-2. Retrovirology. 2015;12:10.
11. Treviño A, Cabezas T, Lozano AB, García-Delgado R, Force L, Fernández-Montero JM et al. Dolutegravir for the treatment of HIV-2 infection. J Clin Virol. 2015;64:12–5.
12. Vitoria M, Hill A, Ford N, Doherty M, Clayden P, Venter F et al. The transition to dolutegravir and other new antiretrovirals in low- and middle-income countries – what are the issues? AIDS. 2018; 32:1551–61.
13. Hill A, Waters L, Pozniak A. Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity? J Virus Erad. 2019;5:e45–7.
14. Dugdale CM, Ciaranello AL, Bekker L-G, Stern ME, Myer L, Wood R et al. Risks and benefits of dolutegravir-and efavirenz-based strategies for South African women with HIV of child-bearing potential: a modeling study. Ann Intern Med. 2019;170:614–25.
15. Phillips AN, Venter F, Havlir D, Pozniak A, Kuritzkes D, Wensing A et al. Risks and benefits of dolutegravir-based antiretroviral drug regimens in sub-Saharan Africa: a modelling study. Lancet HIV. 2019;6:e116–27.
16. Atta CA, Fiest KM, Frolkis AD, Jette N, Pringsheim T, St Germaine-Smith C et al. Global birth prevalence of spina bifida by folic acid fortification status: a systematic review and meta-analysis. Am J Public Health. 2016;106:e24–34.
17. Dooley KE, Sayre P, Borland J, Purdy E, Chen S, Song I et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013;62:21–7.
18. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, Grinsztejn B, Ticona E, Lacerda M et al. Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients co-infected with tuberculosis and HIV: a multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. Clin Infect Dis. 2019 doi: 10.1093/cid/ciz256. [Epub ahead of print].
19. Zash R, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Mmalane M, Essex M et al. Comparative safety of antiretroviral treatment regimens in pregnancy. JAMA Pediatr. 2017;171:e172222.
20. HIV drug interactions [online database]. Liverpool: University of Liverpool; 2018 (https://www.hiv-druginteractions.org, accessed 10 July 2019).
21. ARV transition readiness assessment for country program managers. New York: ICAP at Columbia University; 2018 (https://optimize.icap.columbia.edu/wp-content/uploads/2018/07/Country-Readiness-Assessment_Optimize.pdf, accessed 10 July 2019).
22. HIV new product introduction guide. Boston: Clinton Health Access Initiative, 2017 (https://clintonhealth.app.box.com/s/lkshjlcxrss8l37g7onpf4jj5te1dcxc, accessed 10 July 2019).
23. The 2018 optimal formulary and limited-use list for paediatric ARVs. Geneva,: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273153/WHO-CDS-HIV-18.15-eng.pdf?ua=1, accessed 10 July 2019).
24. Transitioning to an optimal paediatric ARV formulary: implementation considerations. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018. (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273152/WHO-CDS-HIV-18.16-eng.pdf?ua=1, accessed 10 July 2019).

Для получения более подробной информации обращайтесь по адресу:

WHO Regional Office for Europe
UN City
Marmorvej 51
DK-2100 Copenhagen Ø
Denmark

Электронная почта: eurohiv@who.int

www.euro.who.int/aids

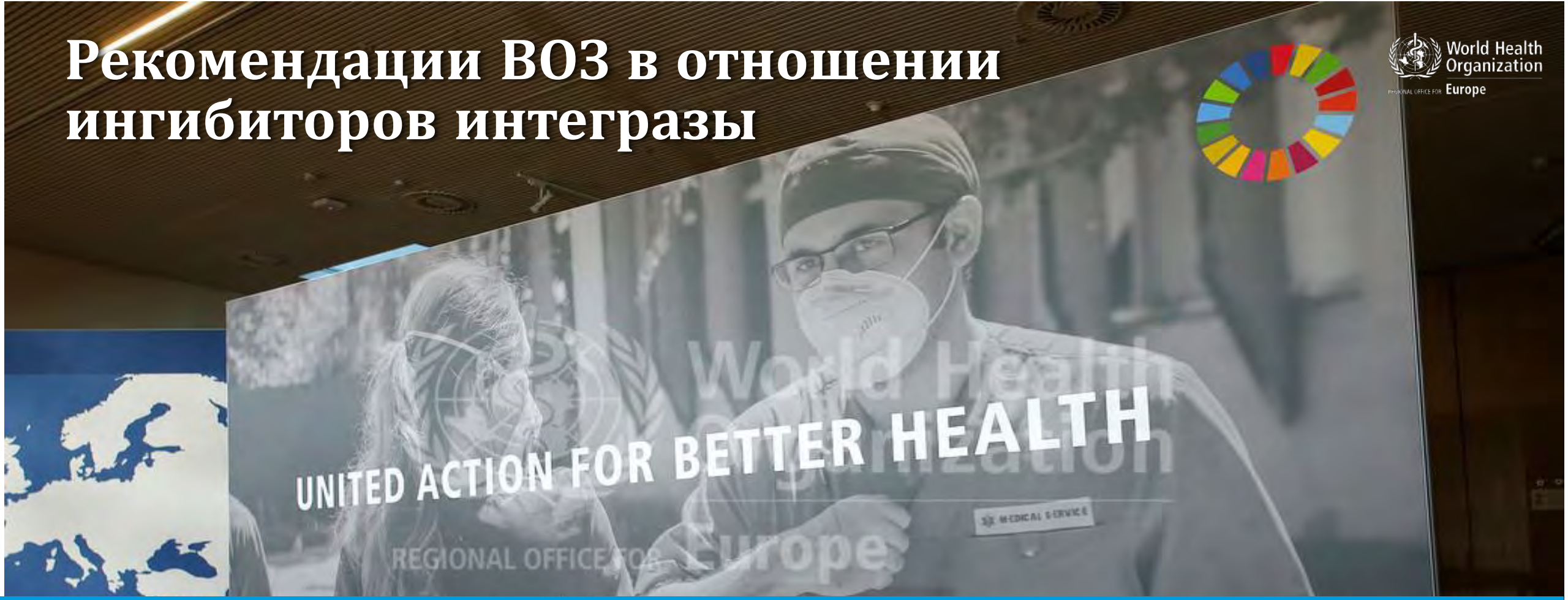
Приложение 8

Рекомендации ВОЗ в отношении ингибиторов интегразы

Е. Вовк

Рекомендации ВОЗ в отношении ингибиторов интегразы

World Health Organization
REGIONAL OFFICE FOR Europe

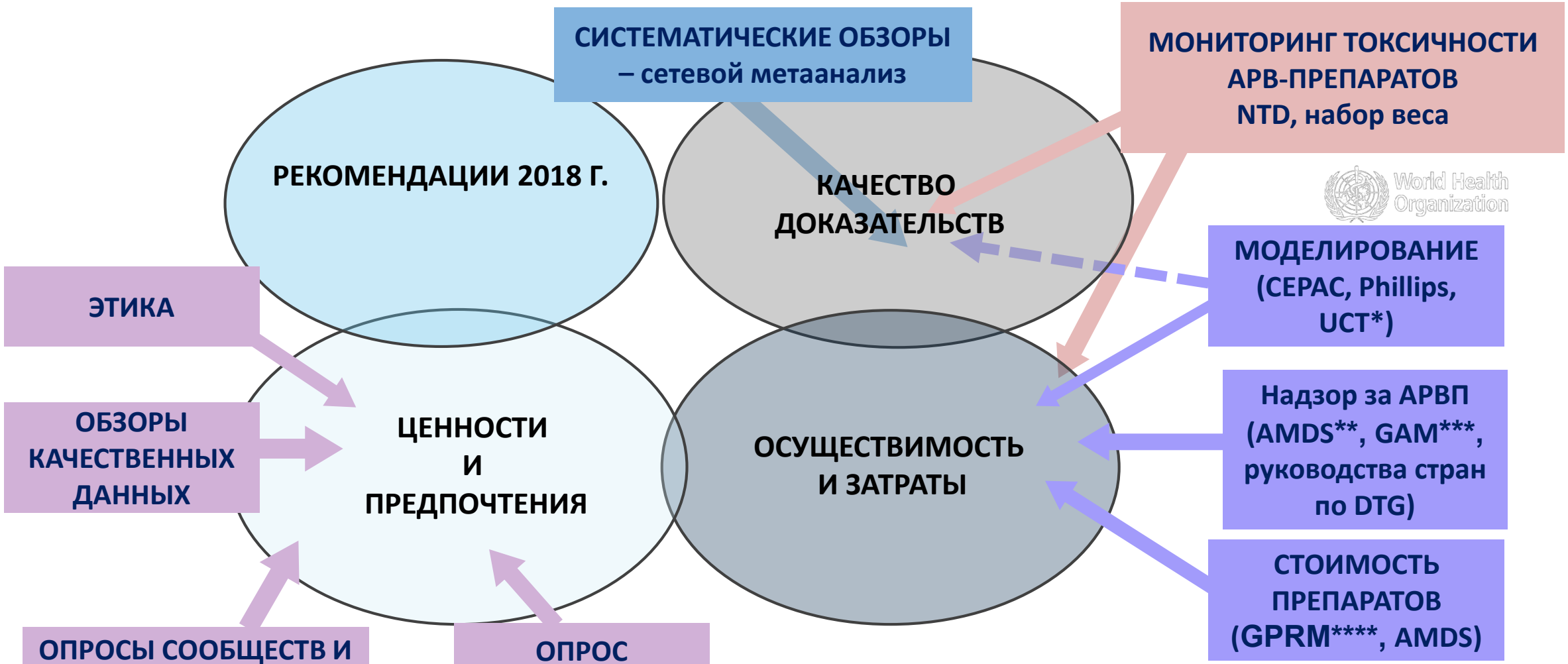


"Ингибиторы интегразы глазами сообщества" – 18.05.2021

Ингибиторы Интегразы
Глазами сообщества

Elena Vovc, специалист программы по контролю за ТБ, ВИЧ, ВГ и другими инфекциями ЕРБ ВОЗ

Составляющие процесса разработки Руководств ВОЗ по использованию АРВ-препаратов

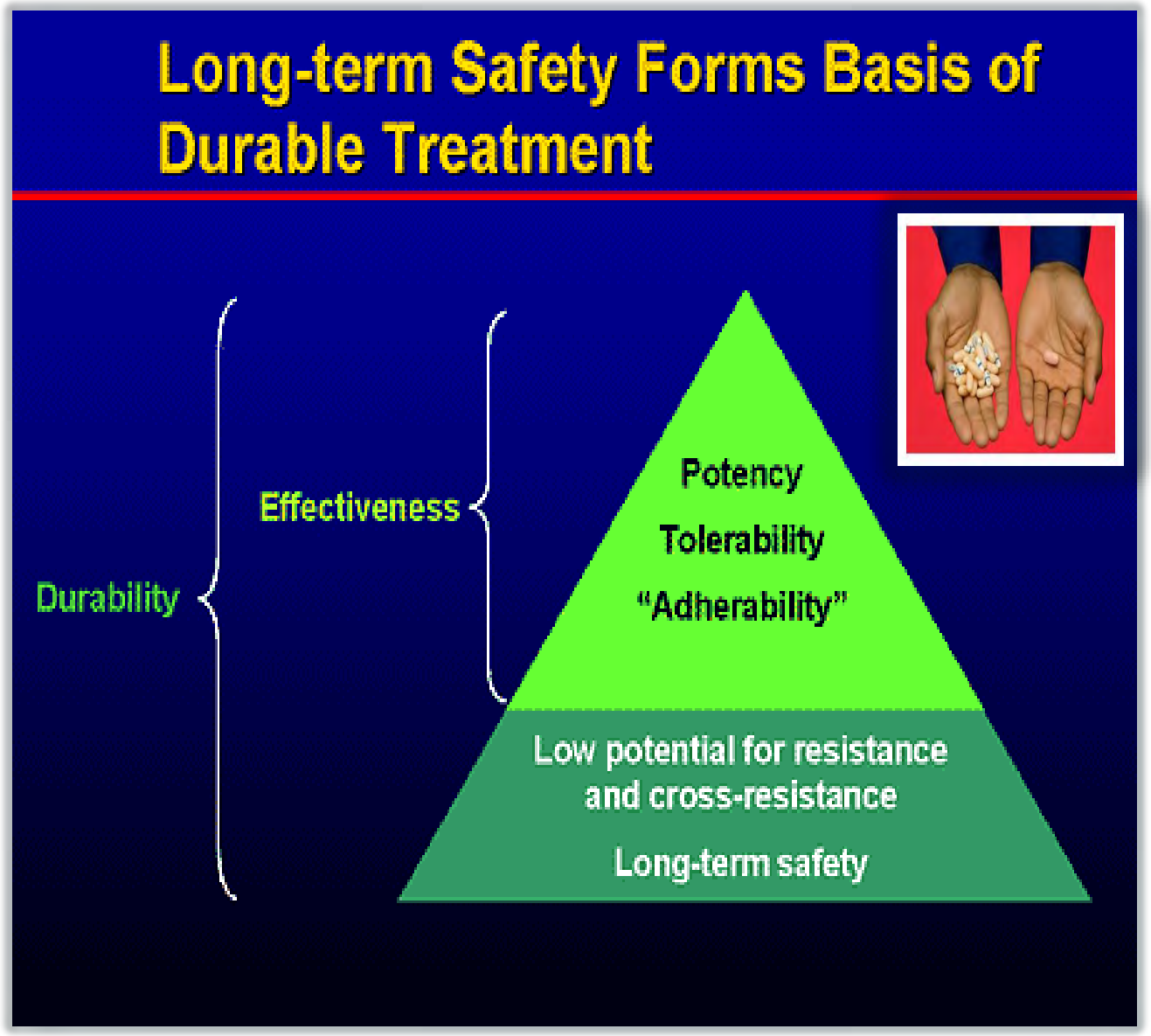


* Кейптаунский университет
**Служба по обеспечению средств для лечения и диагностики СПИДа
*** Глобальный мониторинг эпидемии СПИДа
****Глобальный механизм отчетности о ценах

АРТ: основные принципы

- Уменьшить токсичность
- Улучшить вкусовые качества / таблетки
- Предупредить развитие лекарственной устойчивости
- Уменьшить нежелательные взаимодействия с другими лекарствами
- Безопасное использование в разных возрастных группах населения
- Уменьшить бремя приема таблеток (увеличить возможности одноразового приема один раз в день для лучшей приверженности)
- Снизить стоимость

World Health Organization
REGIONAL OFFICE FOR Europe



Исследования по применению АРВ-препаратов в разных популяциях

World Health Organization
REGIONAL OFFICE FOR Europe

ARV	2017	2018		2019		2020	
	Q3-Q4	Q1-Q2	Q3-Q4	Q1-Q2	Q3-Q4	Q1-Q2	Q3-Q4
DTG	RADIO DAWNING ADVANZ-4	INSPIRING	DOLPHIN 1 IMPAACT 1093 3HP NAMSAL GEMINI	DOLPHIN 2 D3EFT (switch) VESTED ADVANCE		ODYSSEY D3EFT (2nd line)	PANNA ING200336
EFV400	SSAT 062 SSAT 063		NAMSAL				
TAF	RIFT			IMPAACT1026s VESTED ADVANCE			PANNA

● беременные ● дети ● больные ТБ ● взрослые

https://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/arv-optimization-2018/en/

https://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/fig1_large.png?ua=1

Долутегравир – общая характеристика препарата

World Health Organization
REGIONAL OFFICE FOR Europe

Ингибитор интегразы (дозировка на однократный прием)

Эффективный (быстрое подавление вирусной нагрузки)

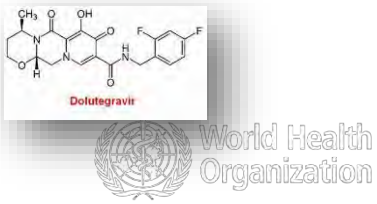
Хорошо переносится

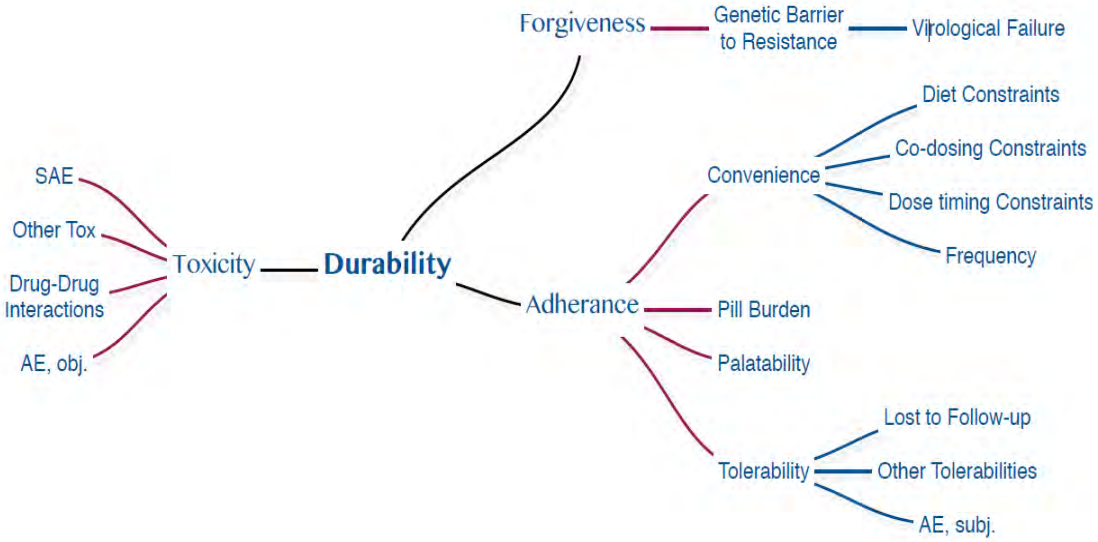
Высокий генетический барьер резистентности

Незначительные лекарственные взаимодействия

Дженерические лекарственные формы доступны и для монотерапии, и для лечения комбинациями фиксированных доз

Стоимость сравнима с затратами на режимы, используемые в настоящее время в странах с низким и средним уровнем доходов (есть хороший потенциал дальнейшего снижения стоимости)





World Health Organization

DTG как предпочтительный вариант

(почему рекомендован ВОЗ в 1вой и 2ой линии АРТ)

World Health Organization
REGIONAL OFFICE FOR Europe

1ой линии АРТ: улучшенная эффективность и стойкость по сравнению с EFV	2ой линии АРТ: улучшенная переносимость и меньше риск прекращения лечения по сравнению с ИП
• Лучше чем EFV по критическим параметрам результатов исследований *(высокое качество и сила доказательств)* • Быстрое подавление вирусной нагрузки • Разовый прием ежедневно, а также хорошая толерантность к препарату (хорошо переносится) и низкое бремя приема таблеток • Высокий генетический барьер *(очень низкий риск развития ЛУ)* и мало лекарственных взаимодействий • Есть форма препарата единичной дозы и фиксированной комбинированной дозы препарата • Цена сопоставима EFV-содержащим режимам в странах с низким и средним доходом (потенциал для далльнейшего снижения цен)	• Результаты сравнимы в отношении эффективности, но переносимость лучше а также меньше риска прекращения лечения по сравнению с ИП *(умеренное к высокому качество и сила доказательств)* • Разовый прием ежедневно и низкое бремя приема таблеток • Может быть использован в лечении ТБ/ВИЧ *(достаточно удвоить дозу DTG для достижения эффективности лечения)* • Мало лекарственных взаимодействий • Есть форма препарат единичной дозы и фиксированной комбинированной дозы препарата • Цена ниже ИП-содержащих режимов в странах с низким и средним уровнем доходов

Рекомендации 2019 г. по использованию АРВ-препаратов – краткое резюме

✓TLD в качестве предпочтительного режима АРТ 1го ряда для всех ЛЖВ (при наличии соответствующей дозировки DTG)

✓TLE400 в качестве альтернативного варианта 1го ряда. TLE600 при особых обстоятельствах

✓Рекомендуется перевод стабильных пациентов, получающих субоптимальные режимы; следует рассмотреть возможность перевода на TLE пациентов с подавленной ВН

✓Режимы назначения DTG как предпочтительный вариант АРТ 2го ряда у тех, кто не принимал DTG в схеме 1го ряда

✓Бустированный ИП как предпочтительный вариант для тех, кто уже принимал DTG в схеме 1го ряда

✓Прием DTG два раза в день пациентами с ТБ/ВИЧ, получающими рифампицин, безопасен

✓DRV/r – ведущий препарат (якорь) в схеме 3его ряда, ассоциированный с DTG два раза в день (± 1-2 НИОТ в случае необходимости)

World Health Organization

Рекомендации ВОЗ 2019 г.

World Health Organization

Быстрое начало АРТ – сразу при подтверждении диагноза ВИЧ-инфекции и <u>не позднее 7ми дней от постановки диагноза</u>

Таблица 1. Предпочтительные и альтернативные схемы АРТ первого ряда

Популяция	Предпочтительная схема первого ряда	Альтернативная схема первого ряда	Особые обстоятельства
Взрослые и подростки, *вкл. беременных и женщин детородного возраста*	TDF + 3TC (или FTC) + DTG[2]	TDF + 3TC + EFV 400 мг[b]	TDF + 3TC (или FTC) + EFV 600 мг[b] AZT + 3TC + EFV 600 мг[b] TDF + 3TC (или FTC) + PI/r[b] TDF + 3TC (или FTC) + RAL TAF[c] + 3TC (или FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG[2]
Дети	ABC + 3TC + DTG[d]	ABC + 3TC + LPV/r ABC + 3TC + RAL[e] TAF + 3TC (или FTC) + DTG[f]	ABC + 3TC + EFV (или NVP) AZT + 3TC + EFV[g] (или NVP) AZT + 3TC + LPV/r (или RAL)
Новорожденные	AZT + 3TC + RAL[h]	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r[i]

3TC: ламивудин; ABC: абакавир; AZT: зидовудин; DTG: долутегравир; EFV: эфавиренз; FTC: эмтрицитабин; LPV/r: лопинавир/ритонавир; NVP: невирапин; PI/r: ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром; RAL: ралтегравир; TAF: тенофовир алафенамид; TDF: тенофовир дизопроксил фумарат.

[2] Взрослым женщинам и девушкам-подросткам детородного возраста или потенциала должна предлагаться эффективная контрацепция. DTG может назначаться взрослым женщинам и женщинам-подросткам детородного возраста или потенциала, желающими забеременеть, или не применяющим или оценивающим систематическую и эффективную контрацепцию, если их полностью информировали о потенциальном повышении риска дефектов нервной трубки (при зачатии и до конца первого триместра). Если женщина обнаруживает беременность после первого триместра, следует начать или продолжить прием DTG во время беременности (ячейка 2).

[b] АРТ, основанная на EFV, не должна применяться в тех случаях, когда национальные оценки лекарственной устойчивости к EFV перед началом лечения составляют 10% или более. Предпочтительной является АРТ, основанная на DTG, а если DTG недоступен, следует использовать схему, основанную на усиленном ингибиторе протеазы. Выбор PI/r зависит от программных характеристик.

[c] Для людей с установленным остеопорозом и/или поврежденной функцией почек может быть рассмотрено применение TAF.

[d] Для возрастных и весовых групп с утвержденной дозировкой DTG.

[e] RAL следует использовать в качестве альтернативной схемы, только если LPV/r недоступен в твердых лекарственных формах.

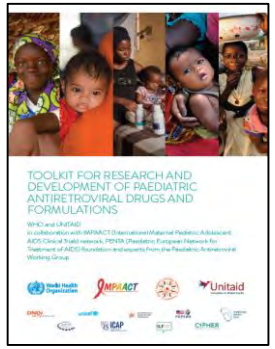
[f] Для возрастных и весовых групп с утвержденной дозировкой TAF.

[g] EFV не следует использовать для детей моложе трех лет.

[h] Новорожденные, начавшие АРТ со схемой, основанной на RAL, должны быть как можно скорее переведены на LPV/r в твердой лекарственной форме.

[i] Сироп или гранулы LPV/r могут использоваться после двух недель от рождения.

ВОЗ поддерживает страны в проведении активного мониторинга токсичности и безопасном внедрении DTG и других новых АРВ-препаратов – руководства, методики и техническая помощь



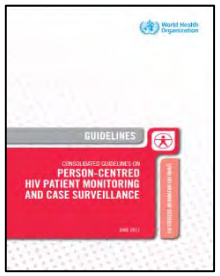
Комплекс методик с модулем PV для детей

Общая популяция, включая детей и подростков

1. Руководства и методики, в том числе методика ВОЗ внедрения мониторинга токсичности АРВ-препаратов и учебные материалы

НОВОЕ

Новые индикаторы токсичности для эпиднадзора и планового мониторинга

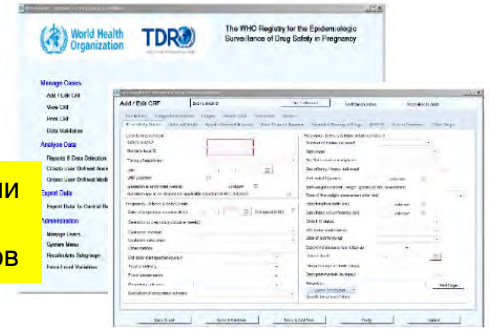


Глобальные базы данных ВОЗ

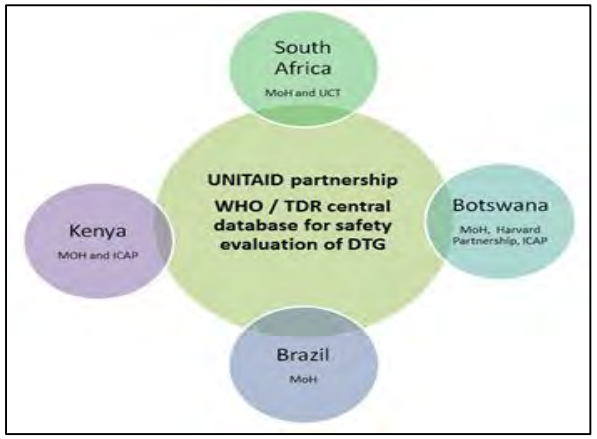
Форма извещения о нежелательной реакции на дженерический DTG

Беременные женщины

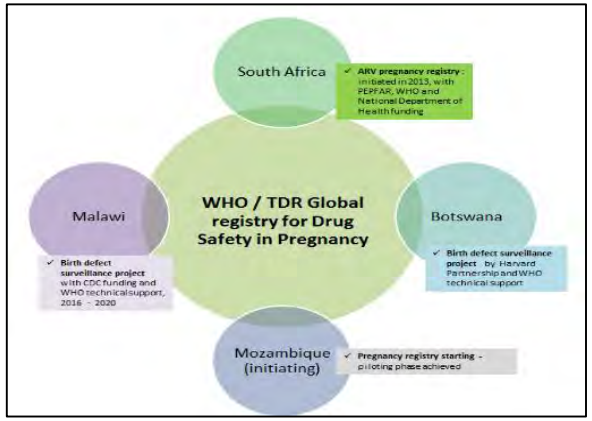
Методики регистрации беременности и врожденных дефектов



Глобальная база данных ВОЗ мониторинга токсичности АРВ-препаратов



Центральный регистр безопасности лекарственных средств при беременности



Безопасность DTG – сведения, появившиеся после 2018 г.

World Health Organization
REGIONAL OFFICE FOR Europe

Обновлённый систематический обзор

→ Май 2018: 12 статей, в основном, тезисов/описаний случаев

→ Июнь 2019: 24 публикации (11 новых статей и 19 тезисов (включая 2 анализа рисков/преимуществ и 3 фундаментальных научных исследования)

World Health Organization

- Сведения нескольких исследований были обсуждены на совещании Группы по разработке руководства ВОЗ (GDG) по лечению ВИЧ-инфекции

→ Эпиднадзор за родами в исследовании Tsepamo

→ Эпиднадзор за родами Центров по контролю и профилактике заболевания (ЦКЗ [CDC])/Минздрава Ботсваны

→ Бразильское исследование случай-контроль

→ Обновления Международного регистра антиретровирусных препаратов у беременных

→ Наблюдаемые когорты – PHACS, EPPICC; обзор электронных историй болезни (IMPAACT)

→ Фундаментальные научные исследования: ViiV, Gilead, Baylor, Университет Торонто, Университет штата Небраска

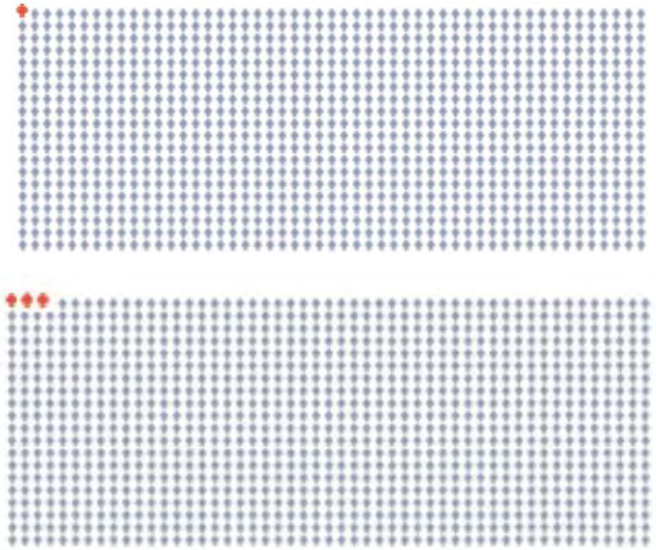
→ Приводящиеся исследования DTG при незапланированных беременностях: ADVANCE, NAMSAL

- **Важно понимать, что**
  - Риск возникновения дефектов нервной трубки (ДНТ) не равен нулю и в отсутствии медикаментозного лечения
  - Риск, при его подтверждении, остается относительно невысоким
  - Например, показатель годового темпа прироста в процентах (APR) составляет 0,4%: 1 на 1000 в общей популяции без обогащения продуктов питания фолиевой кислотой с потенциальным повышением до 4 на 1000 – дополнительные 3 ДНТ на 1000 контактов

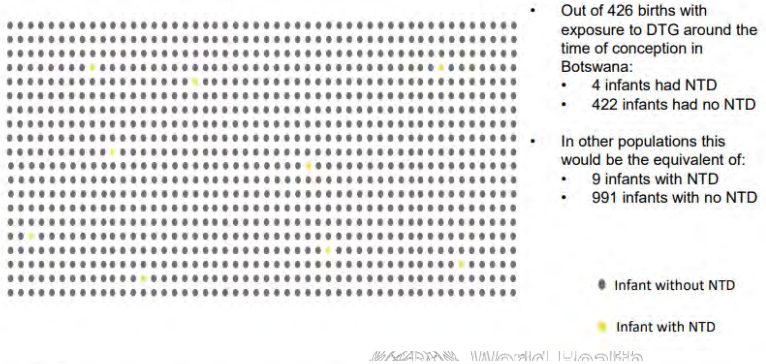
<u>Без</u> контакта с препаратами
<u>Без</u> обогащения продуктов питания фолиевой кислотой:
распространенность ДНТ составляет 0,1%

↓

ДНТ на фоне DTG с показателем APR 0,4% =
Увеличение на 3 ДНТ на 1000 контактов

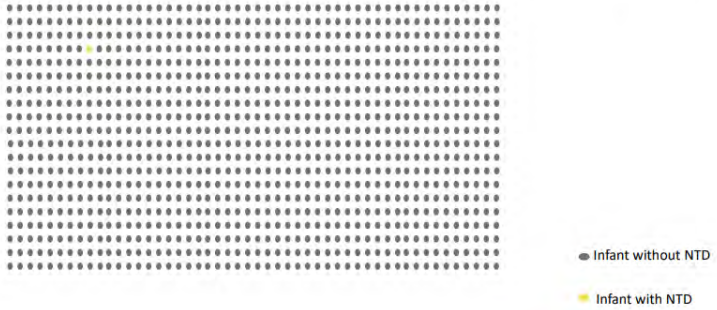


In 2018, there were 4 infants with NTDs of 426 births



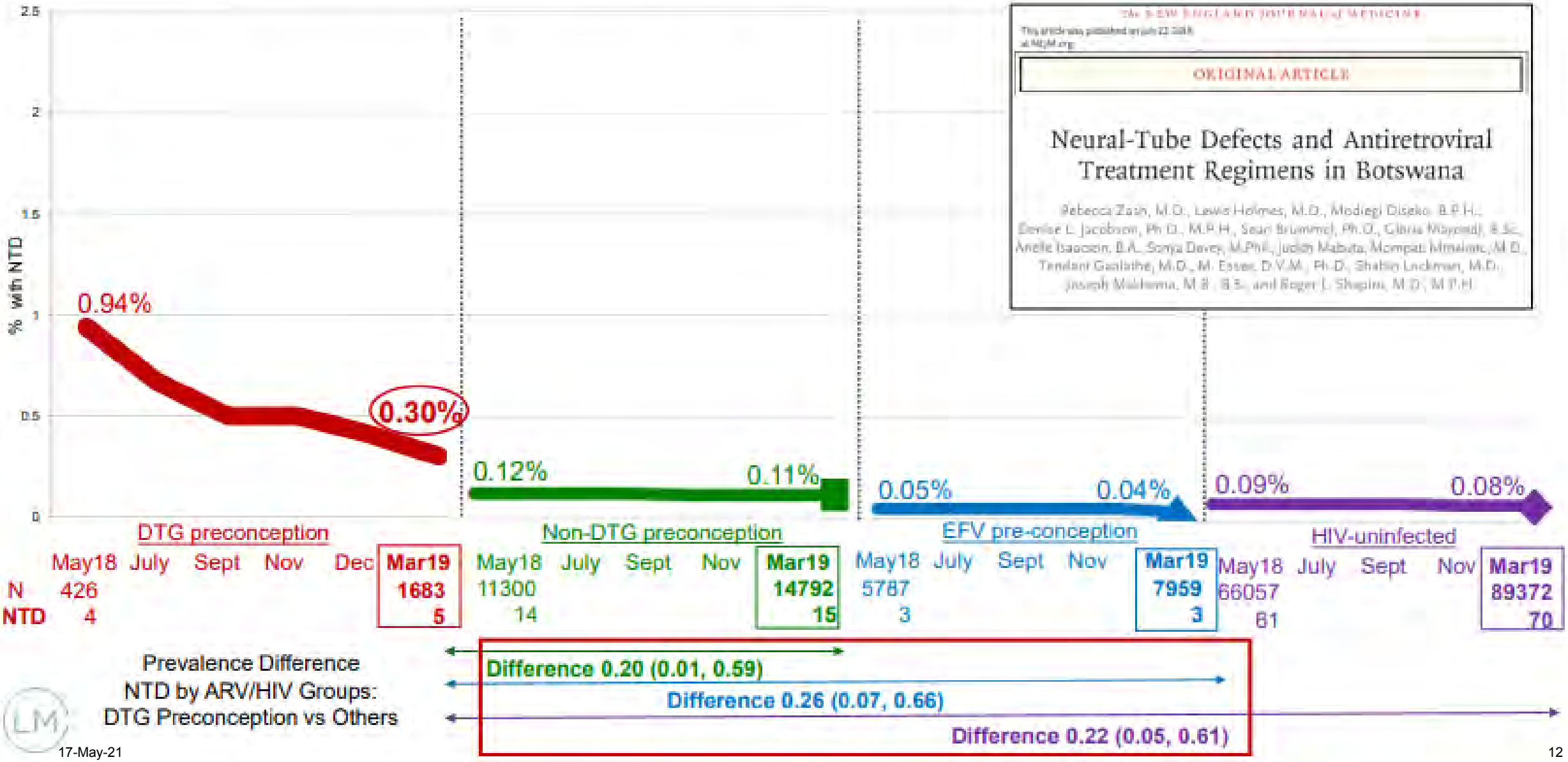
In 2019, there were 5 infants with NTDs of 1684 births

Ordinarily we expect to see 1 NTD out of 1,000 births

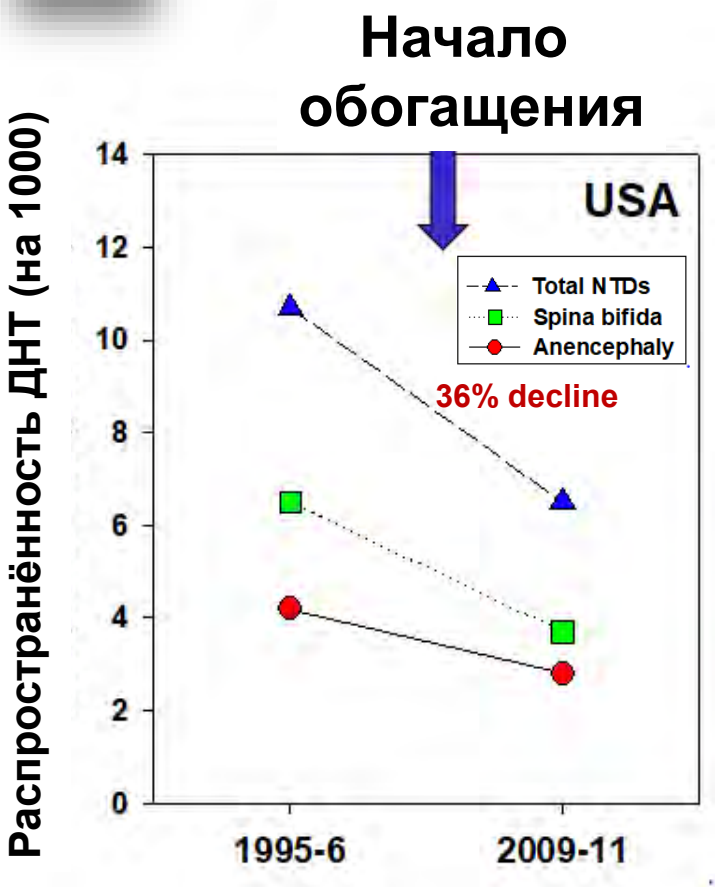


https://icap.columbia.edu/wp-content/uploads/WHO-2019-guidelines-update_final.EJA_.pdf

Tsepamo: Prevalence of NTDs by ARV exposure- *May 2018-March 2019*



Обогащение пищевых продуктов фолиевой кислотой и ДНТ



Williams, MMWR, 2015

Table 2. Regional meta-analysis of overall birth prevalence of neural tube defects

Region	Number of studies	Overall NTD birth prevalence per 10,000 live births	95% Confidence intervals
Australasia	1	12.10	10.45–13.94
Latin America and the Caribbean: with folic acid fortification	12	7.78	6.58–8.97
Latin America and the Caribbean: without folic acid fortification	1	22.89	18.01–28.69
Eastern Europe and Central Asia	6	9.92	7.6–12.24
Sub-Saharan Africa: with folic acid fortification[a]	1	9.95	7.26–13.30
Sub-Saharan Africa: without folic acid fortification	6	15.27	10.19–20.34
East Asia	9	19.44	15.46–23.41
Northern Africa and Western Asia[b]	9	17.45	13.56–21.34
Europe	17	8.63	6.80–10.47
Southeast Asia[c]	2	6.76	5.77–7.75
North America	NA	Both countries in region have data	
Southern Asia[d]	11	31.96	23.81–40.12

66% снижение

[a]Based on a single South African study.[1]
[b]Studies are highly heterogeneous. Pooled regional data regardless of folic fortification (see Appendix S6, online only).
[c]Likely underestimate: used pooled hospital-based data from SEARO Newborn and Birth Defects Database in estimates.[2]
[d]Iran is the only country in the region with high coverage of folic fortification; we assumed that South Africa postfortification rates apply.[1]

Blencowe H et al. Ann NY Acad Sci 2018

Рекомендации ВОЗ 2019 г.

World Health Organization
REGIONAL OFFICE FOR Europe

Таблица 2. Предпочтительные и альтернативные режимы АРТ второго ряда

Группа населения	Режим первого ряда, повлекший за собой неудачу лечения	Предпочтительный режим второго ряда	Альтернативный режим второго ряда
Взрослые и подростки[a]	TDF[b] + 3TC (или FTC) + DTG[c]	AZT + 3TC + ATV/r (или LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r[d]
	TDF + 3TC (или FTC) + EFV (или NVP)	AZT + 3TC + DTG[c]	AZT + 3TC + ATV/r (или LPV/r или DRV/r)[d]
	AZT + 3TC + EFV (или NVP)	TDF[b] + 3TC (или FTC) + DTG[c]	TDF[b] + 3TC (или FTC) + ATV/r (or LPV/r или DRV/r)[d]
Дети и младенцы	ABC + 3TC + DTG[e]	AZT+ 3TC + LPV/r (или ATV/r[f])	AZT + 3TC + DRV/r[g]
	ABC (или AZT) + 3TC + LPV/r	AZT (или ABC) + 3TC + DTG[e]	AZT (или ABC) + 3TC + RAL
	ABC (или AZT) + 3TC + EFV	AZT (или ABC) + 3TC + DTG[e]	AZT (или ABC) + 3TC + LPV/r (или ATV/r[f])
	AZT + 3TC + NVP	ABC + 3TC + DTG[e]	ABC + 3TC + LPV/r (или ATV/r[f] или DRV/r[g])

3TC: ламивудин; ABC: абакавир; ATV/r: атазанавир/ритонавир; AZT: зидовудин; DRV/r: дарунавир/ритонавир; DTG: долутегравир; EFV: эфавиренз; FTC: эмтрицитабин; LPV/r: лопинавир/ритонавир; NVP: невирапин; RAL: ралтегравир; TDF: тенофовир дизопроксил фумарат.

[a]Секвенирование, если ИП использовались в качестве АРТ первого ряда: ATV/r (или LPV/r или DRV/r в зависимости от особенностей программ) + TDF + 3TC (или FTC), а затем AZT + 3TC + DTG в качестве АРТ второго ряда.

[b]Эффективная я контрацепция должна быть предложена взрослым и женщинам и девочкам-подросткам детородного возраста или с детородным потенциалом. DTG можно назначать взрослым и женщинам и девочкам-подросткам детородного возраста или с детородным потенциалом, желающим забеременеть или не использующим (не имеющим доступ) иные формы последовательной и эффективной контрацепции, при условии, что они были полностью проинформированы о потенциальном увеличении риска дефектов нервной трубки (при зачатии и до конца первого триместра). Если женщины узнают о своей беременности после первого триместра, DTG следует начинать или продолжать на протяжении всего срока беременности) (Вставка 2).

[c]TAF (tenofovir alafenamide) может применяться у взрослых и подростков в качестве альтернативы НИОТ в особых ситуациях.

[d]Комбинация RAL + LPV/r может применяться у взрослых и подростков в качестве альтернативного режима АРТ второго ряда.

[e]Европейское агентство лекарственных средств одобрило применение DTG только у детей весом не менее 15 кг и более широко среди тех, чей вес превышает 20 кг, способных принимать таблетки для взрослых 50 мг, покрытые пленочной оболочкой. Продолжаются исследования по уточнению дозировки для детей младшего возраста, одобрение которой ожидается в начале 2020 г., но рекомендации ВОЗ 2016 г. по АРТ второго ряд остается в силе (режим на основе ИП для детей, не ответивших на лечение ННИОТ, и RAL для детей, не ответивших на LPV/r). TAF (тенофовир алафенамид) может использоваться в качестве альтернативы НИОТ у детей весом не менее 25 кг.

[f]ATV/r может использоваться в качестве альтернативы LPV/r у детей в возрасте старше трех месяцев, но при выборе этой схемы необходимо учитывать ограниченную доступность приемлемых препаратов для детей в возрасте младше шести лет, отсутствие комбинаций фиксированных доз и необходимость отдельного назначения ритонавира в качестве бустера.

[g]DRV не следует назначать детям в возрасте младше трех лет; его необходимо комбинировать с соответствующей дозировкой ритонавира.

АРТ 3ей линии

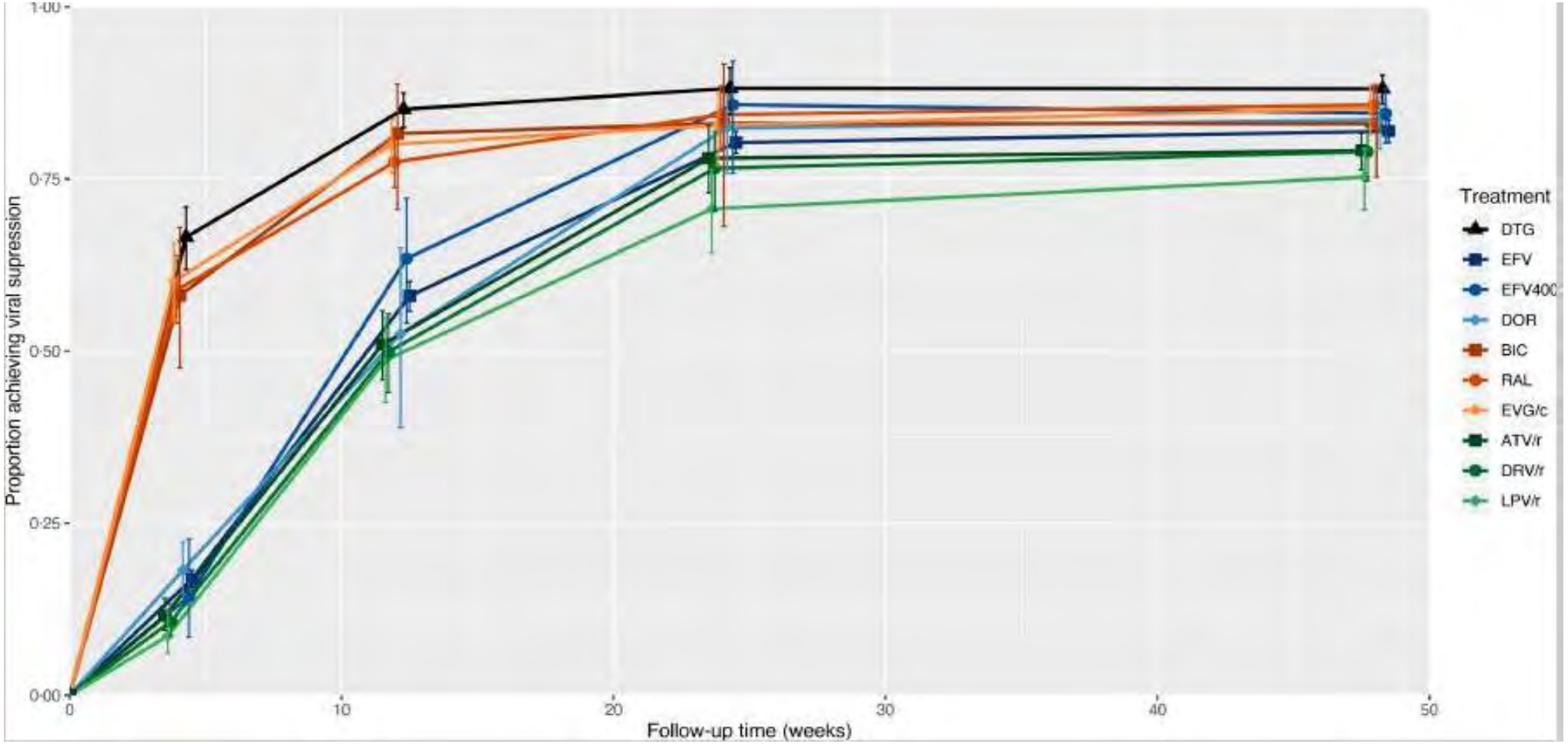
ВОЗ рекомендует генотипирование с целью оптимизации лечения в 3ей линии АРТ.

Странам рекомендовано один раз в 3 года внедрять <u>национально репрезентативные исследования для</u> мониторинга циркуляции ЛУ штаммов ВИЧ

Режимы АРТ 3-ей линии

- DRV/r[a] + **DTG** ± 1-2 NRTIs

а) для ЛЖВ на АРТ с опытом приема ИП рекомендуемая доза DRV/r = 600 мг/100 мг 2 раза в день.



Эффективность АРВП через 4, 12, 24 и 48 недель. Оценки указывают на **более быстрое достижение неопределяемой вирусной нагрузки при использовании долутегравира (DTG) и других ингибиторов интегразы** по сравнению с EFV и EFV400.

Comparative efficacy, tolerability and safety of dolutegravir and efavirenz 400mg among antiretroviral therapies for first-line HIV treatment: A systematic literature review and network meta-analysis, Kanters el al EClinicalMedicine. 2020 Nov; 28: 100573.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7700905/

World Health Organization

World Health

Темы о здоровье | Страны | отдел новостей | Чрезвычайные ситуации | Данные | Насчет нас

Главная / Новости / Деталь / ВОЗ приветствует одобрение FDA новой рецептуры долутегравира для детей раннего возраста, живущих с ВИЧ

ВОЗ приветствует одобрение FDA новой **лекарственной формы** долутегравира для детей раннего возраста, живущих с ВИЧ

18 июн 2020 | Ведомственные новости

ВОЗ приветствует недавнее решение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрить диспергируемую форму долутегравира (DTG) 5 мг для использования у младенцев и детей, живущих с вирусом иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1). Таблетка, принимаемая перорально, была одобрена для использования педиатрическими пациентами с четырехнедельного возраста и весом не менее 3 кг в сочетании с другими антиретровирусными препаратами.

Это одобрение было подтверждено испытанием, в котором участвовали 75 младенцев и детей

Ресурсы

Набор инструментов для борьбы со СПИДом

Обновленные рекомендации по схемам антиретровирусной терапии первого и второго ряда и постконтактной профилактике, а также рекомендации по ранней диагностике ВИЧ у младенцев

https://www.who.int/news-room/detail/18-06-2020-who-welcomes-fda-approval-of-new-formulation-of-dolutegravir-for-young-children-living-with-hiv

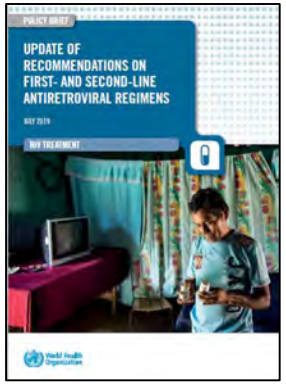
Formulation	3–5.9 kg		6–9.9 kg		10-13.9 kg		14-19.9 kg		20–24.9 kg		25–29.9 kg		≥30 kg	
	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM
ABC/3TC 120/60 mg scored dispersible tablet	1		1.5		2		2.5		3		1 adult tab (600/300 mg)		1 adult tab (600/300 mg)	
LPV/r 40/10 mg pellets (capsules)	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	–		–	
LPV/r 40/10 mg granules (sachets)	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	–		–	
LPV/r 100/25 mg tablets	–	–	–	–	2	1	2	2	2	2	3	3	3	3
4-in-1 ABC/3TC/LPV/r 30/15/40/10 mg (capsules)	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	–	–	–	–
DTG 5 mg dispersible tablets[a]	1		3		4		5		–		–		–	
DTG 10 mg scored dispersible tablet	0.5		1.5		2		2.5		–		–		–	
DTG 50 mg tablet	–		–		–		–		1		1		1	
TDF/3TC (or FTC)/DTG 300/300 (or 200)/50 mg tablet	–		–		–		–		–		–		1	

[a] This dosing was reviewed and confirmed by the Pediatric ARV Working Group on June 19, 2020.

World Health Organization
REGIONAL OFFICE FOR Europe

https://www.who.int/publications/i/item/9789240007888

ПРОГРАММНЫЕ СООБРАЖЕНИЯ



Основные факторы, способные повлиять на переход на DTG

Клинические и эпидемиологические	Продукция	Программа и политика
• %ВИЧ+ женщин с детородным потенциалом • % людей с ВИЧ, получающих субоптимальные режимы АРТ первого ряда (такие как NVP и ИП/г) • Доступность режимов второго и третьего ряда • % лекарственной устойчивости к ННИОТ до лечения	• Запасы EFV и DTG • Доступ к вариантам контрацепции • Доступ к определению вирусной нагрузки • Доступ к комбинациям фиксированных доз и комбинированным препаратам • Доступность дженерических препаратов	• Включение в национальные руководства • Потенциал цепочки поставок • Наращивание потенциала и подготовка поставщиков медицинских услуг • Разъяснение политики сообществам • Мониторинг токсичности и системы мониторинга безопасности применения при беременности

Таблица 3. Соображения относительно перехода на TDF + 3TC + DTG у взрослых и подростков

Сценарий перехода лечения	Предпочтительный подход	Комментарии
DTG для людей, живущих с ВИЧ, начинающих АРТ		
Взрослые и подростки[a]	Назначить TDF + 3TC + DTG	• Потенциальный риск дефектов нервной трубки среди младенцев с контактом с DTG в период до и после зачатия • Женщины, не использующие контрацепцию или не имеющие к ней доступа или желающие забеременеть, могут принимать DTG или EFV в качестве осознанного выбора со знанием рисков и преимуществ каждого режима назначений
Беременные и кормящие женщины[b]	Назначить TDF + 3TC + DTG	• Сохраняется возможность зачатия во время грудного вскармливания
Коинфекция ВИЧ/ТБ	Назначить TDF + 3TC + DTG (необходима корректировка дозы DTG)	• DTG 50 мг два раза в день при применении рифампицина в схемах противотуберкулезного лечения
DTG для людей, живущих с ВИЧ, уже получающих режим АРТ первого ряда		
Клиническая или иммунологическая неудача лечения или отсутствие подавления вирусной нагрузки	Перейти на AZT + 3TC + DTG или ИП/г[c]	• Нет данных в поддержку эффективности DTG при его применении в комбинации с неактивной основой из НИОТ • Обеспечить поддержку приверженности
Вирусная нагрузка подавлена	Можно рассмотреть замену на TDF + 3TC + DTG в соответствии с национальными рекомендациями	• Замена должна рассматриваться в контексте обеспечения лекарственными препаратами и выбора пациента • Замена может стать причиной проявления новых побочных действий и ухудшить приверженность • Режимы с DTG могут оказаться лучше в долгосрочной перспективе
Клинически или иммунологически стабилен[d] при неизвестной вирусной нагрузке	Отдать приоритет определению вирусной нагрузки или рассмотреть иные программные или клинические показания к переходу на АРТ на основе DTG	• Нет данных в поддержку эффективности DTG при его применении в комбинации с неактивной основой из НИОТ • Обеспечить поддержку приверженности
Стабилен[d] на субоптимальных режимах АРТ первого ряда	Заменить на TDF + 3TC + DTG	• Замена может стать причиной проявления новых побочных действий • Обеспечить поддержку приверженности

3TC: ламивудин; AZT: зидовудин; DTG: долутегравир; EFV: эфавиренз; НИОТ: нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; ИП/г: ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром; TDF: тенофовир дизопроксил фумарат; ТБ: туберкулез.

[a]Эффективная контрацепция должна быть предложена взрослым и женщинам и девочкам-подросткам детородного возраста или с детородным потенциалом. DTG можно назначать взрослым и женщинам и девочкам-подросткам детородного возраста или с детородным потенциалом, желающим забеременеть или не использующим (не имеющим доступ) иные формы последовательной и эффективной контрацепции, при условии, что они были полностью проинформированы о потенциальном увеличении риска дефектов нервной трубки (при зачатии и до конца первого триместра).

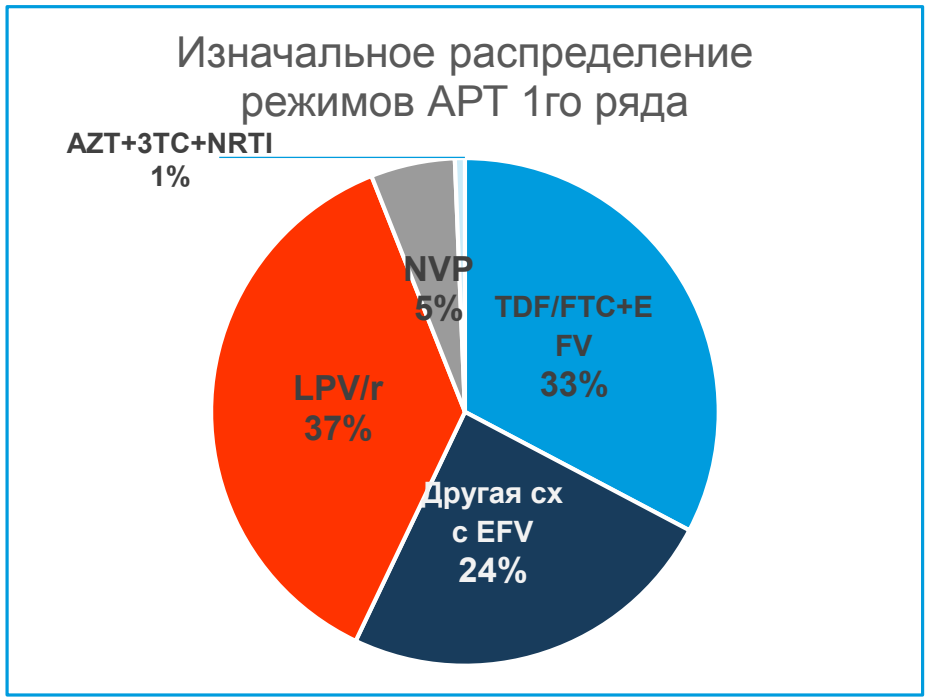
[b]Если женщины узнают о своей беременности после первого триместра, DTG следует начинать или продолжать на протяжении всего срока беременности.

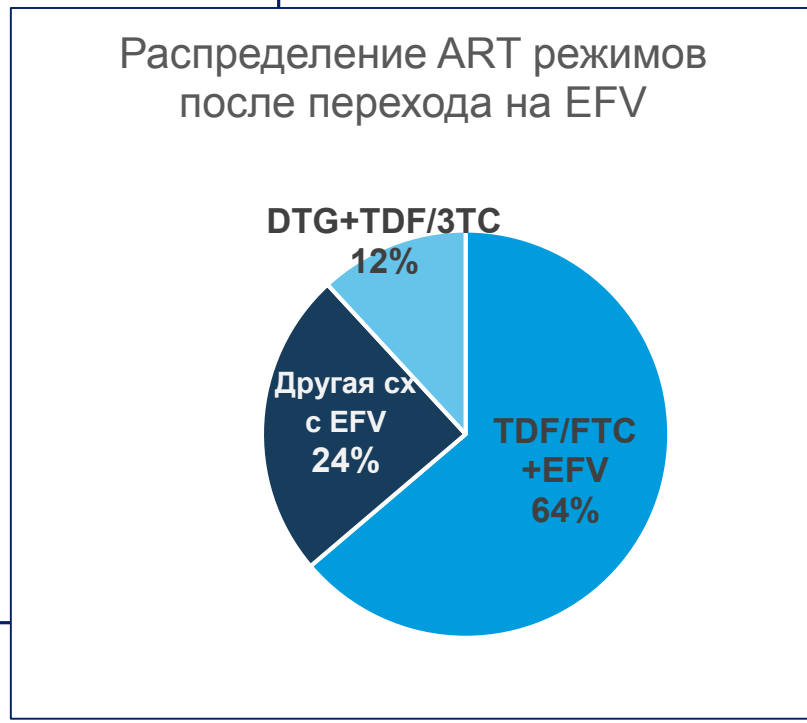
[c]После контроля приверженности и при персистирующей определяемой вирусной нагрузке.

[d]Определение стабильности основано на национальных руководствах.

Оптимизация АРТ в Стране X (04/2017)

Распределение режимов АРТ:
Изначально, и после оптимизации схем с назначением DTG и EFV для 52,698 которые находились в тот момент на лечении и достигли неопределяемой вирусной нагрузки.





- Переход от многочисленных схем с применением многих препаратов на упрощённые схемы DTG или EFV сэкономит значительные средства.
- **Сэкономленные финансовые средства можно использовать для охвата АРТ ~ 110,000 новых пациентов**

ARVs for Epidemic Control: Evidence Review Workshop in Kyiv, Ukraine, April 3-7, 2017
PPT by Elliot Marceille

ЛЖВ

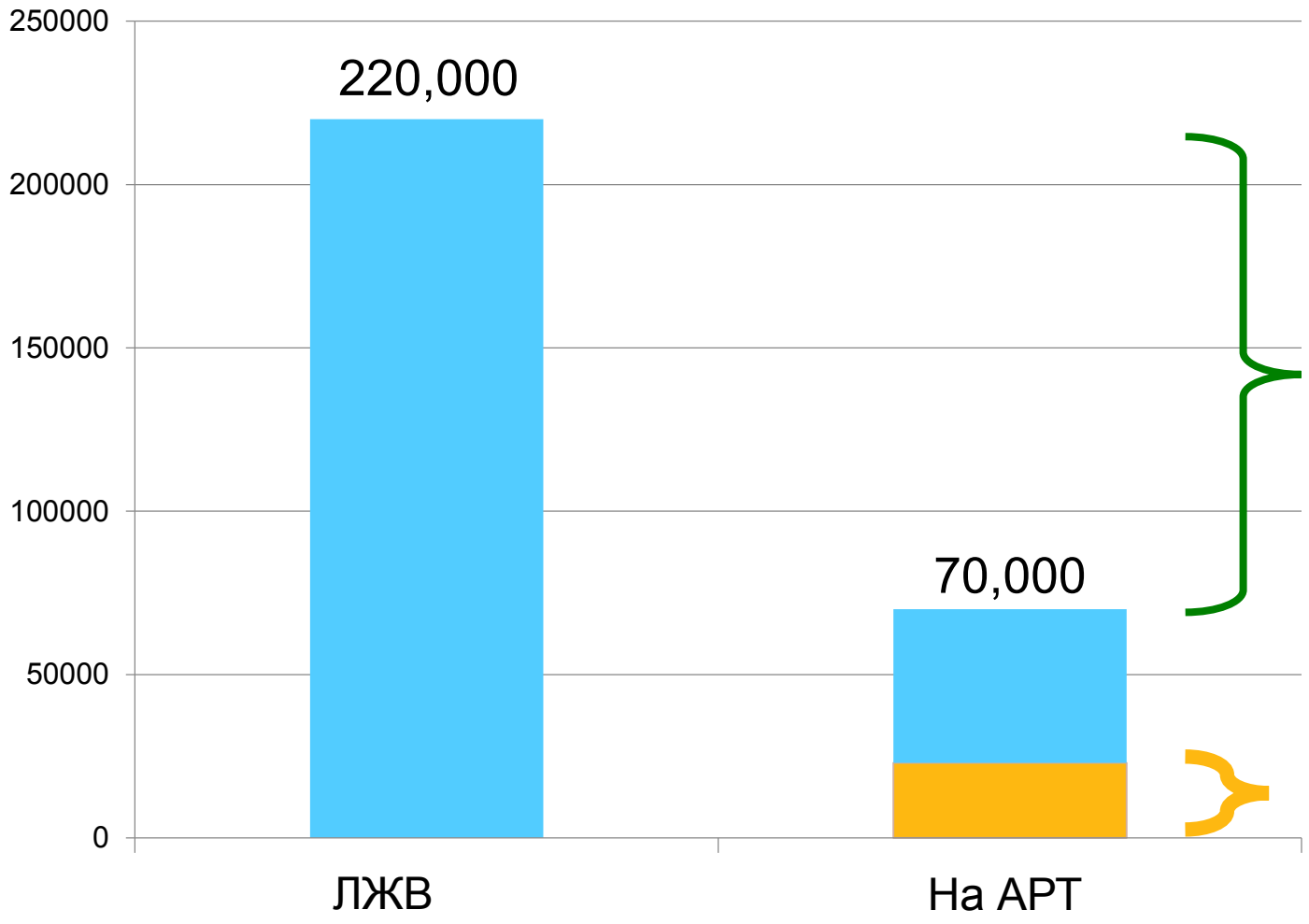


Схема TBD
150 000

1-го ряда
LPV/r
23 000

АРВП 1-ой линии АРТ в разных руководствах

World Health Organization
REGIONAL OFFICE FOR Europe

WHO[1]	IAS-USA[2]	EACS[3]	DHHS[4]
Предпочтительный режим ▪ **DTG + 3TC(FTC)+ TDF** *Альтернатива* ▪ EFV400+3TC(FTC)+ TDF	*В общем рекомендуемы* *Начальные режимы* ▪ BIC/FTC/TAF ▪ DTG/ABC/3TC ▪ DTG + FTC/TAF	*Рекомендованные режимы (предпочтительные)* ▪ BIC/FTC/TAF ▪ DTG/ABC/3TC ▪ DTG + FTC/TAF or XTC/TDF ▪ RAL + FTC/TAF or XTC/TDF *Рекомендованные режимы* DOR + FTC/TAF or XTC/TDF ▪ DRV + (COBI or RTV) + (FTC/TAF or XTC/TDF) ▪ DTG + 3TC ▪ RPV + FTC/TAF or XTC/TDF	*Начальные рекомендуемые режимы для большинства ЛЖВ* ▪ BIC/FTC/TAF ▪ DTG/3TC* ▪ DTG/ABC/3TC ▪ DTG + XTC + (TAF or TDF) ▪ RAL + XTC + (TAF or TDF)

*Исключая случаи HIV RNA > 500,000 копий/мл, ко-инфекция ВГВ, или ART начинать до тестирования на резистентность к препаратам обратной транскриптазы или при наличии результатов тестирования на ВГВ.

1. WHO Policy Brief. July 2019. 2. Saag. JAMA. 2018;320:379.
3. EACS Guidelines. November 2019. 4. DHHS Guidelines. December 2019

Table adapted from CCO.

Что мы знаем об использовании Биктегравира (BIC) и почему он не включен в руководства ВОЗ по использованию АРВП для профилактики и лечения ВИЧ инфекции

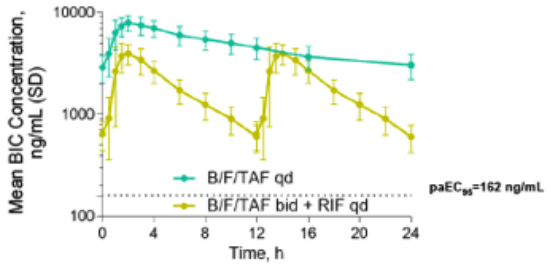
World Health Organization
REGIONAL OFFICE FOR Europe

Общее название (аббревиатура)	Форма	Рекомендации по дозированию [a]	Использование при беременности
Биктегравир / Эмтрицитабин / Тенофовир Алафенамид (BIC / FTC / TAF) **Примечание: BIC доступен только как часть планшета FDC.**	BIC / FTC / TAF: • BIC 50 мг / FTC 200 мг / TAF 25 мг таблетка	Стандартные дозы для взрослых • Одна таблетка один раз в день с едой или без Беременность: • Нет исследований PK при беременности у человека. *Дозирование у беременных:* • Недостаточно данных для рекомендаций по дозировке.	Данных о проникновении BIC через плацентарный барьернет. Недостаточно данных для оценки тератогенного эффекта (на плод) у человека. Нет доказательств тератогенного влияния у животных (крыс и кроликов). *Особенности приема:* BIC можно принимать с пищей одновременно с препаратами, содержащими железо или кальций, включая витамины, но не следует принимать в течение 2 часов после приема этих препаратов натощак. BIC можно принимать как минимум за 2 часа до или через 6 часов после антацидов, содержащих алюминий или магний.

[a] *У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью может потребоваться корректировка индивидуальных доз АРВ-препаратов.*
Расшифровка сокращений:АРВ = антиретровирусный препарат; БИК = биктегравир; FDC = комбинация с фиксированной дозой; FTC = эмтрицитабин; PK = фармакокинетический; TAF = тенофовир алафенамид

Новые АРВ препараты (BIC и TAF) – хорошие варианты ?

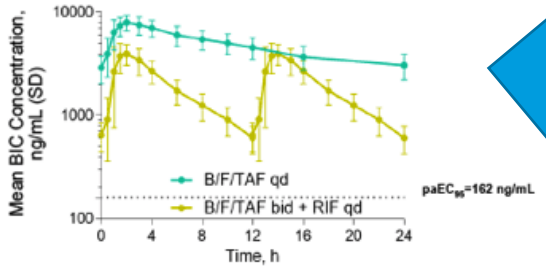
Results: Plasma BIC PK Following B/F/TAF qd vs B/F/TAF bid + RIF qd



BIC PK Mean (%CV)	B/F/TAF qd n=26 (ref)	B/F/TAF bid + RIF qd n=26 (test)	GLSM Ratio (90% CI)
AUC_{0-24}, ng•h/mL	115,000 (21)	45,600 (23)	39.5 (35.7, 43.7)
C_{max}, ng/mL	8530 (16)	4560 (19)	53.2 (49.1, 57.6)

- Daily BIC exposure (AUC_{0-24}) is expected to be ~60% lower following administration of B/F/TAF bid + RIF qd vs B/F/TAF qd

Results: Plasma BIC PK Following B/F/TAF qd vs B/F/TAF bid + RIF qd

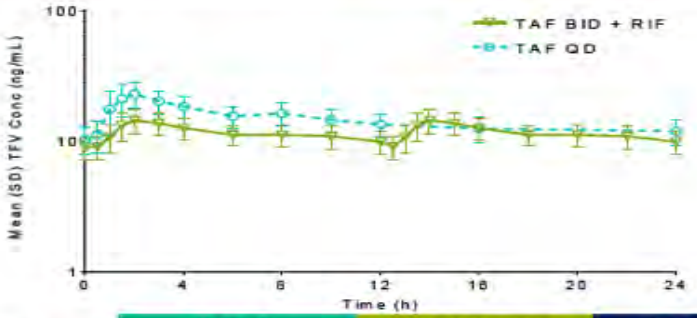


BIC PK Mean (%CV)	B/F/TAF qd n=26 (ref)	B/F/TAF bid + RIF qd n=26 (test)	GLSM Ratio (90% CI)
AUC_{0-24}, ng•h/mL	115,000 (21)	45,600 (23)	39.5 (35.7, 43.7)
C_{max}, ng/mL	8530 (16)	4560 (19)	53.2 (49.1, 57.6)
C_{trough}, ng/mL	3070 (28)	608 (30)	19.7 (17.2, 22.7)

- Daily BIC exposure (AUC_{0-24}) is expected to be ~60% lower following administration of B/F/TAF bid + RIF qd vs B/F/TAF qd
- Following administration of B/F/TAF bid + RIF qd, mean BIC C_t was reduced by ~80% vs B/F/TAF qd

BIC не подходит для условий с высоким бременем ТБ, где все еще используется RIF

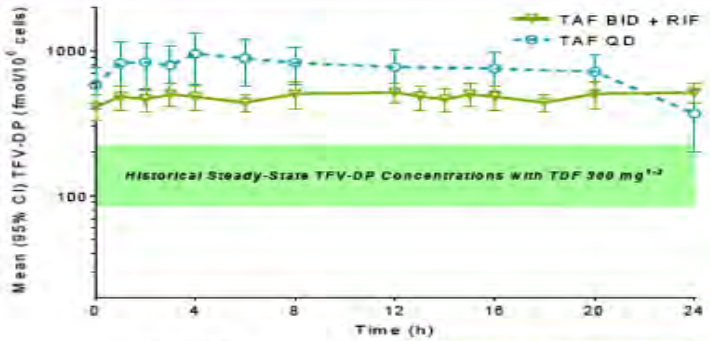
Results: Plasma TFV PK Following TAF BID + RIF vs TAF QD



TFV PK Mean (%CV)	TAF QD n=26 (ref)	TAF BID + RIF n=26 (test)	GLSM Ratio (90% CI)
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	348 (20)	277 (19)	79.9 (73.1, 87.3)

- The total overall systemic plasma TFV exposure over 24 hours is expected to be ~20% lower following BID administration of TAF + RIF, versus TAF QD

Results: Intracellular PBMC-Associated TFV-DP Following TAF BID + RIF vs TAF QD



TFV-DP PK	GLSM Ratio (90% CI)
AUC_{0-24} (fmol•h/10^6 cells)	76.3 (58.7, 99.2)

- Following BID administration of TAF plus RIF, the total 24 hour exposure of the intracellular PBMC-associated TFV-DP is expected to be modestly decreased by ~24%, versus TAF QD

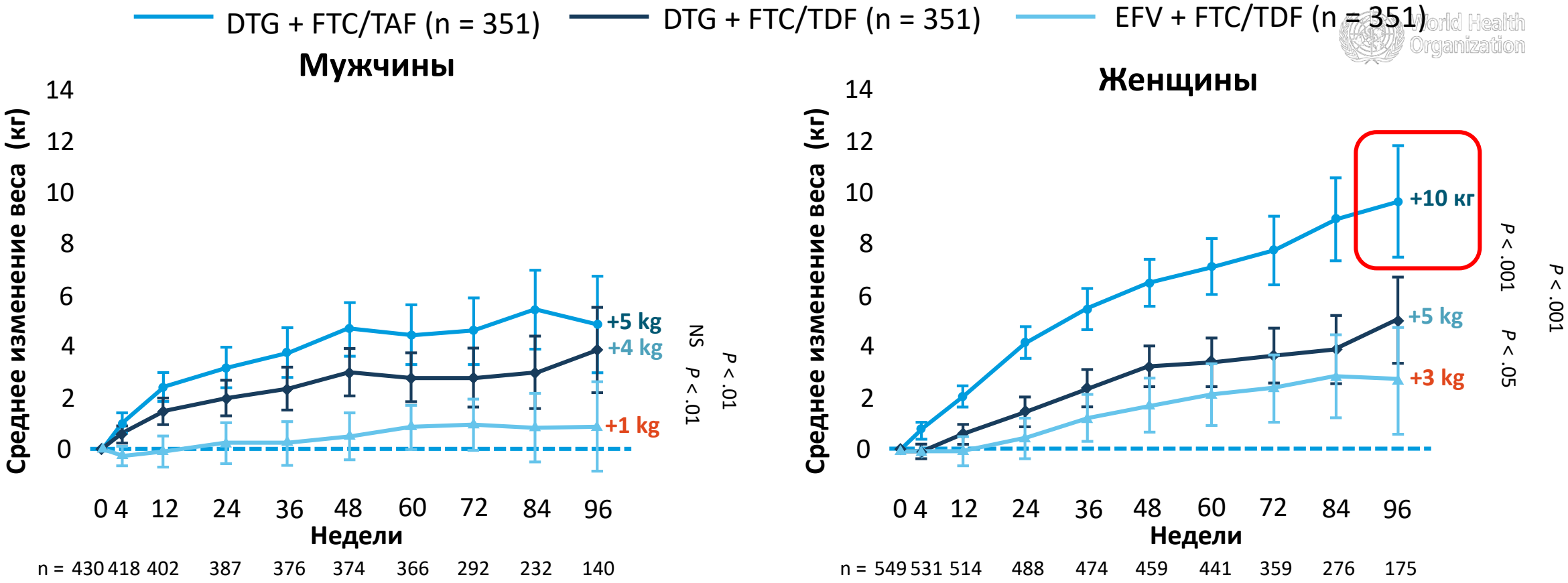
побочный эффект TAF – прибавка в весе

1. Pruvost 2007 AAC 2007; 2. Damond JCM 2010; 3. Hawkins JAIDS 2005.

ADVANCE: среднее изменение веса в разбивке по полу к 96 неделе

III фаза клинического испытания первой линии DTG + FTC/(TAF или TDF) по сравнению с EFV/FTC/TDF в ЮАР

Значительное более заметное увеличение веса на фоне получения **DTG** по сравнению с **EFV**, и на фоне получения **TAF** по сравнению с **TDF** на 96 нед.; плато в увеличении веса после 48 нед. наблюдается у мужчин, но не у женщин

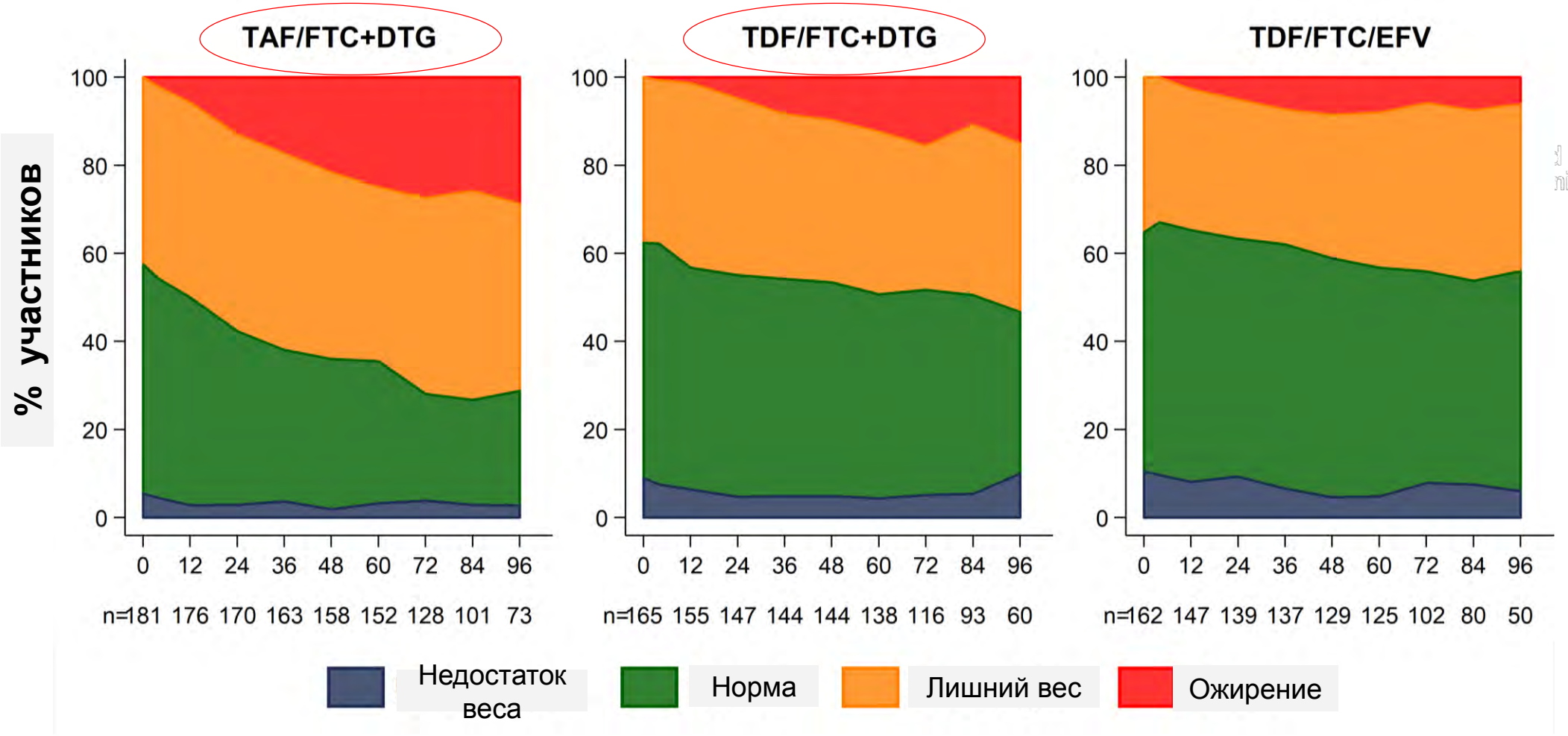


Hill. IAS 2019. Abstr MOAX0102LB.

Slide credit: CCO

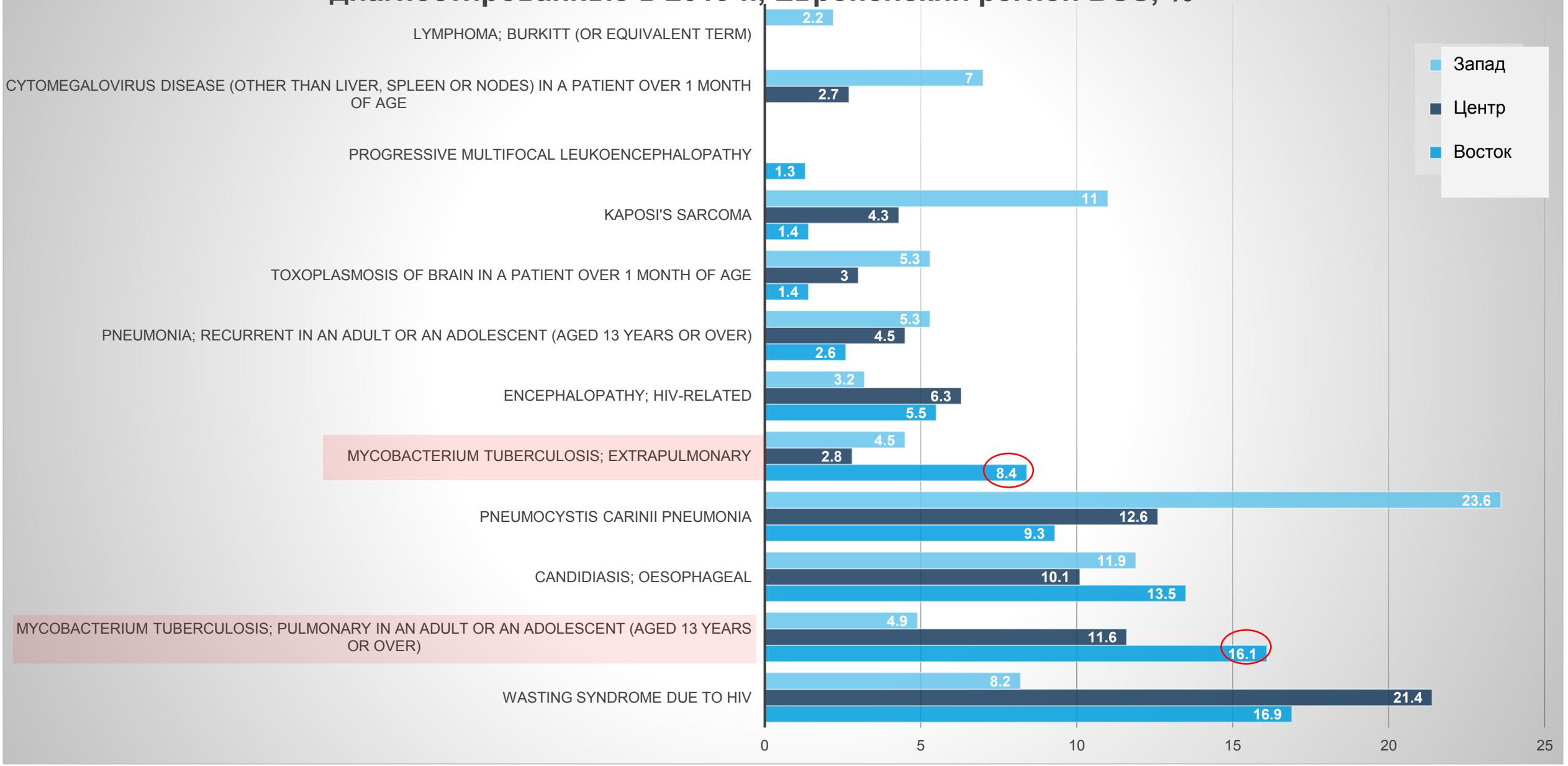
Результаты исследования ADVANCE: изменение индекса массы тела во времени у женщин

(женщины с ожирением не входили в исследование изначально)



Source: IAS 2019 - ADVANCE study results presentation

Наиболее распространенные СПИД-индикаторные заболевания, диагностированные в 2019 г., Европейский регион ВОЗ, %



Источник: ECDC/WHO (2020). Данные эпиднадзора за ВИЧ/СПИДом в Европе 2020– 2019 гг.

Лекарственные взаимодействия АРВ-препаратов и противотуберкулезных препаратов

АРВ	Бедаквилин	Деламанид	Рифампицин	Рифабутин	Изониазид
Эфавиренц	Возможно взаимодействие - совместное применение не рекомендовано	Возможно слабое взаимодействие	Возможно слабое взаимодействие	Возможно взаимодействие	Отсутствие взаимодействия
Невирапин	Отсутствие информации о четкой дозировке	Возможное взаимодействие	Совместное применение невозможно	Возможно слабое взаимодействие	Отсутствие взаимодействия
Рилпивирин	Предположительное отсутствие взаимодействия	Предположительное отсутствие взаимодействия	Совместное применение невозможно	Возможно взаимодействие	Отсутствие взаимодействия
LPV/r ATV/r DRV/r	Повышение концентрации BDQ может спровоцировать токсический эффект	Повышение концентрации BDQ может спровоцировать токсический эффект	Совместное применение невозможно	Возможно взаимодействие	Отсутствие взаимодействия
Ралтегравир	Предположительное отсутствие взаимодействия	Недостаточно изучено, но взаимодействия не предполагается	Возможно взаимодействие – необходимо RAL x 2 р/д	Отсутствие взаимодействия	Отсутствие взаимодействия
Долутегравир			Возможно взаимодействие, но достаточно удвоить дозу DTG		
Биктегравир			Совместное применение невозможно – RIF и RFB снижают концентрацию, и соответственно, эффект BIC		Взаимодействие недостаточно изучено

Do Not Coadminister · Potential Interaction · Potential Weak Interaction · No Interaction Expected

https://www.hiv-druginteractions.org

	3TC	ABC	ATV	ATV/r	CAB (oral)	DOR	DRV/r	DTG	EFV	ETR	FTC	LPV	MVC	NVP	RAL	RPV	SQV	TDF	ZDV	BIC/FTC/TAF
Bedaquiline	◆	◆	■	■	◆	◆	■	◆	■	■	◆	■	◆	◆	◆	▲	●	◆	◆	◆
Delamanid	◆	◆	■	■	◆	◆	■	◆	▲	◆	◆	■	◆	◆	◆	▲	●	◆	◆	◆
Isoniazid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rifabutin	◆	◆	■	■	◆	■	■	◆	■	■	◆	■	■	▲	◆	■	■	◆	◆	●
Rifampicin	◆	▲	●	●	●	●	●	■	▲	●	◆	●	■	●	■	●	●	◆	■	●
Rifapentine	◆	◆	●	●	●	●	●	■	▲	●	◆	■	■	■	■	●	■	◆	◆	●

Современные и новые схемы профилактического лечения туберкулеза + доказательные данные их использования со схемами антиретровирусной терапии (АРТ)

González Fernández L et al. *Journal of the International AIDS Society* 2020, **23**:e25438
http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.25438/full | https://doi.org/10.1002/jia2.25438

Table 1. Tuberculosis preventive therapy and antiretroviral therapy co-administration

TPT regimen	WHO Recommendation for the TPT regimen	Recommended for children	Compatible ART	Supporting evidence and ongoing DDI trials	Knowledge gaps
IPT	Strong recommendation	Any age	Any		Ideal length of treatment Use in pregnancy
3HR	Strong recommendation	Any age	Any NRTI, possibly including TAF EFV 600 mg QD EFV 400 mg QD with HR DTG 50 mg BID (Adults only) RAL 800 BID	RIFT (TAF + RIF in HV) study [42] STRIDE study [43] Cerrone et al. [37] INSPIRING trial ongoing [44] Taburet et al.[45]	TAF/FTC + RIF in patients with HIV – study in progress in South Africa
3HP	Conditional recommendation	>2 years old only	EFV 600 mg QD DTG 50 mg QD RAL 400 mg BID	Farenc et al. [46] DOLPHIN study [36] Weiner et al. [47]	3HP dosing for children <2 years old 3HP with TAF – healthy volunteer study in progress at US NIH NCT03510468
1HP	Under review	>13 years old only	EFV 600 mg QD	BRIEF-TB PK study [48]	1HP dosing for children <13 years old 1HP with TAF 1HP with dolutegravir – ACTG trial in development (A5372)

1HP, one month daily isoniazid and rifapentine; 3HP, 3 months weekly isoniazid and rifapentine; 3HR, 3 months isoniazid and rifampin; ART, antiretroviral therapy; DDI, drug-drug interaction; DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; HV, healthy volunteer; IPT, isoniazid preventive therapy; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PK, pharmacokinetics; RAL, raltegravir; TAF, tenofovir alafenamide; TPT, tuberculosis preventive therapy; WHO, World Health Organization.

https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jia2.25438

Выводы

- **Долутегравир** остается предпочтительной опцией для АРТ первого и второго ряда благодаря:
  - безопасности и эффективности препарата а также удобства использования и наличия разных форм (единичная доза и ФКД)
  - низкого риска развития ЛУ (и соответственно снижения затрат на генотипирование)
  - большим возможностям для национальных программ упростить АРТ и гармонизировать подходы к лечению (стадии, популяции)
  - доказанной возможности сокращения затрат для программ на национальном уровне при гармонизации схем лечения
- **Ралтегравир** рекомендован ВОЗ
  - в составе предпочтительного режима для новорожденных
  - в составе альтернативной схемы АРТ 1-го ряда для младенцев и детей в отсутствии соответствующей дозировки/формы DTG.

  Стоимость RAL пока остается высокой.
- В контексте планирования программ лечения в странах, в которых необходимо максимально рационально рассчитать ресурсы национальных программ на обеспечение полноценных услуг по профилактике и лечению ВИЧ инфекции, **Биктегравир** (BIC) пока ***не*** *рассматривается* как приемлемый вариант учитывая
  - контекст высокого бременем ТБ в некоторых странах и внушительные лекарственные взаимодействия с ПТБ препаратами (RIF,RFB)
  - недостаточность данных об использовании BIC у беременных
  - недостаточно изученные взаимодействия с другими лекарственными средствами
  - данные исследований о повышении массы тела при использовании ИИ и особенно использование BIC в ФКД с TAF (TAF также способствуя прибавке в весе)

WHO HIV apps

WHO HTS Info: новое мобильное приложение

Мобильное приложение с руководством ВОЗ по тестированию ВИЧ

HIV Tx app

Мобильное приложение по лечение и уходу при ВИЧ

Oral PrEP Tool app

Мобильное приложение ВОЗ по доконтактной профилактике

https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes

World Health Organization
REGIONAL OFFICE FOR Europe

Следуйте рекомендациям ВОЗ

- Электронные версии рекомендаций теперь у вас на ладони !

Благодарности:

коллегам штаб-квартиры ВОЗ

WHO Regional Office for Europe

UN City
Marmorvej 51
Copenhagen Ø
Denmark

WHO_Europe

facebook.com/WHOEurope

instagram.com/whoeurope

youtube.com/user/whoeuro

World Health Organization
Regional Office for Europe

Weltgesundheitsorganisation
Regionalbüro für Europa

Organisation mondiale de la Santé
Bureau régional de l'Europe

Всемирная организация здравоохранения
Европейское региональное бюро

Joint Tuberculosis, HIV and Viral Hepatitis Programme

Ингибиторы Интегразы
Глазами сообщества

Приложение 9

Ингибиторы интегразы: Обзор рекомендаций в странах ВЕЦА

З. Замиховской

Ингибиторы интегразы: Обзор рекомендаций в странах ВЕЦА

18.05.2021

Замиховская Зоя,
старший специалист отдела адвокации БО «100% ЖИЗНИ»

ЦЕЛЬ: проанализировать возможности улучшения доступа к эффективным АРВ-препаратам путем оптимизации схем лечения согласно рекомендациям ВОЗ

- 8 стран Восточной Европы и Центральной Азии: Россия, Беларусь, Казахстан, Киргизстан, Молдова, Грузия, Узбекистан и Таджикистан
- Анализ соответствия национальных протоколов лечения рекомендациям ВОЗ (2016, 2018,2019 гг.)
- Особый фокус на использовании долутегравира
- Проведен ведущими клиницистами стран
- Профинансировано Глобальным Фондом для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией

ПРОТОКОЛЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ: DTG

Взрослые и подростки

Страна	1 линия лечения		2 линия лечения		3 линия лечения
	Предпочтительная схема	Альтернативная схема	Предпочтительная схема	Альтернативная схема	
Беларусь (2017)	X	X	X	2 НИОТ+EFV, NVP, LVP/r, ATV/r→ AZT+3TC+ DTG, DTG+DRV/r 2 НИОТ+DRV/r→ 2НИОТ+DTG	2 НИОТ+EFV, ИП → DRV/r + DTG ± 1-2 НИОТ
Россия (2020)	TDF+XTC+DTG – взрослые	ABC+ 3TC+ DTG	EFV, NVP, ATV/r, LPV/r, DRV/r → DTG	X	Выбор препарата индивидуально, на основании исследования на резистентность
Казахстан (2020)	TDF(TAF)+XTC+DTG 3TC+DTG	ABC+3TC+DTG	2 НИОТ + EFV → 2НИОТ + DTG	X	DTG+RPV DRV/r или DRV/c + DTG ± 1-2 НИОТ
Кыргызстан (2020)	TDF+XTC+DTG	ABC + 3TC + DTG	2 НИОТ + EFV , BIC/TAF /FTC, TDF (TAF) +XTC+ RAL→ 2 НИОТ+ DTG	BIC/TAF/FTC после 2 НИОТ + ATV/r (или ATV/c, или LPV/r, или DRV/r, или DRV/c) → AZT + 3TC + DTG	X
Грузия (2018)	TDF+XTC+DTG у взрослых	ABC+3TC+DTG у взрослых TDF+XTC+DTG у подростков	Выбор должен основываться на исследовании на резистентность. Возможно применение ИИ. DTG является предпочтительным ИИ		X
Молдова (2018)	TDF+XTC+ DTG – взрослые ABC+3TC+DTG - подростки	X	X	X	2 НИОТ + DTG, в зависимости от того, к чему сохранилась чувствительность
Узбекистан (2018)	X	TDF+ XTC + DTG	X	X	DRV/r + DTG ± 1–2 НИОТ
Таджикистан (2019)	TDF + XTC+ DTG	X	AZT+ 3TC+DTG или TLD	X	Выбор препарата индивидуально, на основании исследования на резистентность

ПРОТОКОЛЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ: DTG

Дети и младенцы

Страна	1 линия лечения		2 линия лечения		3 линия лечения
	Предпочтительная схема	Альтернативная схема	Предпочтительная схема	Альтернативная схема	
Беларусь (2017)	X	X	X	≥10 лет 2 НИОТ+EFV, NVP, LVP/r, ATV/r→ AZT+3TC+ DTG, ABC+3TC+DTG, TLD, DTG+DRV/r 2 НИОТ+DRV/r→ 2НИОТ+DTG	≥10 лет 2 НИОТ+EFV, 2 НИОТ+ИП → DRV/r + DTG ± 1-2 НИОТ
Россия (2020)	≥ 12 лет TDF(TAF)+XTC+DTG ABC+3TC+DTG	X	Подбираются с учетом результатов исследования резистентности ВИЧ к АРВП и экспертного мнения. 2 НИОТ+ИП/ННИОТ → 2 НИОТ + ИИ		
Казахстан (2020)					
Кыргызстан (2020)	дети старше 3 до 10 лет при весе > 20 кг ABC (или AZT) + 3TC + DTG	X	2 НИОТ + EFV, LPV/r → AZT + 3TC + DTG 2 НИОТ + NVP → TDF (TAF) + XTC+ DTG	X	2 НИОТ+EFV, NVP после 2 НИОТ+RAL→ DRV/r (или DRV/c) + DTG ± 1–2 НИОТ
Грузия (2018)	X	X	Выбор должен основываться на исследовании на резистентность.		X
Молдова (2018)	Дети ≥ 6 лет ABC + 3TC +DTG	X	X	X	X
Узбекистан	X	X	X	X	X
Таджикистан	X	X	X	X	Выбор препарата индивидуально, на основании исследование на резистентность

Особые случаи применения DTG

Коинфекция ТБ В случае использования рифампицина у взрослых, при невозможности использования EFV, возможно использовать DTG в удвоенной дозе (50 мг 2 раза в сутки) – РФ, Беларусь, Грузия, Казахстан, Кыргызстан	**TDF+XTC+DTG допустимая схема 1 ряда лечения в Беларуси**
Использование DTG+3TC в России Включен в перечень упрощенных режимов, которые допускается использовать в рамках оптимизации лечения	**Использование DTG у беременных женщин** • Не рекомендован к применению у женщин детородного возраста – Молдова, • Не рекомендаван в течение первого триместра – Грузия, Кыргызстан • Не рекомендован беременным женщинам - Таджикистан • Рекомендован в 3 ряду лечения - Узбекистан • Рекомендован как предпочтительная схема1 ряда после 8 недель беременности – Казахстан, 9 недель - Россия

ПРОТОКОЛЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ: RAL

Взрослые и подростки

Страна	1 линия лечения		2 линия лечения		3 линия лечения
	Предпочтительная схема	Альтернативная схема	Предпочтительная схема	Альтернативная схема	
Беларусь (2017)	X	X	X	2 НИОТ+EFV, NVP, 2НИОТ +LPV/r, ATV/r→ RAL+DRV/r	2 НИОТ+EFV, ИП → DRV/r + RAL ± 1-2 НИОТ
Россия (2020)	X	X	ATV/r, LPV/r, DRV/r → RAL	EFV, NVP после DTG, DRV/r → RAL	Выбор препарата индивидуально, на основании исследование на резистентность
Казахстан (2020)	X	ABC+3TC+RAL TDF (TAF)+FTC+RAL	X	X	DRV/r или DRV/c + RAL ± 1-2 НИОТ
Кыргызстан (2020)	X	X	X	X	X
Грузия (2018)	X	X	Выбор должен основываться на исследовании на резистентность. Возможно применение ИИ. RAL для более опытных пациентов		Используется
Молдова (2018)	X	X	X	X	X
Узбекистан (2018)	X	X	X	X	DRV/r + RAL± 1–2 НИОТ
Таджикистан (2019)	X	X	X	X	Выбор препарата индивидуально, на основании исследование на резистентность

ПРОТОКОЛЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ: RAL

Дети и младенцы

Страна	1 линия лечения		2 линия лечения		3 линия лечения
	Предпочтительная схема	Альтернативная схема	Предпочтительная схема	Альтернативная схема	
Беларусь (2017)	X	X	X	≥10 лет 2 НИОТ+EFV, NVP, 2НИОТ +LPV/r, ATV/r→ RAL+DRV/r ≤ 10 лет 2 НИОТ + LPV/r→ 2 НИОТ+RAL	2 НИОТ+EFV, ИП → DRV/r + RAL ± 1-2 НИОТ
Россия (2020)	< 12 лет ABC+ 3TC+ RAL	≥ 12 лет AZT+ 3TC+RAL	Подбираются с учетом результатов исследования резистентности ВИЧ к АРВП и экспертного мнения. 2 НИОТ+ИП/ННИОТ → 2 НИОТ плюс ИИ		
Казахстан (2020)					
Кыргызстан (2020)	< 3 лет ABC (AZT) + 3TC + RAL Новорожденных, начавших получать терапию на основе RAL, следует как можно скорее переводить на твердые лекарственные формы LPV/r	X	X	2 НИОТ + LPV/r после 2 НИОТ + DTG → AZT (ABC) + 3TC + RAL	2 НИОТ+EFV, NVP после 2 НИОТ+DTG→ DRV/r (или DRV/c) + RAL ± 1–2 НИОТ
Грузия (2018)	X	X	Выбор должен основываться на исследовании на резистентность.		N.A.
Молдова (2018)	X	AZT + 3TC + RAL	2 НИОТ +RAL		X
Узбекистан	X	X	>3 лет 2 НИОТ + RAL.	< 3 лет 2 НИОТ + RAL	< 10 лет RAL + 2 НИОТ; DRV/r + RAL ± 1–2 НИОТ
Таджикистан	< 3 лет ABC (AZT) +3TC+ RAL 3-15 лет ABC (AZT) +3TC+ RAL, TDF+FTC+ RAL	X	< 3 лет < 15 лет Переход с LPV/r на RAL		Выбор препарата индивидуально, на основании исследование на резистентность

Особые случаи применения RAL

Коинфекция ТБ В случае использования рифампицина у взрослых, при невозможности использования EFV, возможно использовать RAL в удвоенной дозе (800 мг 2 раза в сутки) – **Беларусь**	**Рекомендавано к использованию в АРТ 1 ряда у взрослых в Казахстане** RAL+DRV/c только если количество CD4 >200 кл/мкл и ВН ВИЧ <100 000 копий/мл, с едой. RAL можно принимать как 400 мг 2 р/сут или 1200 мг (две таблетки по 600 мг) 1 р/сут. RAL 1 р/сут не следует применять в присутствии индуктора (противотуберкулезных препаратов, противоэпилептических средств) или двухвалентных катионов (кальция, магния, железа); в таких случаях следует применять RAL 2 р/сут.
Рекомендавано к использованию в АРТ 1 ряда Применяется третьим препаратом в схеме АРТ для взрослых в качестве альтернативы препаратам EFV или DTG – Россия • + для детей, в случае недоступности твердых лекарственных форм LPV/r – Кыргызстан • Допустимая схема для детей до 10 лет - Беларусь	**Использование у беременных женщин** • Рекомендации к применению отсутствуют - Грузия, Молдова, Беларусь, Кыргызстан • Как схема АРТ 3 ряда- Узбекистан • Для женщин, принимавших DTG на время беременности - Таджикистан, • Рекомендован как предпочтительная и альтернативная схема (2 р/с по 400 мг) – Казахстан

Новые ингибиторы интегразы

BIC/FTC/TAF

Казахстан*: Предпочтительная схема АРТ 1 ряда для взрослых

Кыргызстан, Россия:** Особые случаи АРТ 1 ряда для взрослых

Россия: Альтернативная схема 2 ряда для взрослых после LPV/r, ATV/r, DRV/r и DTG, RAL

Казахстан: Альтернативная схема ПКП

*BIC не следует использовать вместе с рифампицином и зверобоем

**При анемии, ВИЧ-2, гепатотоксичность 3-4 степени

- ✓ Зарегистрирован только в России
- ✓ Процесс регистрации запущен в Казахстане

Страны, **кроме России**, включены в лицензию

Новые ингибиторы интегразы

- TDF/FTC/EVG/c

Казахстан*: Альтернативная схема АРТ 1 ряда для взрослых

Россия:** Особые случаи АРТ 1 ряда для взрослых

Россия: Альтернативная схема 2 ряда для взрослых после LPV/r, ATV/r, DRV/r и DTG, RAL

Россия*:** Альтернативная схема для детей до 12 лет

* Только если рСКФ ≥ 70 мл/мин

**При анемии, ВИЧ-2, гепатотоксичность 3-4 степени

***При весе больше 25 кг. Не следует назначать при тяжелом поражении почек

- ✓ Страны, **кроме России и Беларуси**, включены в лицензию
- ✓ Комбинация зарегистрирована в России

Количество пациентов на схемах с DTG

БАРЬЕРЫ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ DTG

- **Патентная защита и высокая стоимость в России**
- **Высокая цена из-за патентных ограничений до ноября 2020 в Беларуси и Казахстане**
- **Незарегистрирована комбинация с DTG (TLD) в Беларуси, Казахстане**
- **TLD не включен в Формуляр ЛС в Беларуси**
- **TLD не включен в Список ГОБМП, Формуляр ЛС,** Список ЛС для закупа ЕД с указанием предельных цен **в Казахстане**

БАРЬЕРЫ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ RAL

- Не зарегистрирован в Беларуси, Кыргызстане,
- Не включен в Формуляр ЛС в Беларуси
- Патентная защита и высокая стоимость в России, Беларуси
- Не включен в Список ГОБМП в Казахстане

Протоколы диагностики и лечения
Выбор препаратов
Прогнозирован ие потребности
Закупки
Логистика и хранение
Потребление
Мониторинг и оценка
Для стран региона изменения в выделенных этапах цикла обеспечения препаратами являются наиболее важными с целью достижения устойчивых результатов

АДВОКАЦИЯ РАСШИРЕНИЯ ДОСТУПА

ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ

- **Изменение клинического протокола лечения согласно рекомендациям ВОЗ**
- **Разработка стратегии оптимизации схем лечения**

ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ

Создание конкурентной среды и снижение цен

- Переговоры с фарм производителями о снижении цены, включении в лицензию
- Взаимодействие с международными проектами, направленными на интеллектуальную собственность: MPP, ITPC global
- Участие в региональных/ международных встречах касательно доступа к лечению
- Техническое содействие фарм производителям в локальной регистрации
- Партнерство с государственным сектором по включению препаратов в национальные ограничительные списки
- Мониторинг выхода новых препаратов/комбинаций на рынок

ЗАКУПКИ

Пациентский контроль за закупочным процессом

- Работа по формированию номенклатур, технического задания
- Мониторинг результатов закупок
- Улучшение закупочных механизмов
- Техническое содействие фарм компаниям в участии в тендере

100%LIFE

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

#SOS_PROJECT

E-mail:
z.zamikhovska@network.org.ua
www.network.org.ua

Приложение 10

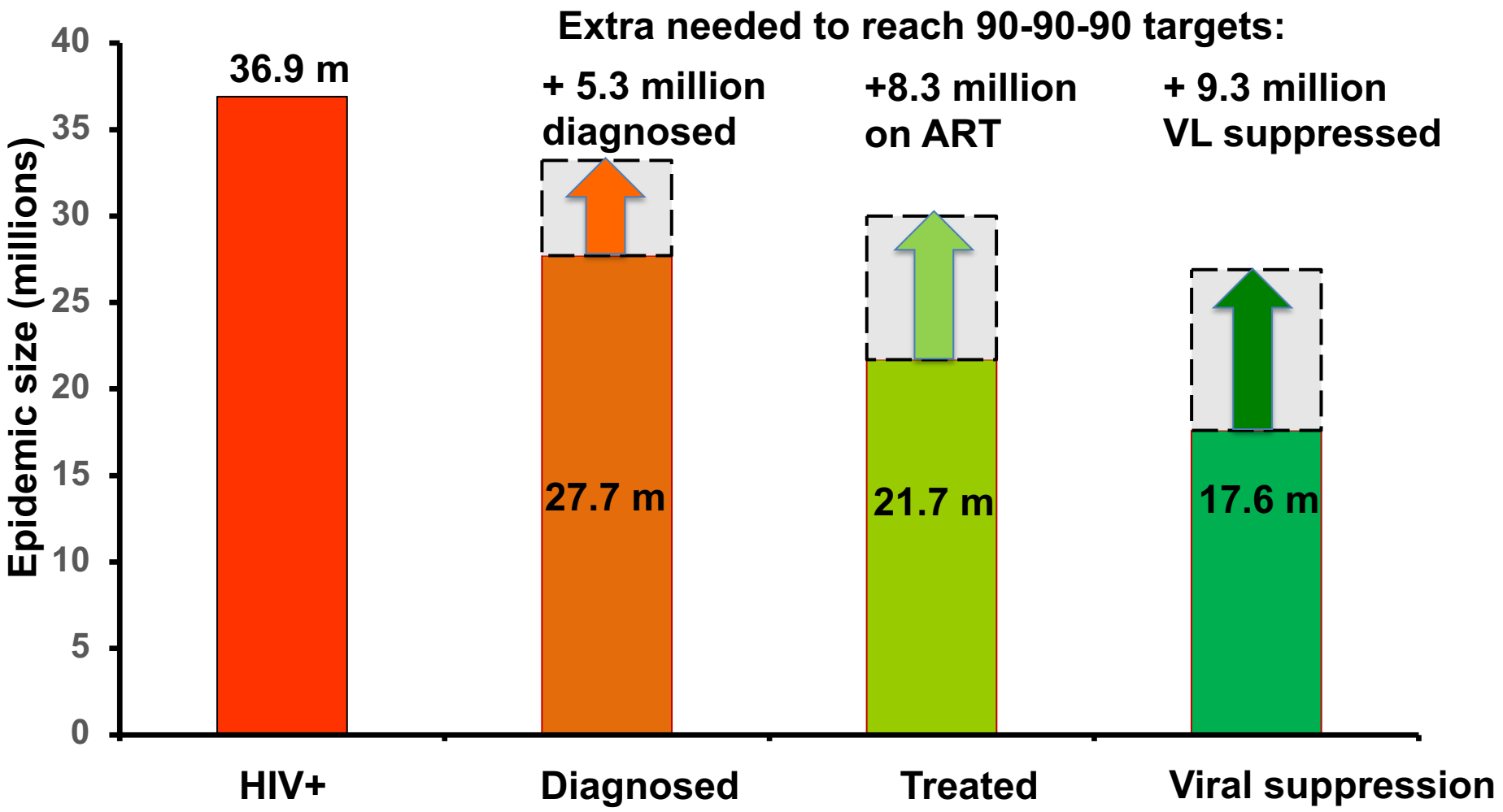
The use of integrase inhibitor based therapy for HIV

Э. Хилл

The use of integrase inhibitor based therapy for HIV

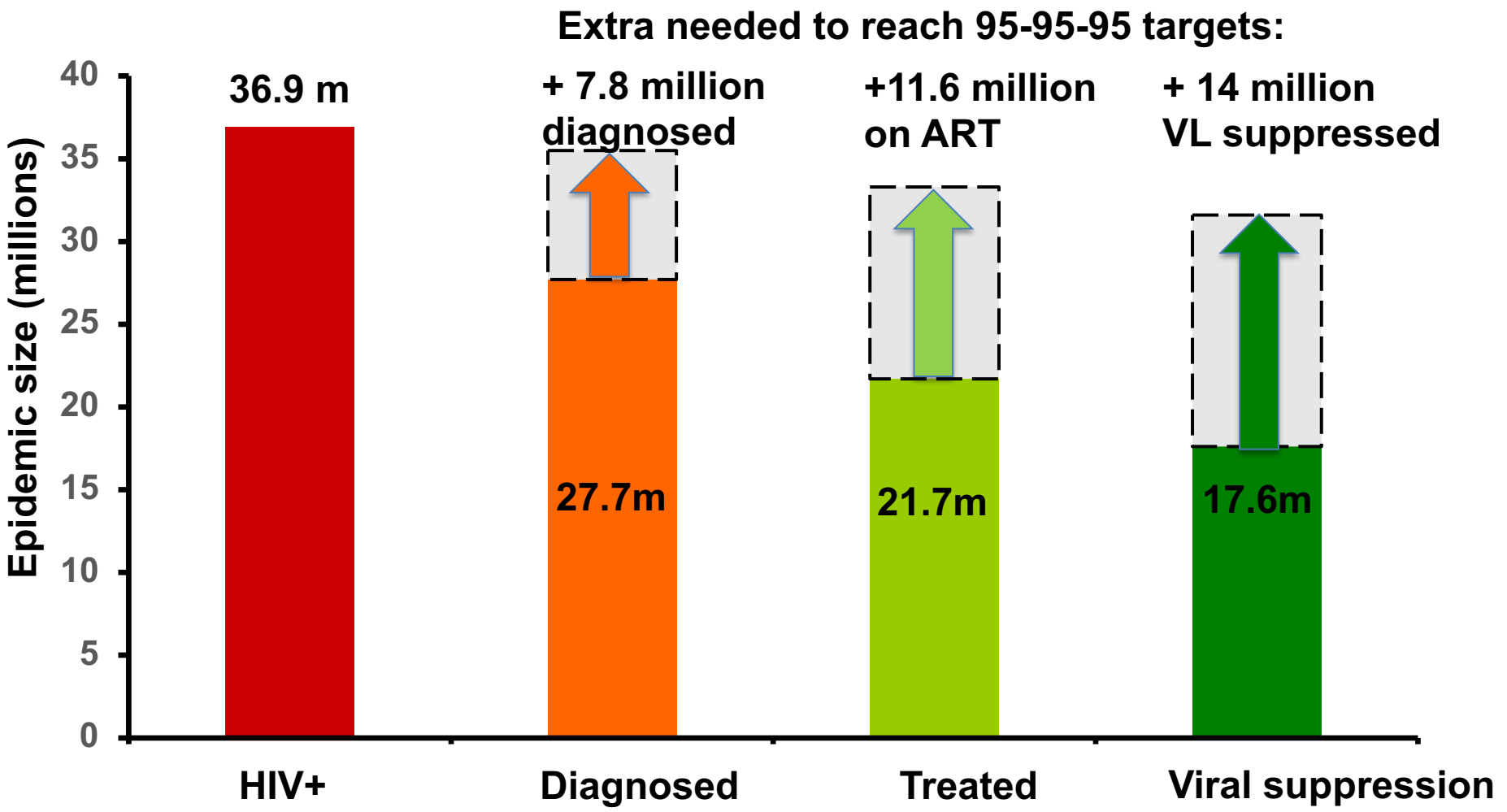
Dr Andrew Hill
Department of Pharmacology and Therapeutics
University of Liverpool
United Kingdom

The Treatment gap: 90-90-90



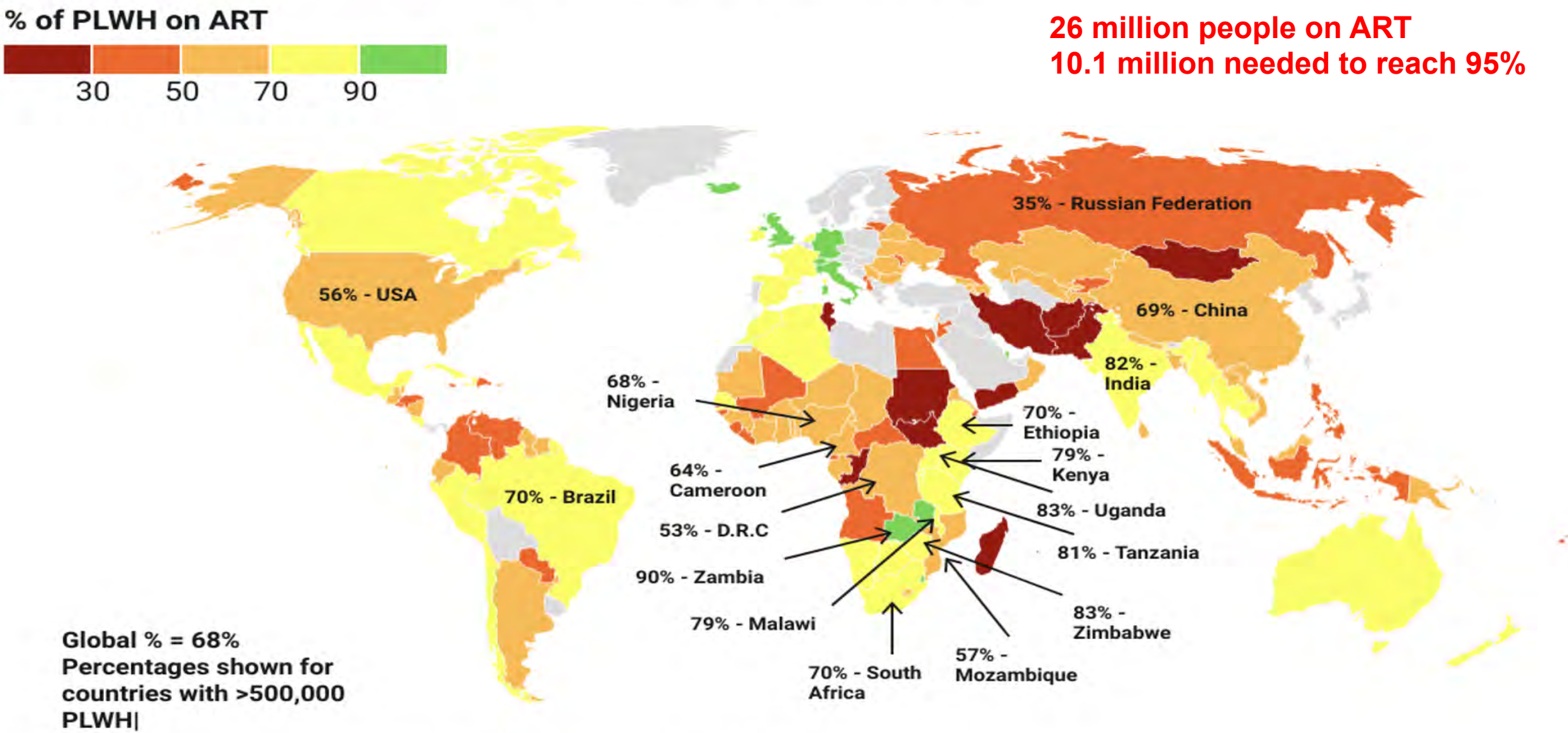
UNAIDS Fact sheet December 2018

The Treatment gap: 95-95-95



UNAIDS Fact sheet December 2018

Percentage of PLWH on ART worldwide

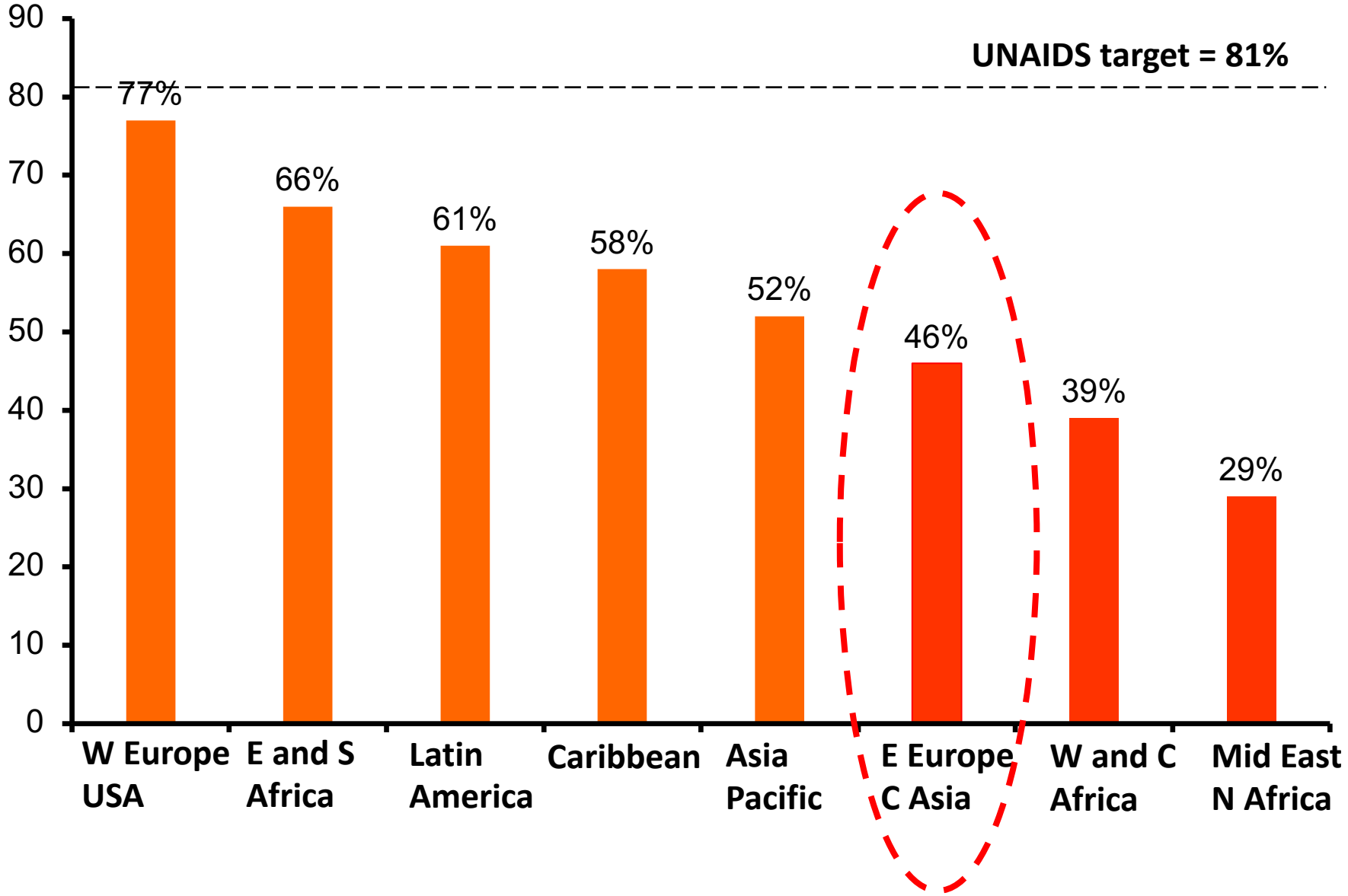


26 million people on ART
10.1 million needed to reach 95%

C

Source: https://aidsinfo.unaids.org/

Percentage of people on antiretroviral treatment by region (2018)



WHO – first-line treatment guidelines

Preferred	Alternative	Special Circumstances only
TDF/XTC/DTG	TDF/XTC/EFV400	TDF/XTC/EFV600 ZDV/3TC/EFV600 TDF/3TC/PI/r TDF/3TC/RAL **TAF/3TC/DTG*** ABC/XTC/DTG

***TAF may be considered for patients with established osteoporosis and/or impaired renal function**

Reference: WHO 2019 Treatment Guidelines
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf

Main first-line treatment guidelines

Organisation	Recommended first line treatment for HIV in adults
World Health Organisation (2018)	DTG + **TDF** + 3TC (or FTC)
Centre for Disease Control and Prevention (2019)	BIC + **TAF** + FTC ***or*** DTG + ABC + 3TC ***or*** DTG + **TAF** (or **TDF**) plus FTC (or 3TC)
International Antiviral Society USA (2020)	BIC + **TAF** + FTC ***or*** DTG + **TAF** (or **TDF**) + FTC (or 3TC)
European AIDS Clinical Society (2020)	DTG + ABC + FTC ***or*** DTG + **TAF** (or **TDF**) + FTC (or 3TC) ***or*** BIC + **TAF** + FTC ***or*** RAL + **TAF** (or **TDF**) + FTC (or 3TC)

https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-18.51
https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/what-start-initial-combination-regimens-antiretroviral-naive?view=full
https://www.iasusa.org/2020/11/12/antiretroviral-drugs-treatment-prevention-hiv-infection-adults-2020-recommendations-of-the-international-antiviral-society-usa-panel/
https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_30032021_1.pdf

Drivers of weight gain / loss

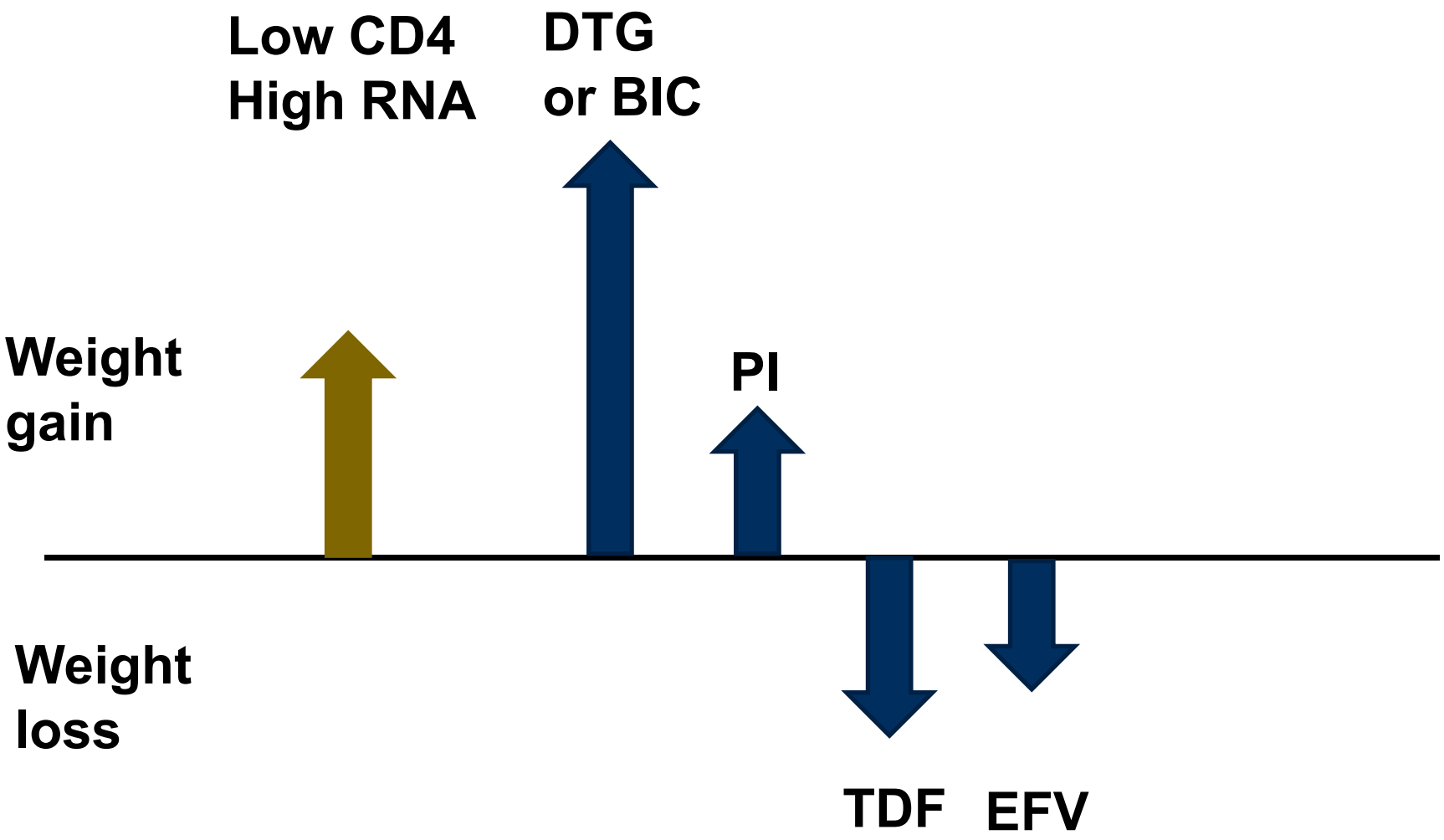
Low CD4 /
High RNA

“Return to Health”

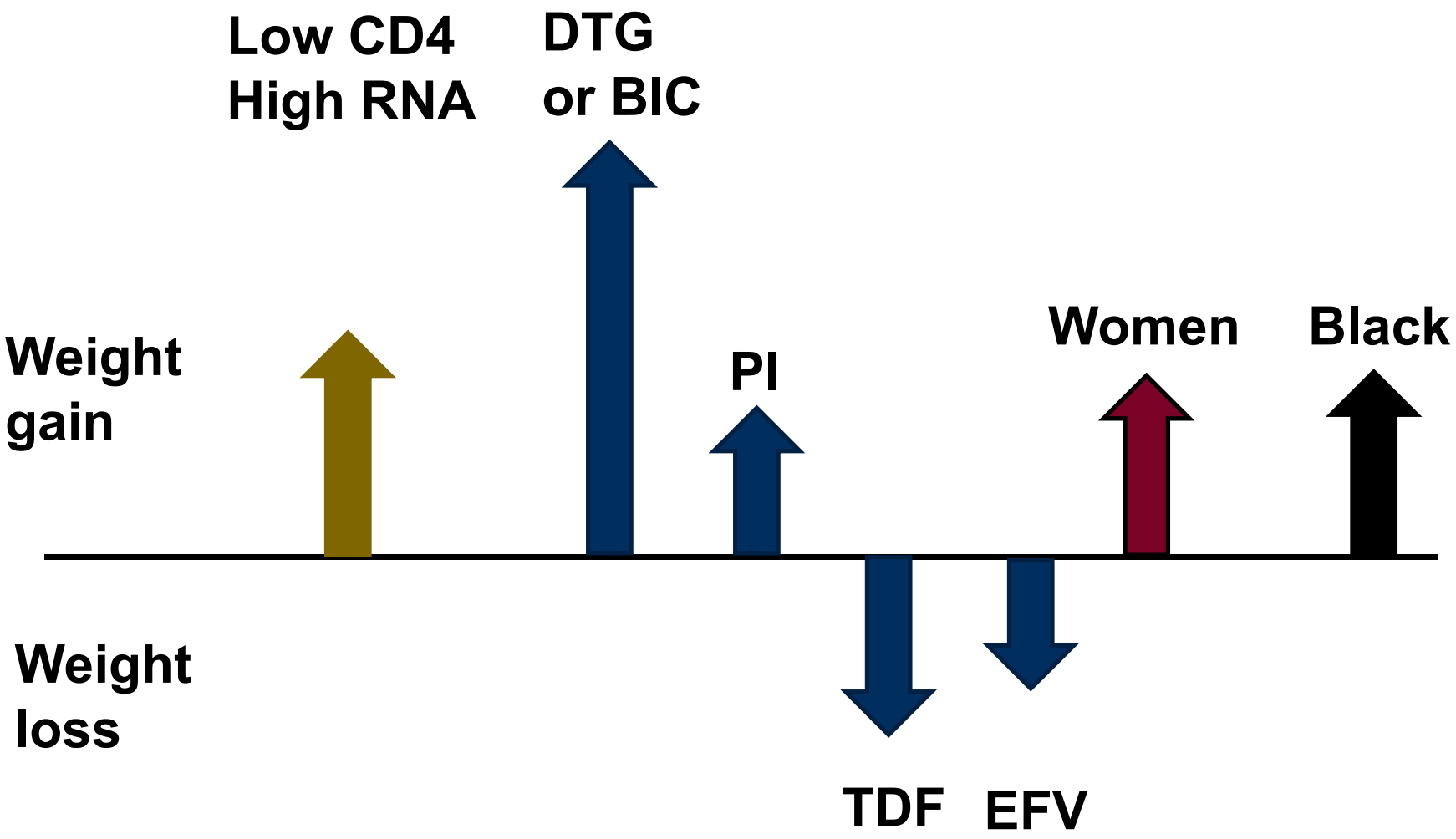
Weight gain

Weight loss

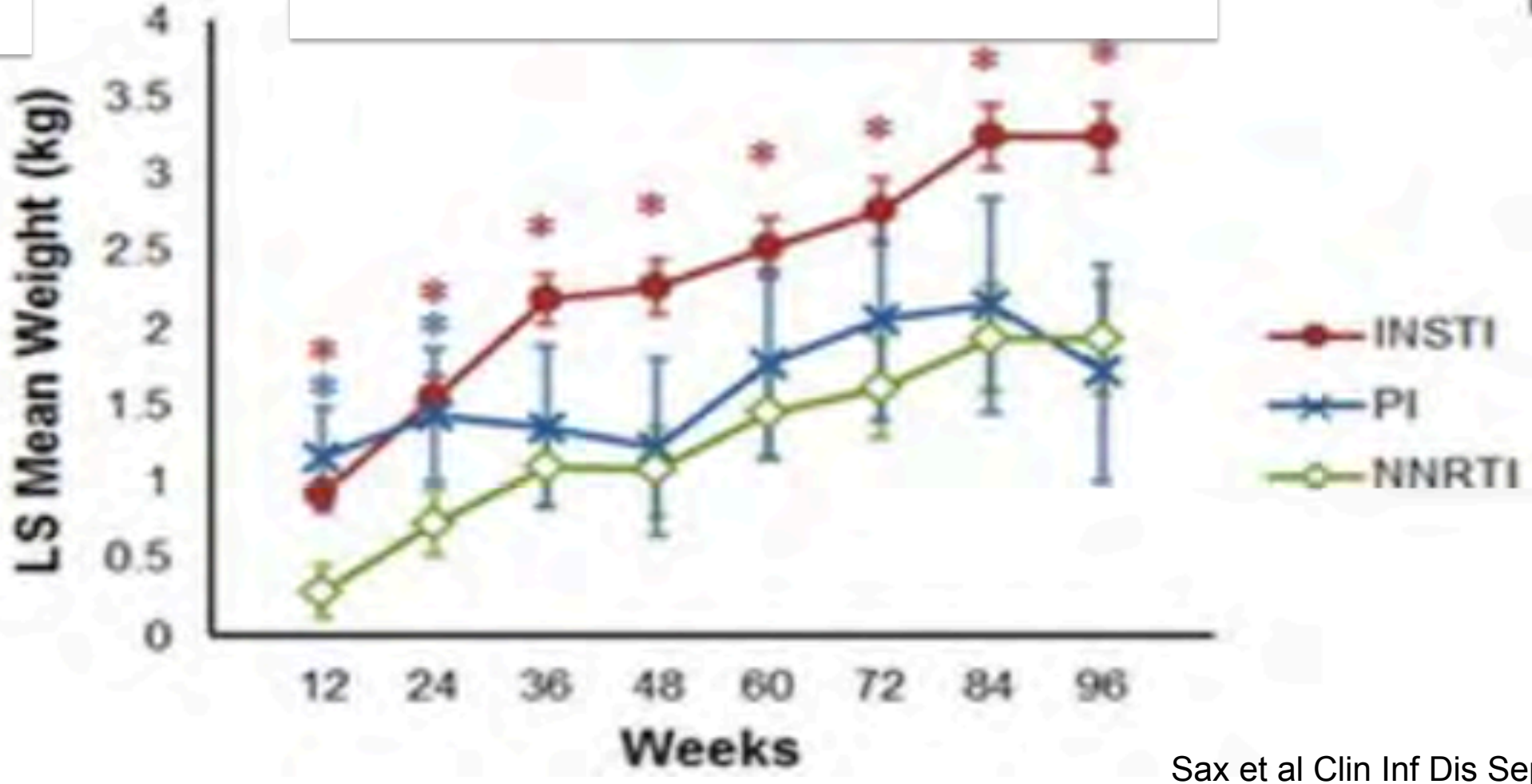
Drivers of weight gain / loss



Drivers of weight gain / loss

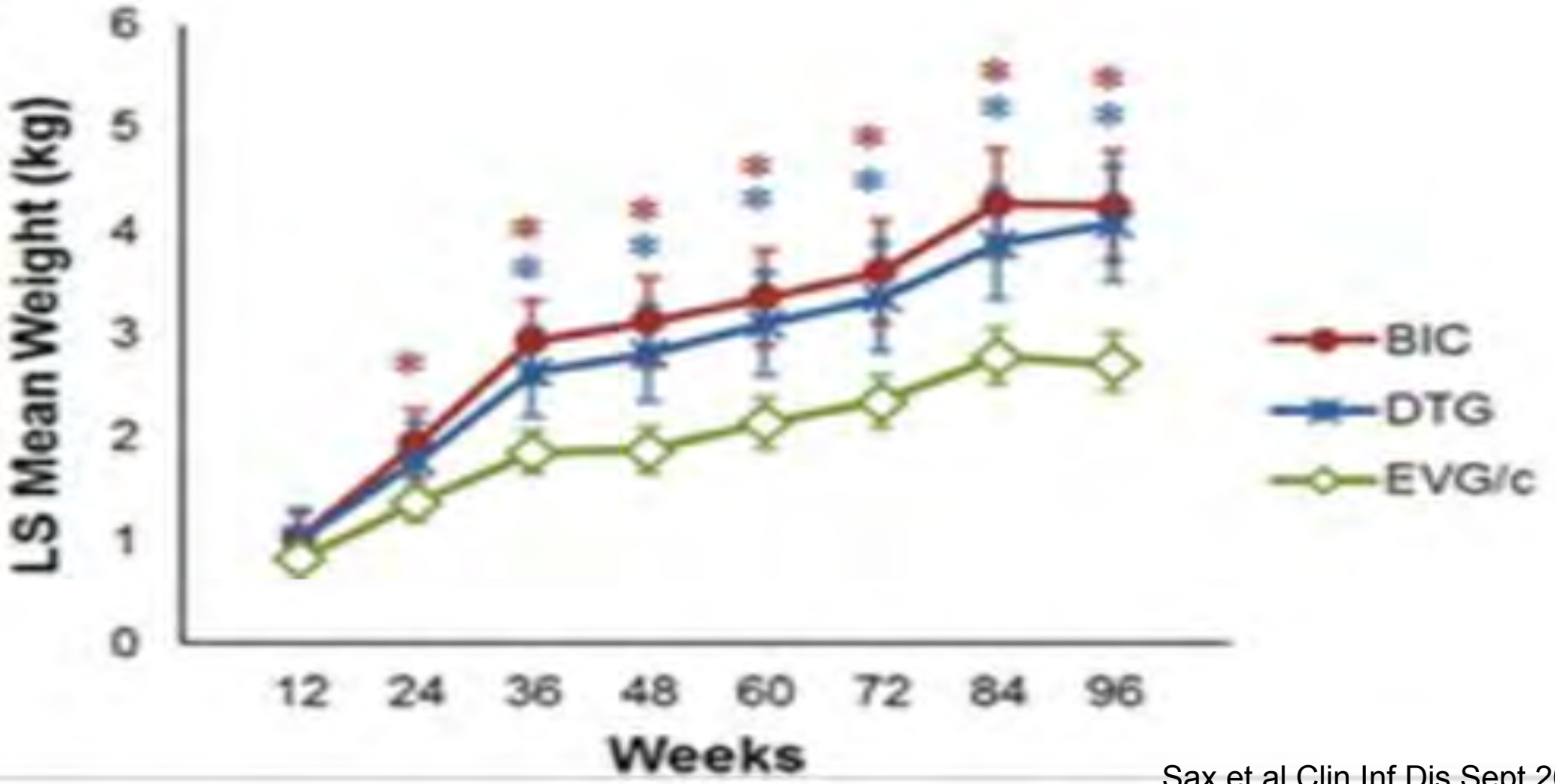


Integrase inhibitors associated with larger rises in weight



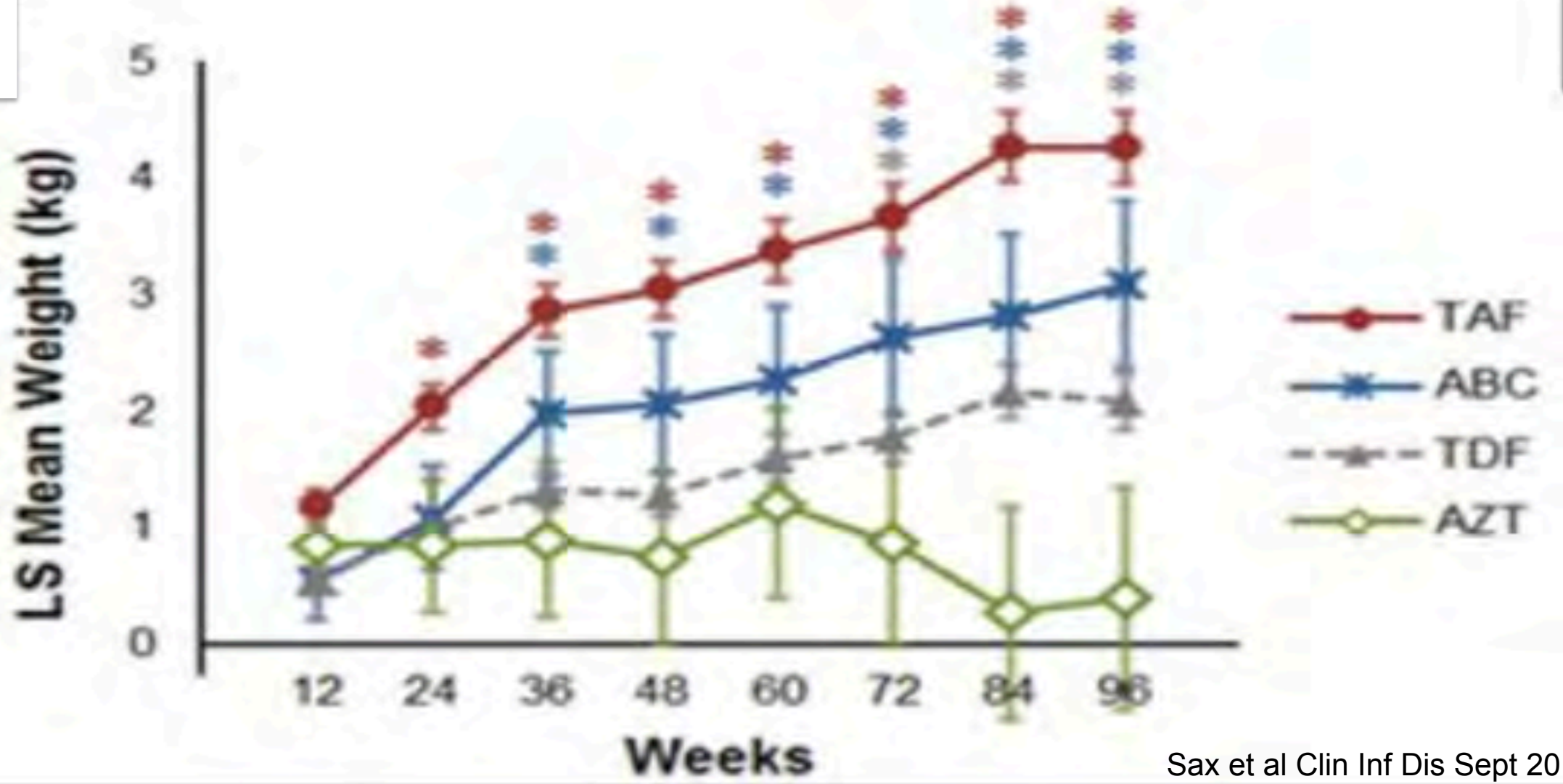
Sax et al Clin Inf Dis Sept 2019

Dolutegravir and bictegravir associated with largest rises in weight



Sax et al Clin Inf Dis Sept 2019

TAF associated with larger rises in weight than TDF

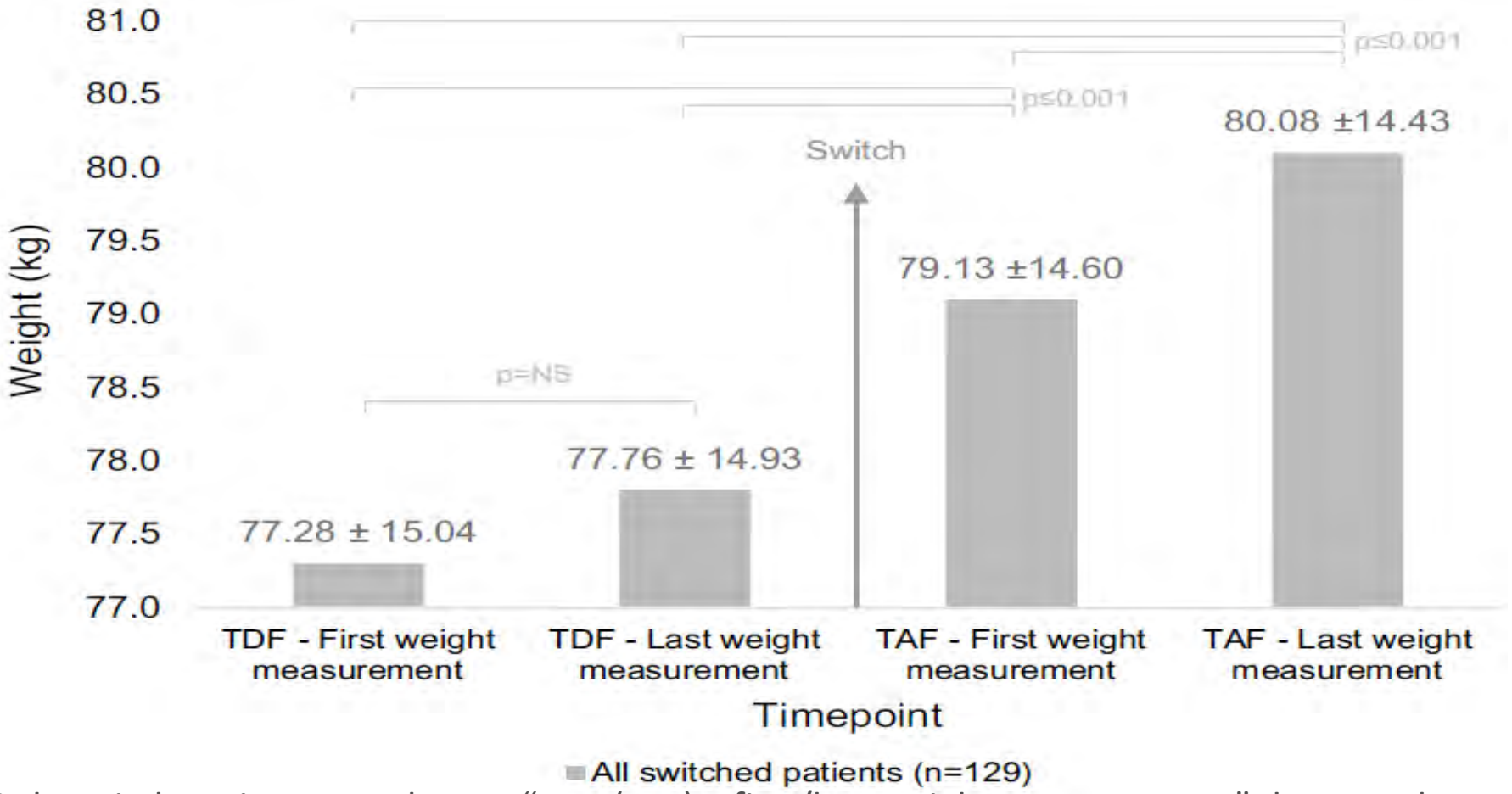


Sax et al Clin Inf Dis Sept 2019

Use of TDF versus TAF, ABC or nothing – effects on body weight (Week 48 results)

Trial	TDF/FTC	Control
DISCOVER (PrEP):	+0kg on TDF/FTC,	+1kg on TAF/FTC
STEAL (treatment):	+0kg on TDF/FTC,	+1kg on ABC/3TC
AMBER (treatment):	+0.8kg on TDF/FTC/DRV/c	+1.8kg on TAF/FTC/DRV/c
GEMINI (treatment):	+2.1kg on TDF/FTC/DTG	+3.1kg on DTG/3TC

Rises in body weight after switch from TDF to TAF – German cohort study



Only switch patients are shown, "TDF (TAF)—first/last weight measurement" denotes the first/last weight measured on TDF (TAF) treatment; results shown for weight in kg; *NS* not statistically significant

Gomez et al. Weight Gain switching TDF to TAF. Infection 2018

WHO – advice on weight gain

- The updated network meta-analysis for the 2019 guidelines found that there was potentially an absolute increase of between 3-5 kg in body weight in individuals receiving DTG-based regimens at 48 weeks, with low certainty evidence.

- The weight gain was greatest in those using TAF + FTC + DTG.

- Upon initiating DTG-treatments clinicians should therefore highlight the importance of a healthy diet, avoidance of tobacco, and regular exercise in attempt to manage weight.

Reference: WHO 2019 Treatment Guidelines
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf

Grade 3 / 4 glucose and LDL elevations: Hepatitis B Phase 3 trials

Treatment arm	TAF	TDF	p value
HbeAg positive trial:			
Urine Glucose	26/516 (5%)	3/286 (1%)	p=0.003
LDL cholesterol	23/560 (4%)	0/282 (0%)	p<0.001
HbeAg negative trial:			
Urine Glucose	15/277 (5%)	2/127 (1%)	p=0.10
LDL cholesterol	14/277 (5%)	1/135 (1%)	p=0.03

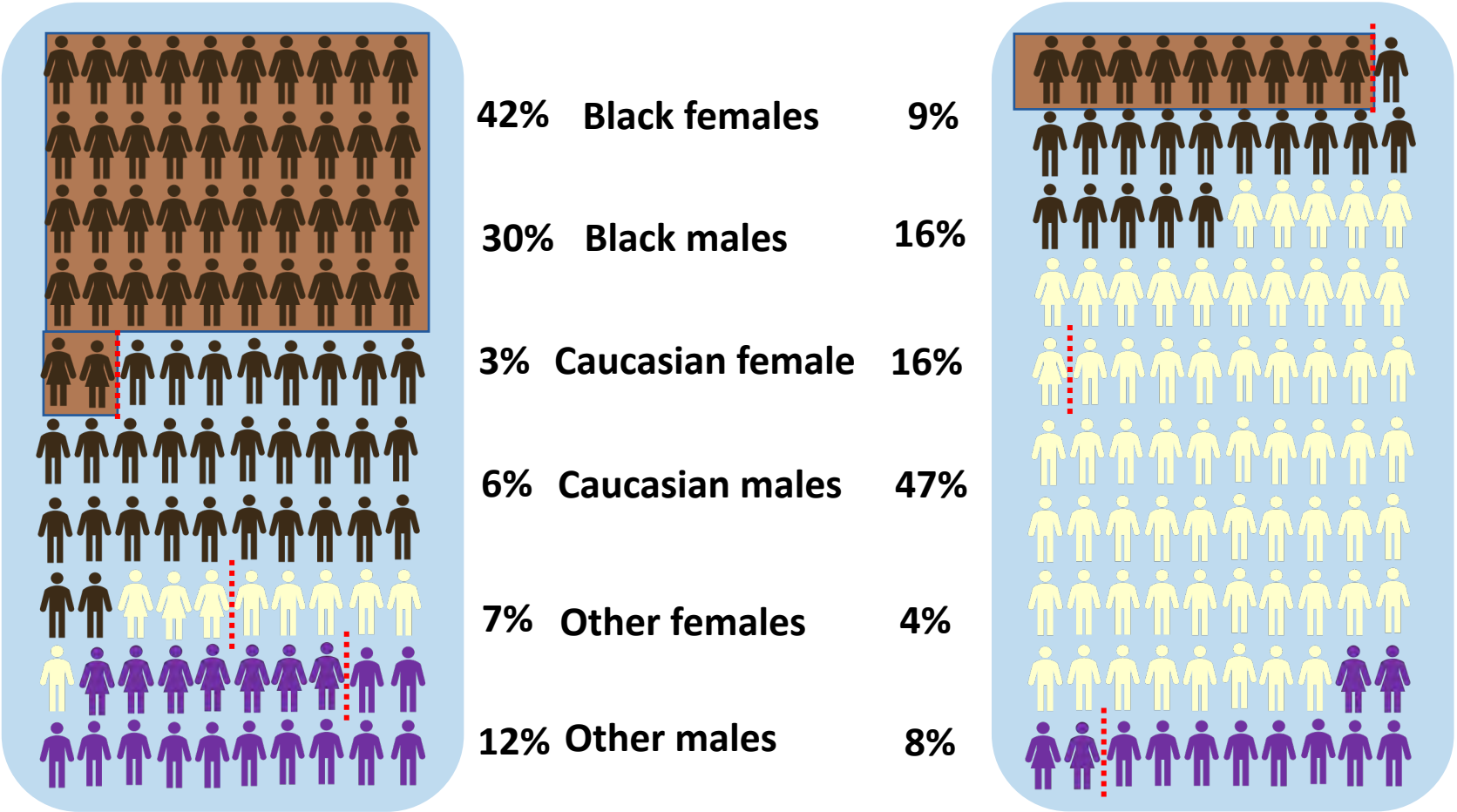
Ref: Lancet 2016, September (Buti et al, Chan et al)

Lipids and diabetes in EMERALD trial (HIV)

Treatment arm	TAF/FTC/DRV/c	TDF/FTC/DRV/c	p value
Grade 3 or 4 elevations:			
LDL cholesterol	48/737 (6%)	6/364 (2%)	p=0.001
Total cholesterol	27/737 (4%)	5/364 (1%)	p=0.03
Diabetes cases	9/763 (1.2%)	0/378 (0.0%)	p=0.03

References: Eron et al, Antiviral Research 2019; clinicaltrials.gov [EMERALD trial]

Phase 3 trials under-represent the people at highest risk of adverse events



Pepperrell et al EACS Nov 2019 [Abstr]

Risks of adverse events can differ by sex and race

Drug	Adverse Event	Higher risk for:
Nevirapine	Hepatotoxicity	Women
Stavudine	Lactic acidosis	Women
Abacavir	Hypersensitivity	White people
Efavirenz	CNS AEs	Black people / women

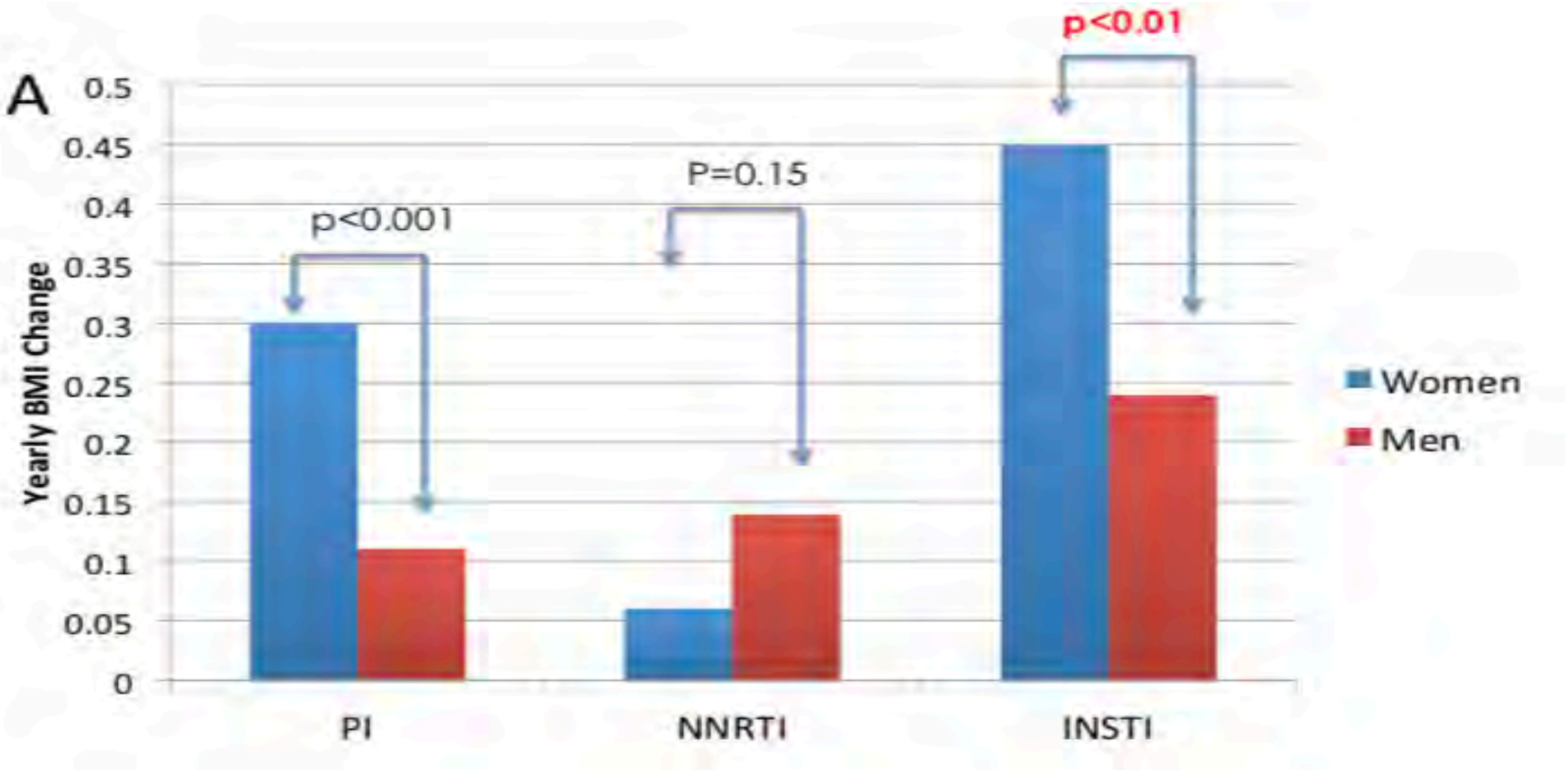
NVP: Marinho et al. J Antimicrob Chemother 2014, 69: 476-482;
d4T: Lactic Acidosis International Study Group, AIDS 2007, 21:2455-2464;
ABC: Saag et al: Clin Inf Dis 2008, 46: 1111-1118 EFV: Burger et al: Br J Clin Pharmacol 2006, 61:148-154.
Dickinson et al, Clin Pharmacokinet July 2016

Risks of adverse events can differ by sex and race

Drug	Adverse Event	Higher risk for:
Nevirapine	Hepatotoxicity	Women
Stavudine	Lactic acidosis	Women
Abacavir	Hypersensitivity	White people
Efavirenz	CNS AEs	Black people / women
DTG/TAF	**Clinical obesity**	**Black people / women**

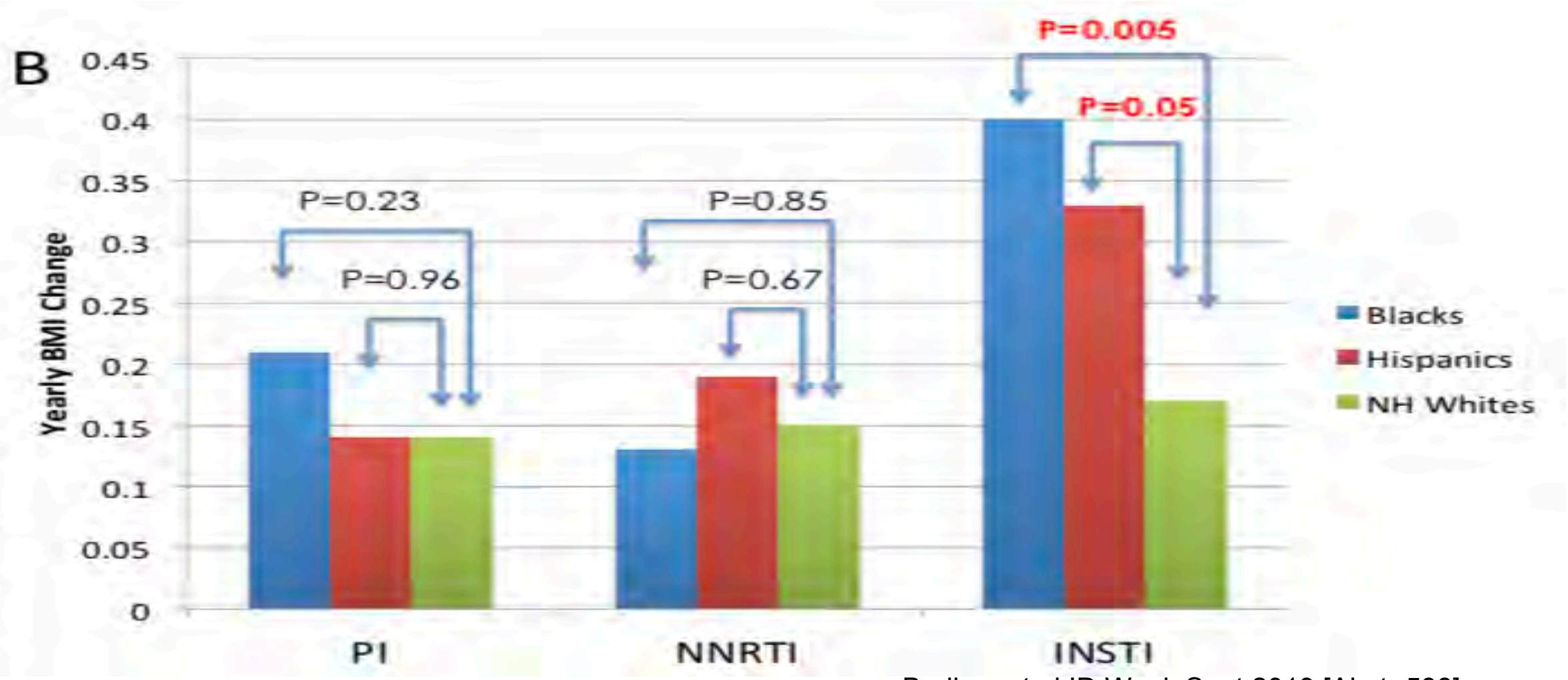
NVP: Marinho et al. J Antimicrob Chemother 2014, 69: 476-482;
d4T: Lactic Acidosis International Study Group, AIDS 2007, 21:2455-2464;
ABC: Saag et al: Clin Inf Dis 2008, 46: 1111-1118 EFV: Burger et al: Br J Clin Pharmacol 2006, 61:148-154.
Dickinson et al, Clin Pharmacokinet July 2016

Weight gain on INSTI (US cohort) – women gain 2x more than men



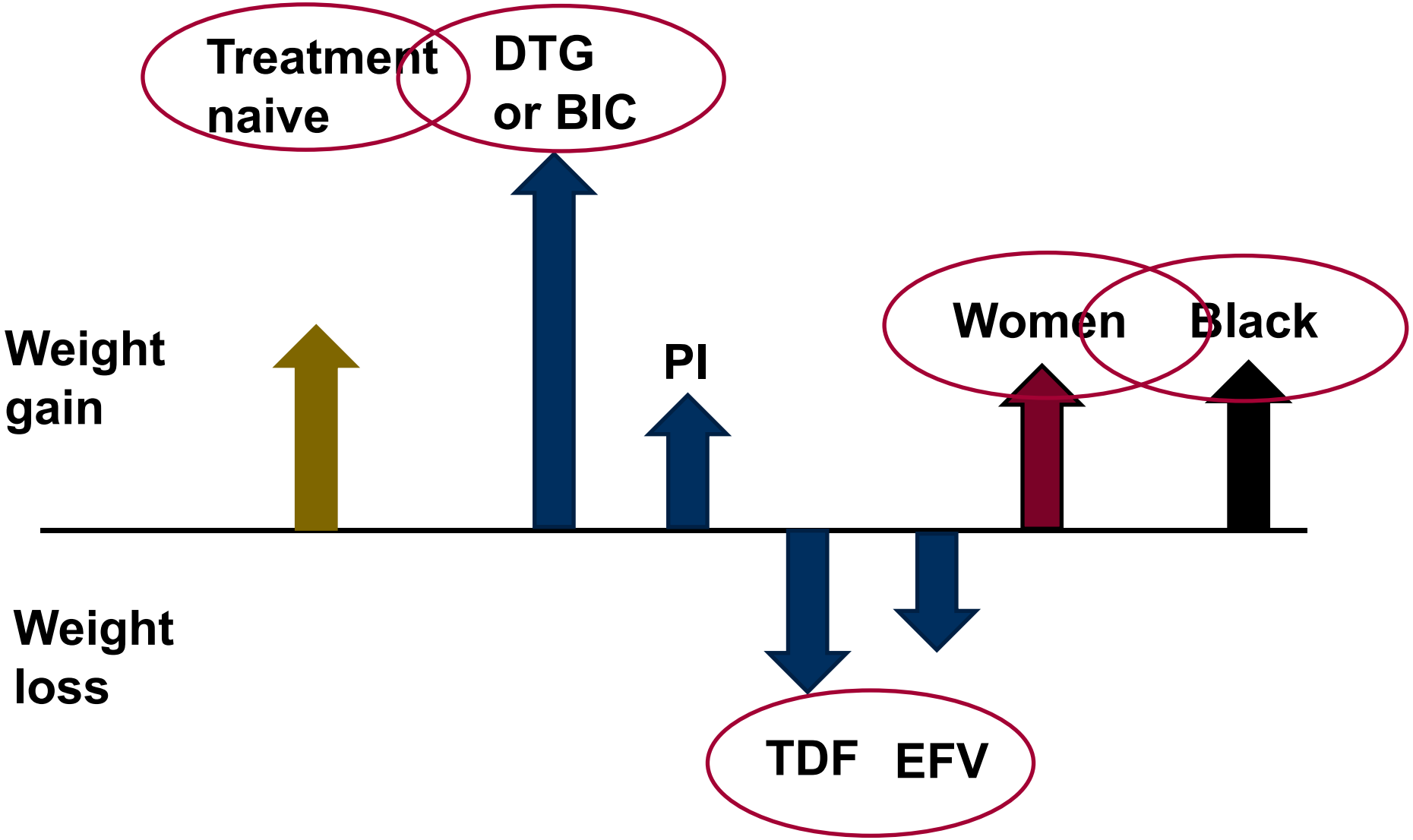
Bedimo et al ID Week Sept 2019 [Abstr 538]

Weight gain on INSTI (US cohort) – black people gain 2x more than whites



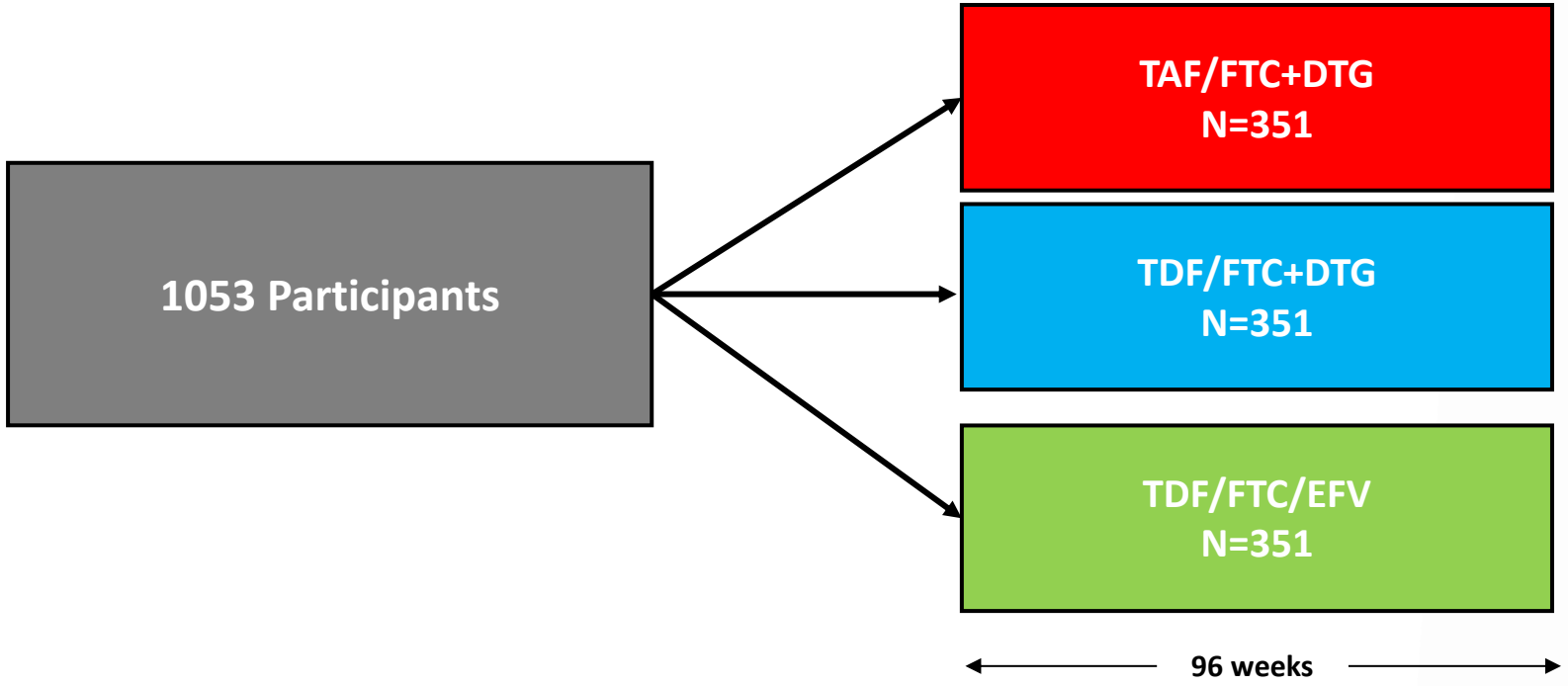
Bedimo et al ID Week Sept 2019 [Abstr 538]

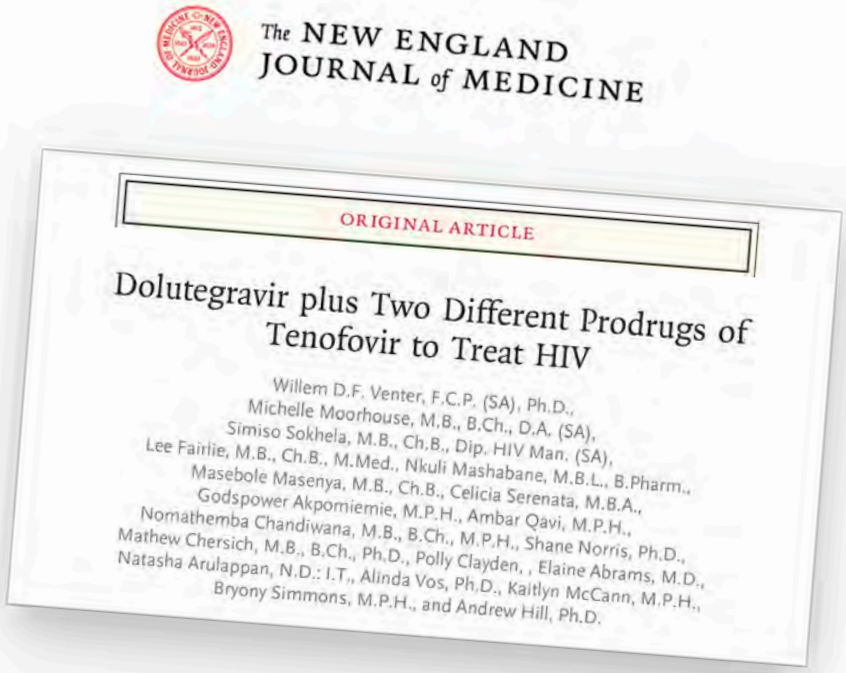
ADVANCE trial – risk factors for weight gain / loss



ADVANCE: Study design

Inclusion criteria: treatment-naïve, HIV-1 RNA level ≥ 500 copies/mL, no TB or pregnancy, no baseline genotyping




The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

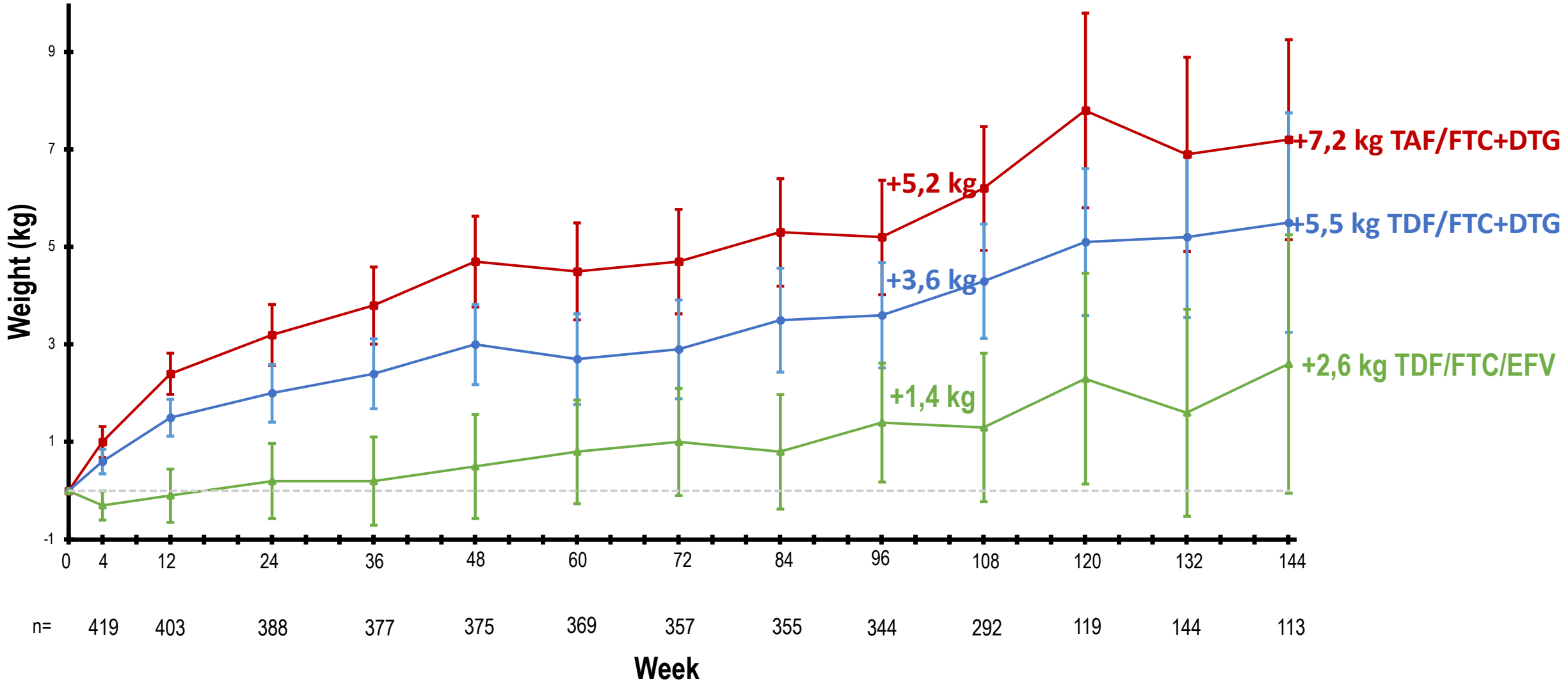
ORIGINAL ARTICLE

Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV

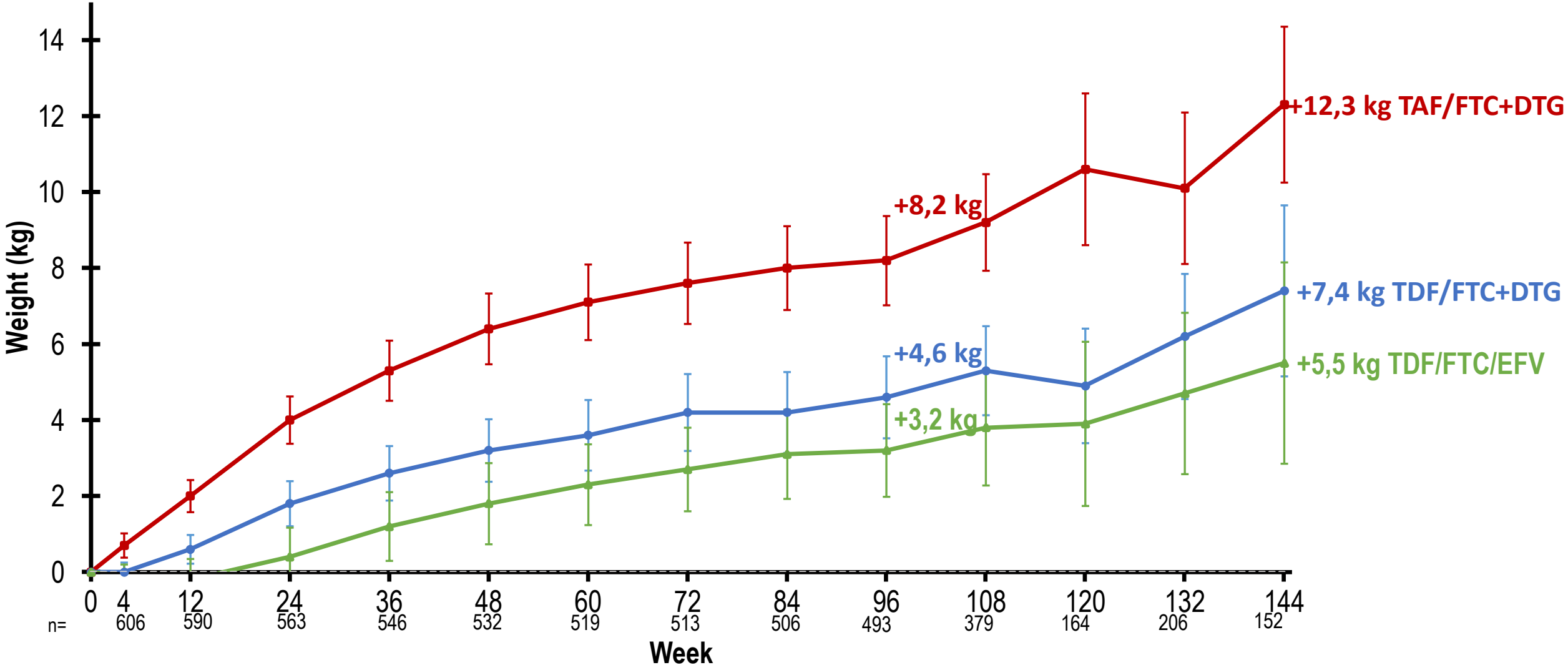
Willem D.F. Venter, F.C.P. (SA), Ph.D., Michelle Moorhouse, M.B., B.Ch., D.A. (SA), Simiso Sokhela, M.B., Ch.B., Dip. HIV Man. (SA), Lee Fairlie, M.B., Ch.B., M.Med., Nkuli Mashabane, M.B.L., B.Pharm., Masebole Masenya, M.B., Ch.B., Celicia Serenata, M.B.A., Godspower Akpomiemie, M.P.H., Ambar Qavi, M.P.H., Nomathemba Chandiwana, M.B., B.Ch., M.P.H., Shane Norris, Ph.D., Mathew Chersich, M.B., B.Ch., Ph.D., Polly Clayden, , Elaine Abrams, M.D., Natasha Arulappan, N.D.: I.T., Alinda Vos, Ph.D., Kaitlyn McCann, M.P.H., Bryony Simmons, M.P.H., and Andrew Hill, Ph.D.

Open-label, 96-week study in Johannesburg, South Africa
Study visits at Baseline, Week 4, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, and 96

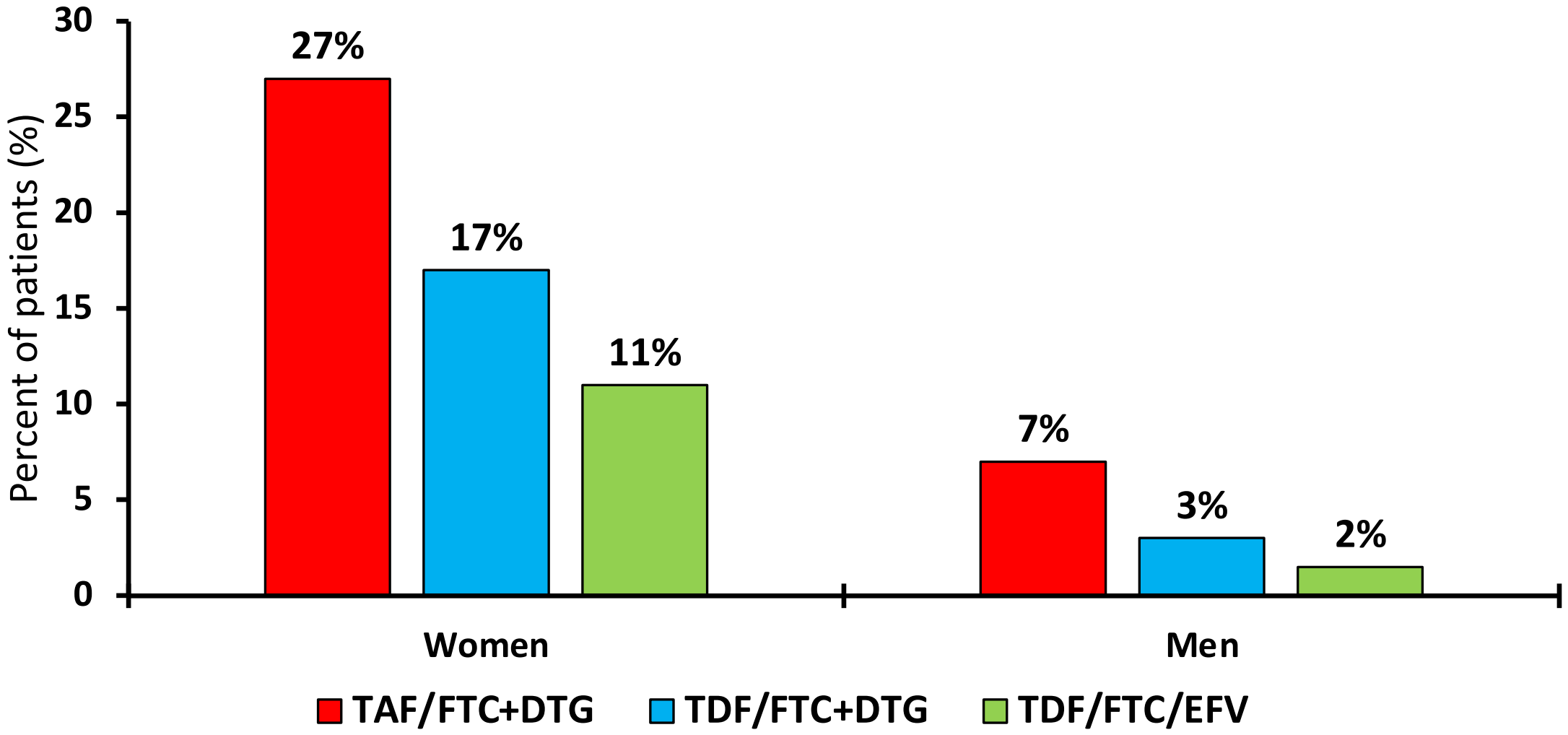
Mean change in weight (kg) to Week 96: men



Mean change in weight (kg) to Week 96: women

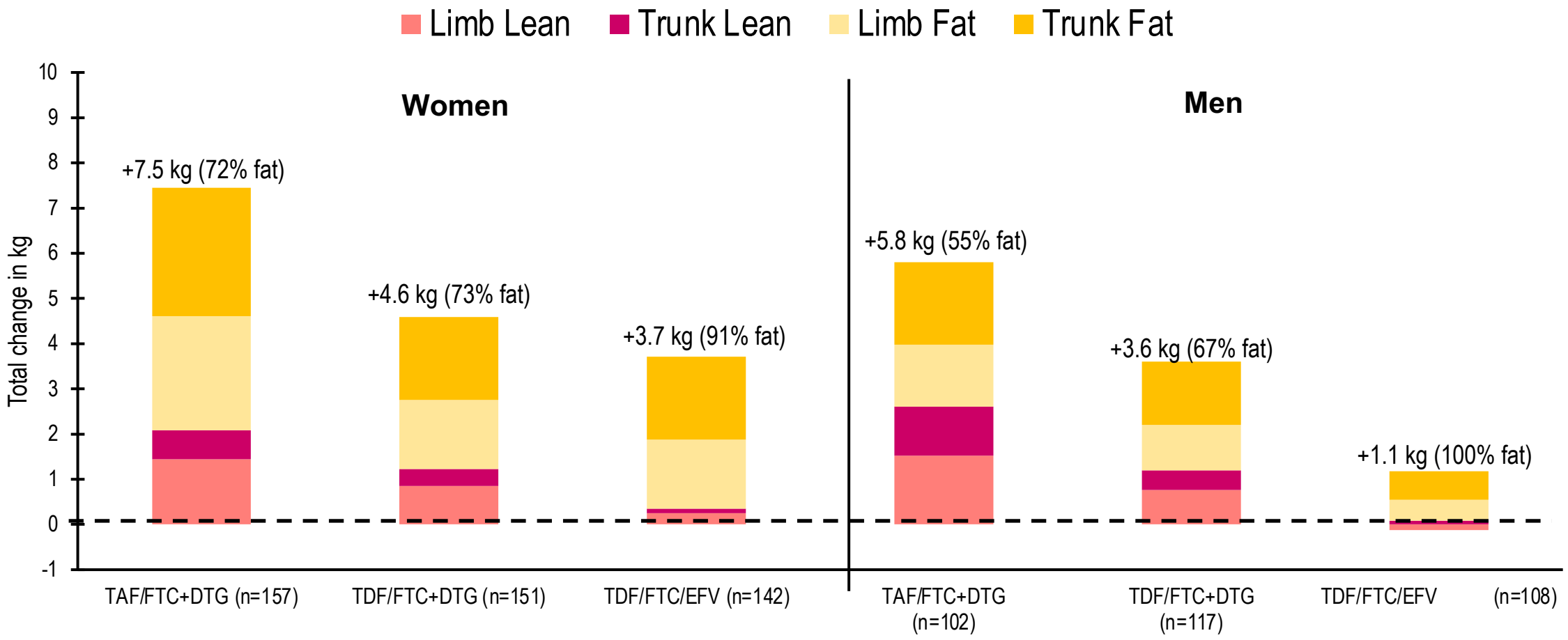


Treatment-emergent obesity at week 96

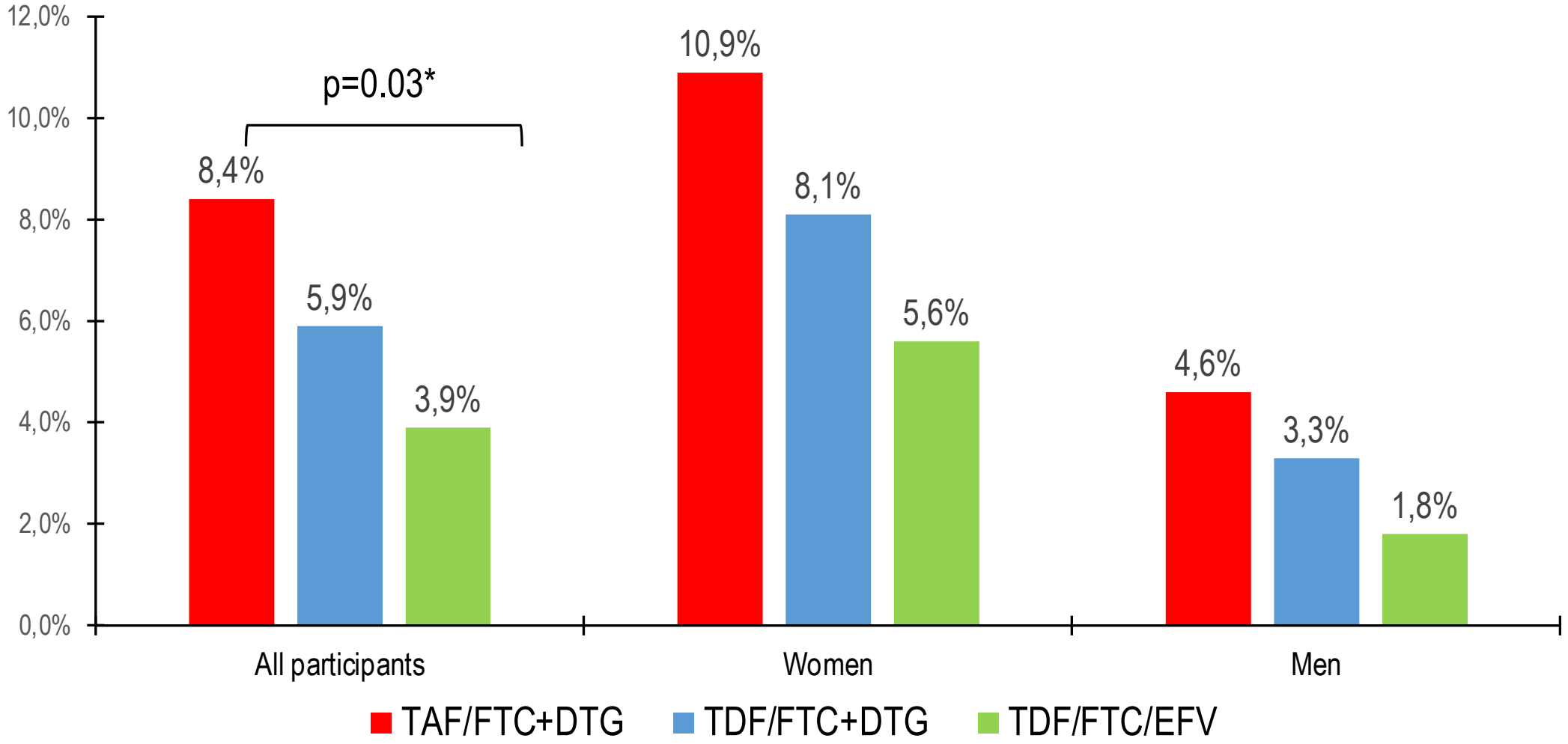


Changes in body composition to week 96

- Mass increases were largely fat over lean gain and were distributed between trunk and limbs in all arms
- Gain in fat mass was significantly higher in females compared to males (p<0.001)



Treatment emergent metabolic syndrome: Week 96



* no other statistically significant differences between arms

Predicting the risk of adverse pregnancy outcomes due to DTG-associated weight gain

Sumbul Asif[1], Evangelina Baxevanidi[1], Andrew Hill[2], Nomathemba Chandiwana[3], Lee Fairlie[4], Masebole Masenya[4], WD Francois Venter[3], Simiso Sokhela[3], Celicia Serenata[3]

1. Imperial College London, Faculty of Medicine, London, United Kingdom, 2. Liverpool University, Department of Translational Medicine, Liverpool, United Kingdom, 3. Ezintsha, Wits RHI, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa, 4. Wits RHI, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

Systematic review: risks of adverse maternal outcomes for obese versus normal weight pregnant women

Maternal outcome	Relative Risk	95% CI	P-value
Preterm delivery	1.33	[1.19,1.48]	p<0.0001
Gestational hypertension	3.68	[2.97,4.55]	p<0.00001
Gestational diabetes	4.31	[3.18,5.85]	p<0.00001
Pre-eclampsia	4.06	[3.09,5.33]	p<0.00001
Post-partum haemorrhage	1.23	[1.01,1.50]	p=0.04
Caesarean section	1.64	[1.55,1.73]	p<0.00001

CROI
Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Predicted 10-year risks of diabetes and cardiovascular disease in the ADVANCE trial

Andrew Hill[1], Kaitlyn McCann[2], Ambar Qavi[2], Bryony Simmons[2] ,Victoria Pilkington[2], Michelle Moorhouse[3], Godspower Akopmiemie[3], , Simiso Sokhela[3], Celicia Serenata[3], Alinda Vos[4], Francois Venter[3]

[1] Liverpool University, Pharmacology, Liverpool, United Kingdom, [2] Imperial College London, Faculty of Medicine, London, United Kingdom
[3] Ezintsha, Wits Reproductive Health and HIV Institute, Johannesburg, South Africa; [4] University Medical Center Utrecht, Epidemiology, Utrecht, Netherlands

Conclusions

In the ADVANCE Trial, TAF/FTC+DTG was associated with a significantly higher risk of:

- **Clinical obesity**
- **Metabolic syndrome**
- **Rises in VAT and SAT**
- **Predicted risk of diabetes**

The predicted risk of MI from these changes is not significant. However, there is a predicted increase in the risk of diabetes – 4 cases per 1000 people treated with TAF/FTC+DTG versus TDF/FTC+DTG. Additional risks for TDF/FTC/EFV as well.

These analyses should be repeated for other studies evaluating TAF/FTC and integrase inhibitors in other patient populations and lines of treatment.

Risks and benefits of TAF versus TDF

TAF/XTC/DTG or TAF/FTC/BIC
Higher risks of clinical obesity

Effects on:
Myocardial infarction?
Diabetes?
Cancer?
Adverse birth outcomes?
Alzheimer's disease?

TDF/XTC/DTG
BMD / renal markers

Effects on:
Bone fractures?
Renal failure?

“Boosted” versus “Unboosted” TDF

“Boosted” TDF

TDF/FTC/DRV/c

TDF/FTC/ELV/c

TDF/FTC/ATV/r

“Unboosted” TDF

TDF/FTC/EFV

TDF/FTC/DTG

TDF/3TC/DOR

oster Number
P004
International Congress on
rug Therapy in HIV Infection
ovember 9-13, 2008
lasgow, UK

The Safety and Efficacy of Tenofovir DF (TDF) in Combination with Lamivudine (3TC) and Efavirenz (EFV) in Antiretroviral-naïve Patients Through Seven Years

JVR Madruga[1], I Cassetti,[2] A Etzel,[3] J Suleiman,[4] Y Zhou,[5]
AK Cheng,[5] and J Enejosa[5] for the 903E Study Team

[1]Centro de Referencia e Treinamento DST/AIDS, Sao Paulo, Brazil; [2]Fundacion Centro Estudios Infectologicos, Buenos Aires, Argentina; [3]Hospital Guilherme Álvaro, Santos, Brazil; [4]Brasilmed Assistência Médica e Pesquisas, São Paulo, Brazil; [5]Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, USA

GILEAD

Gilead Sciences, Inc.
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404
Tel: (650)574-3000
Fax: (650)578-9264

TDF/3TC/EFV

Figure 6. Mean % Change from Baseline in Spine and Hip BMD Through 7 Years

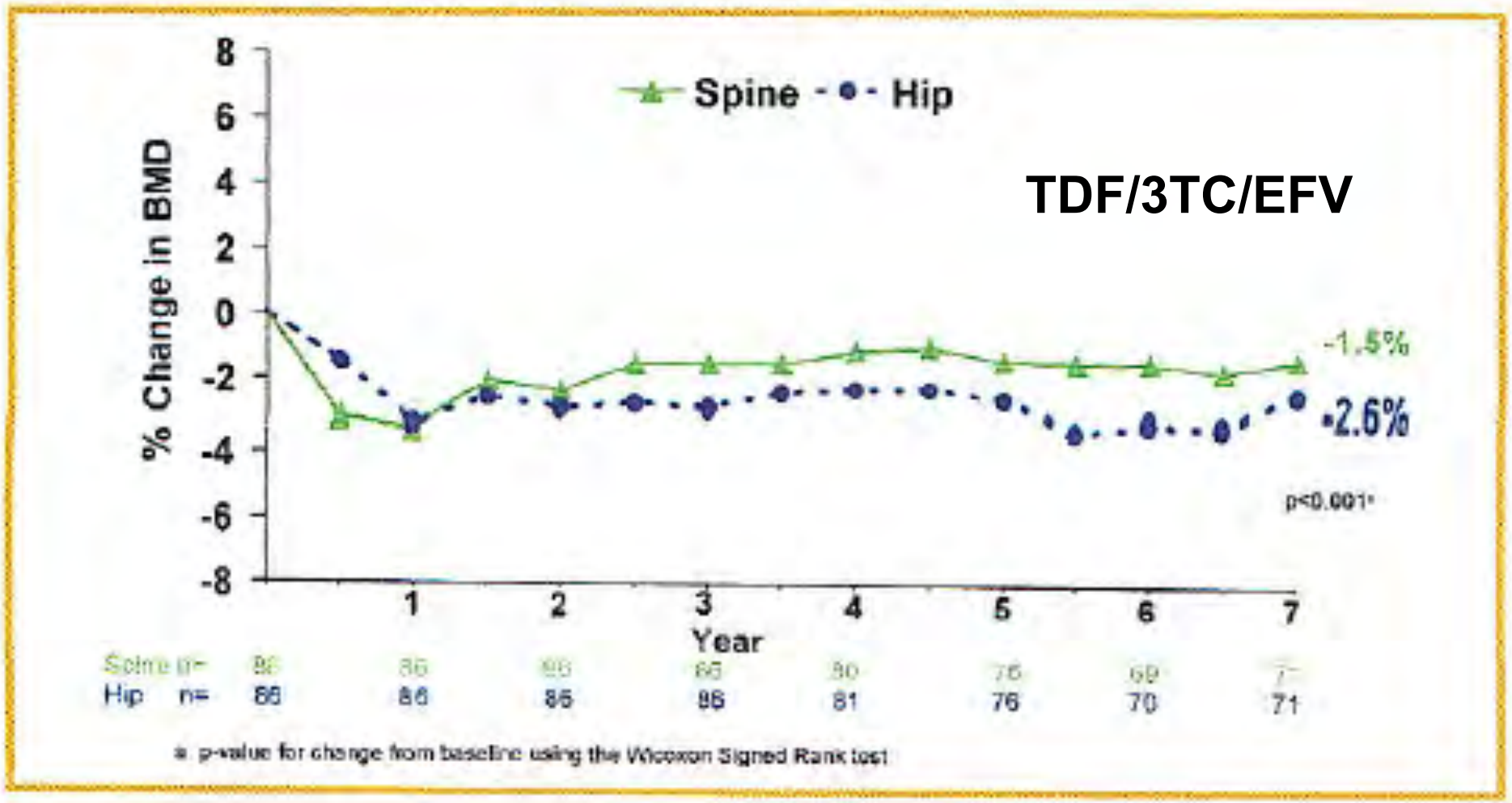
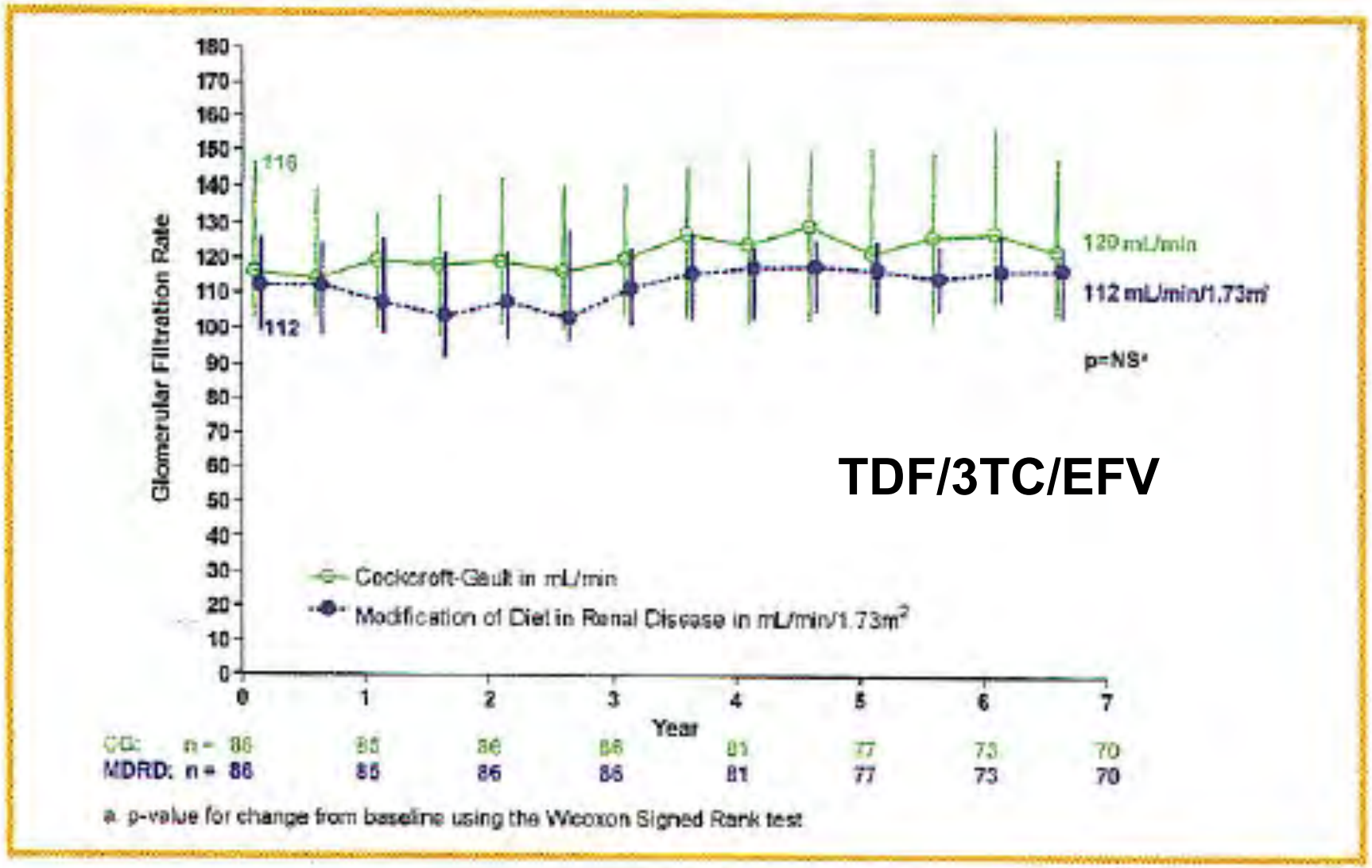


Figure 5. Median Glomerular Filtration Rate (IQR) by Cockcroft-Gault (mL/min) and MDRD (mL/min/1.73m²) through 7 Years



Through 7 years of therapy in antiretroviral naïve patients, TDF+3TC+EFV demonstrated the following:

- Sustained, durable antiretroviral efficacy
- Continued CD4 cell count increases
- No discontinuations due to renal adverse events
- No evidence of clinically relevant bone effects
- Significant increases in limb fat from Years 2 through 7

Fractures which occurred during the ADVANCE study

Seven fractures were recorded throughout the study:

TAF/FTC+DTG: 3 fractures

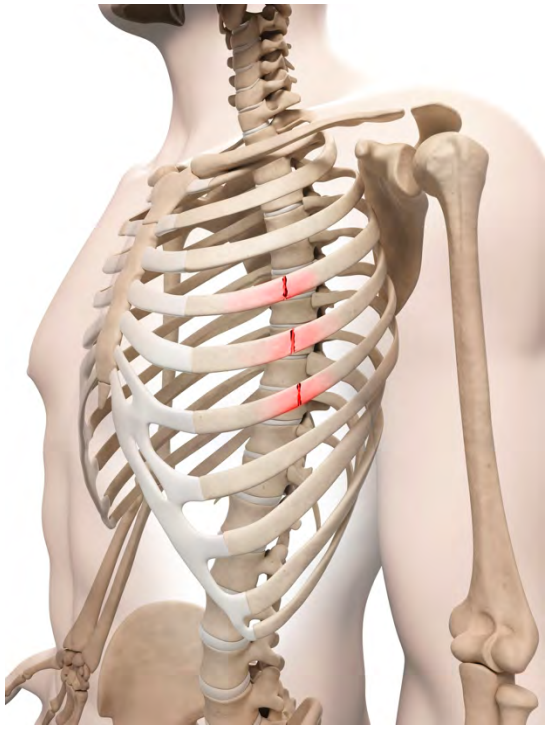
- Fractured thumb changing bed sheets
- Twisted ankle after a fall
- Work-related injury

TDF/FTC+DTG: 2 fractures

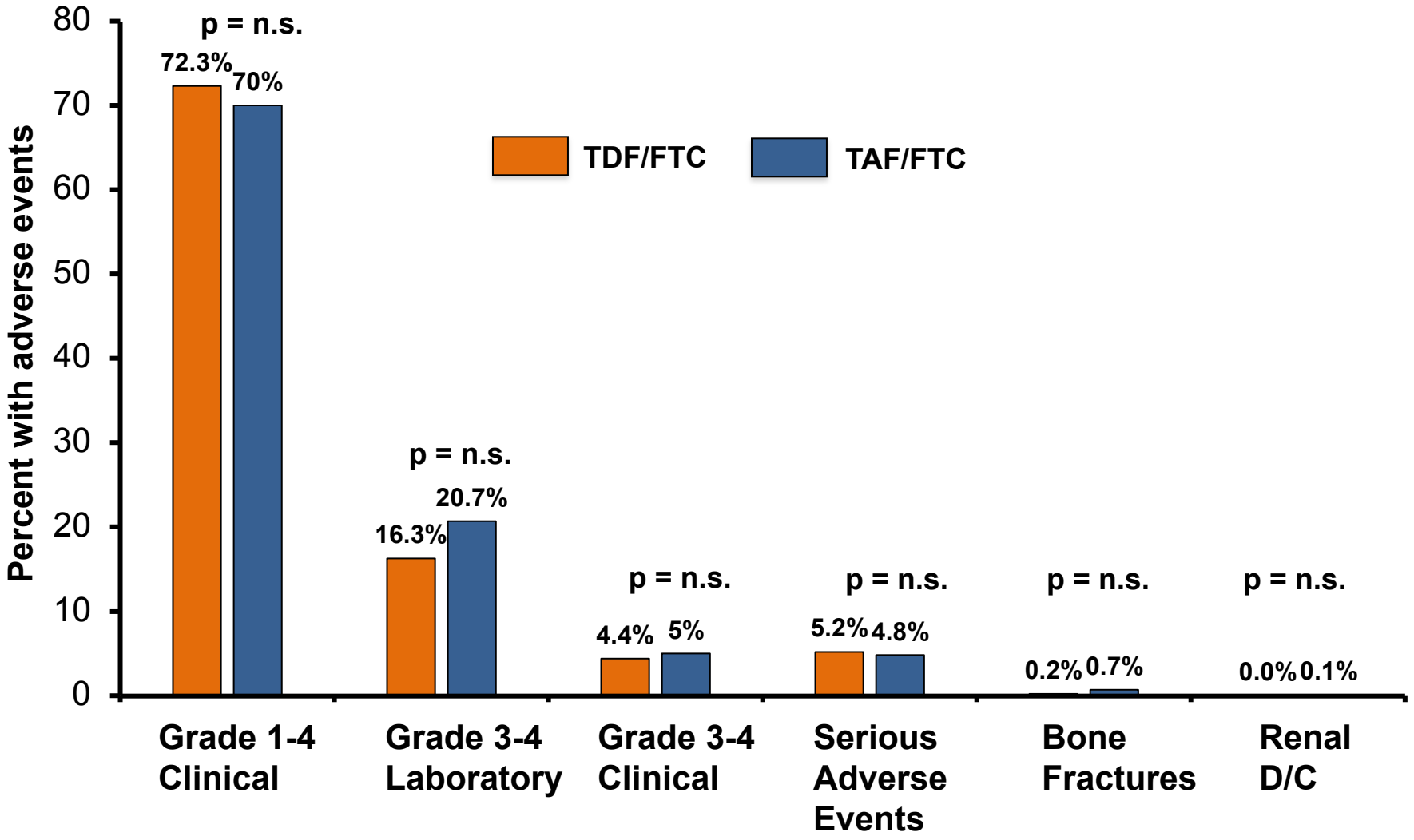
- Rib fracture following a fall
- Polytrauma secondary to a motor vehicle accident

TDF/FTC/EFV: 2 fractures

- Taser assault resulting in fracture
- Fell off a wall trying to escape from muggers



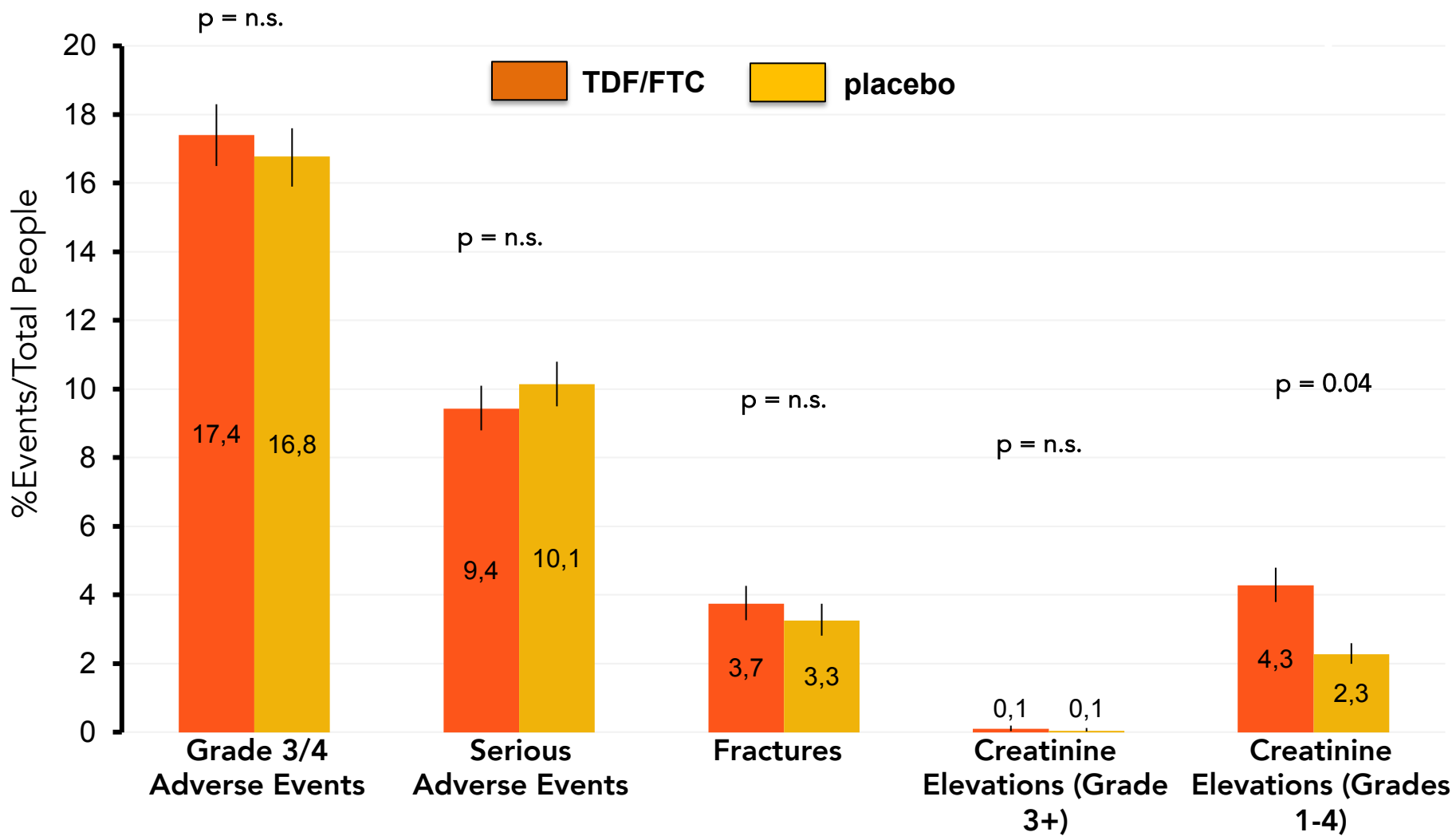
Safety of unboosted TDF/FTC vs TAF/FTC
Meta-analysis of 5 treatment trials, n=3181



Hill et al, J Virus Erad 2018, 4:72-78

PrEP: Safety of TDF/FTC vs placebo

Meta-analysis of 13 PrEP trials, 22,730 person-years of follow up



Pilkington et al. J Vir. Erad 2018

Risks and benefits of TAF versus TDF

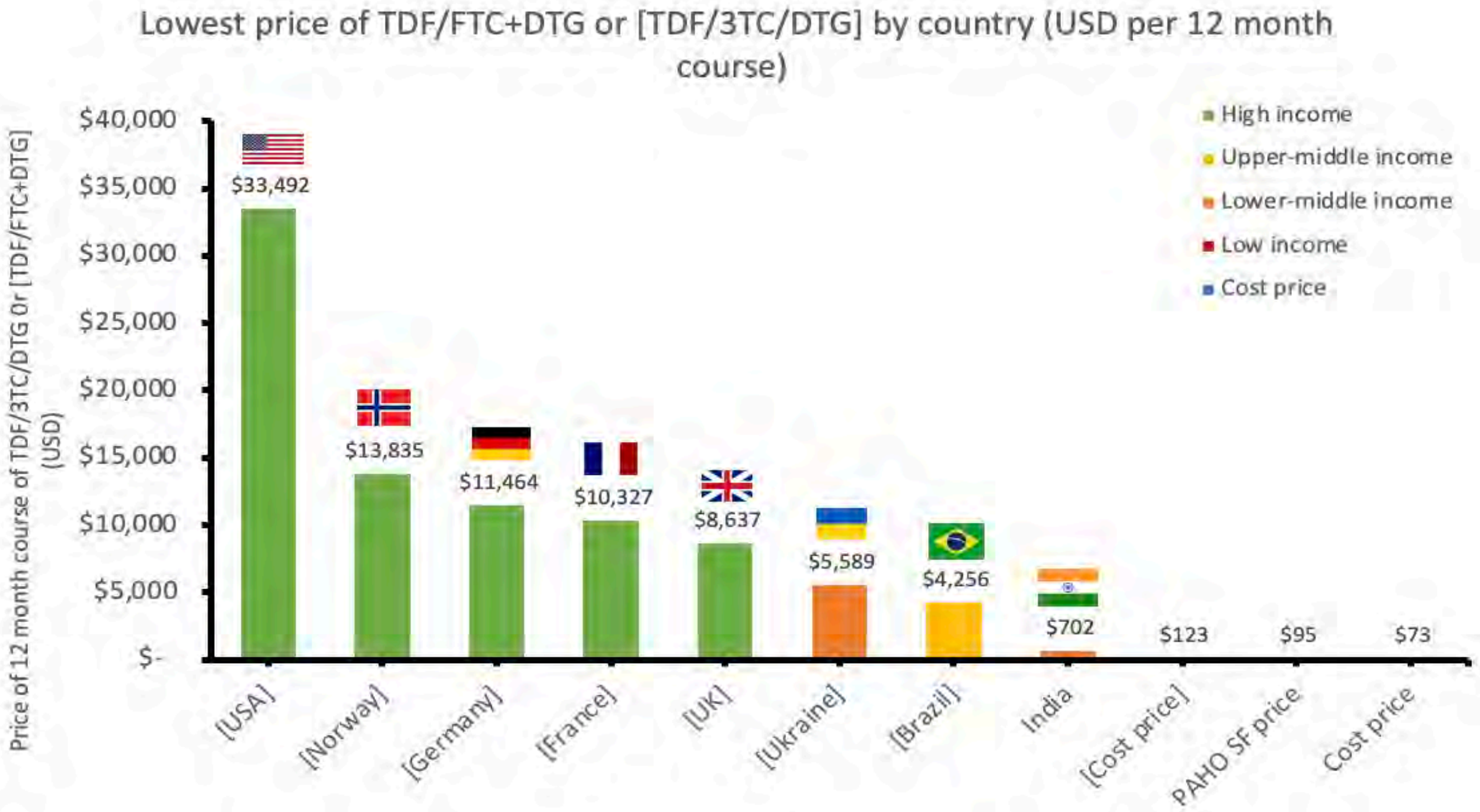
TAF/XTC/DTG or TAF/FTC/BIC
Higher risks of clinical obesity

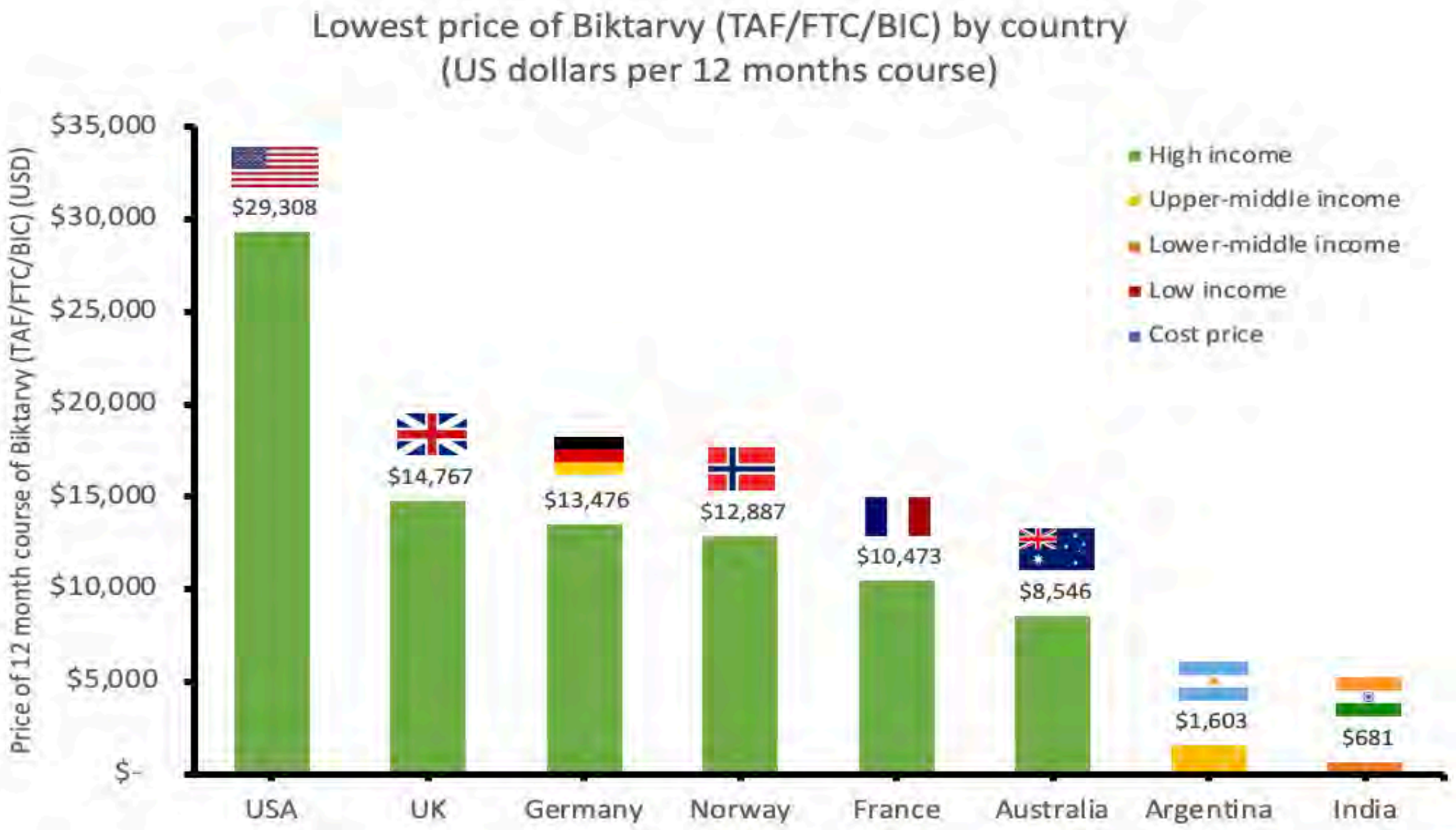
Effects on:
Myocardial infarction?
Diabetes?
Cancer?
Adverse birth outcomes?
Alzheimer's disease?

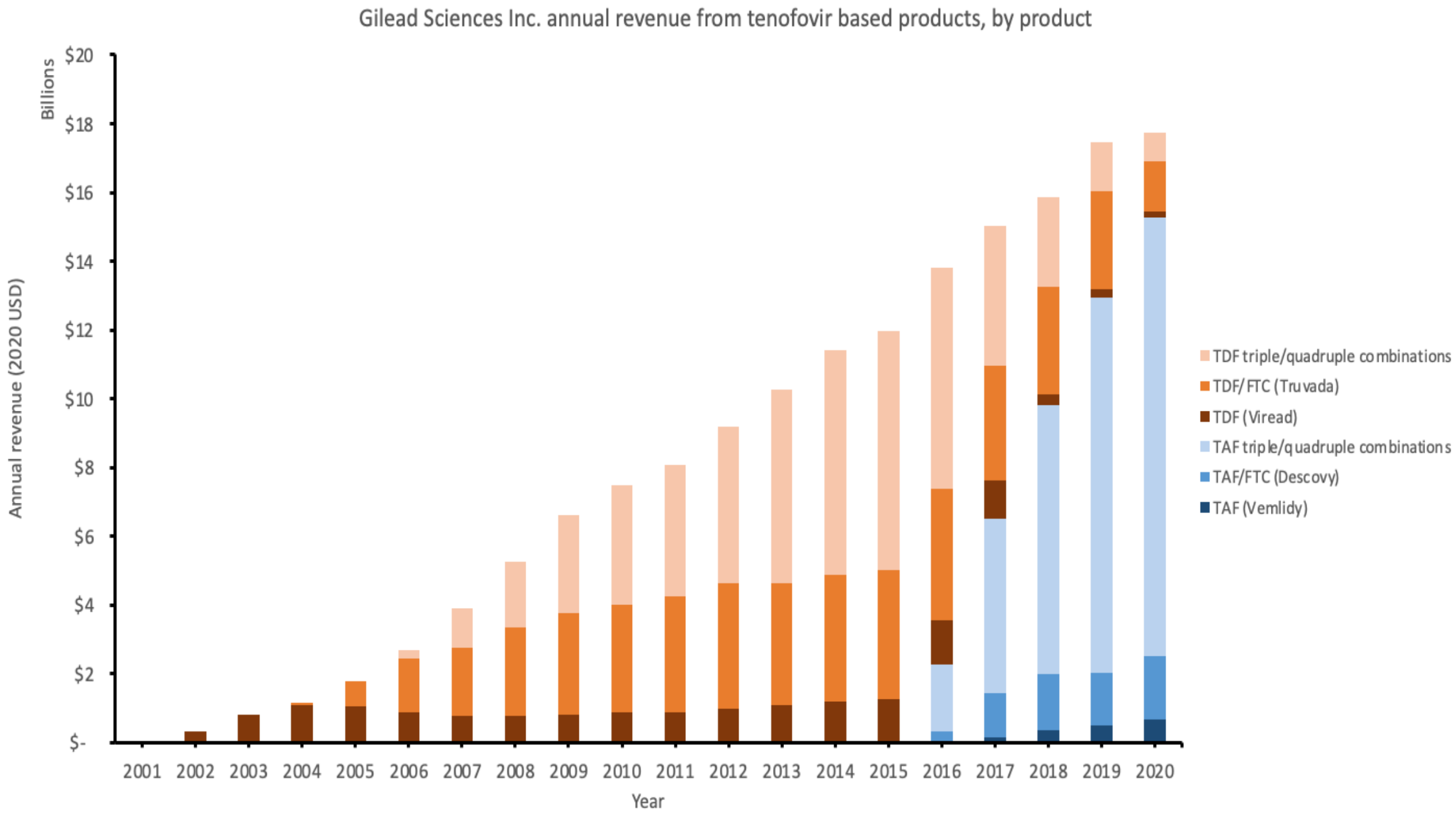
TDF/XTC/DTG
BMD / renal markers

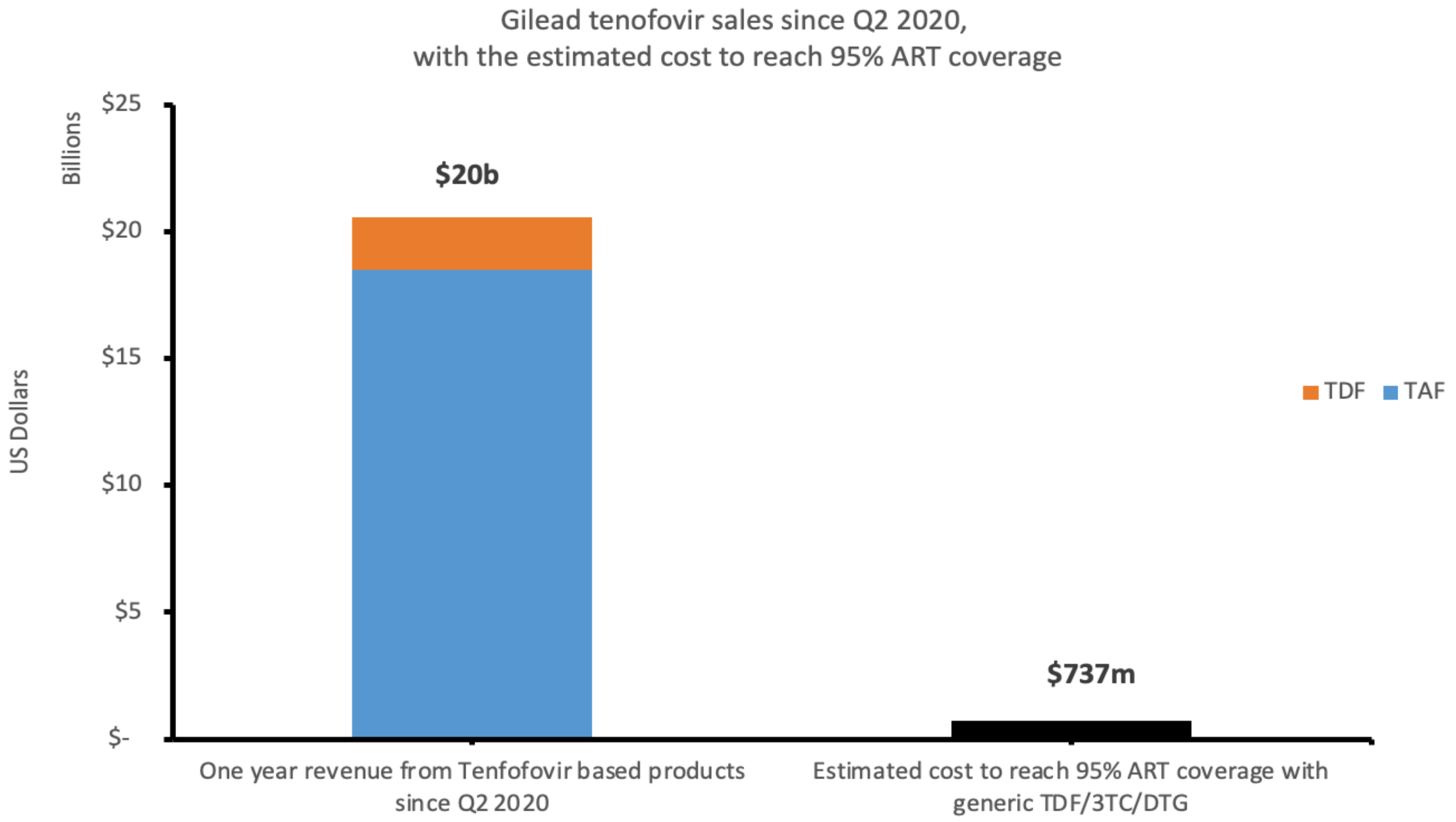
Effects on:
Bone fractures?
Renal failure?

Drug	Defined Daily Dose	Weighted mean cost/kg of API (USD)	Estimated production cost - 1 year course (USD)	List price range - 1 year course (USD)
TAF	25mg x 1 per day	$5173	$65	$203 (India) - $11,423 (USA)
TDF	245mg x 1/day	$171	$27	$10 (Kenya) - $9,042 (USA)
DTG	50mg x 1/day	$727	$25	$402 (India) - $20,203 (USA)
FTC	200mg x 1/day	$349	$39	N/A
3TC	300mg x 1/day	$223	$38	N/A
TAF/FTC	(25mg + 200mg) x 1/ day	N/A	$95	$426 (India) - $16,806 (USA)
TDF/FTC	(245mg + 200mg) x 1/day	N/A	$58	$21 (Kenya) - $13,289 (USA)
TAF/FTC/BIC	(25mg + 200mg + 50mg) x 1/day	N/A	N/A	$681 (India) - $29,308 (USA)
TDF/3TC/DTG *or* [TDF/FTC + DTG]	(245mg + 300mg + 50mg) x 1/day	N/A	$73	$95 (PAHO SF) - [$33,492] (USA)

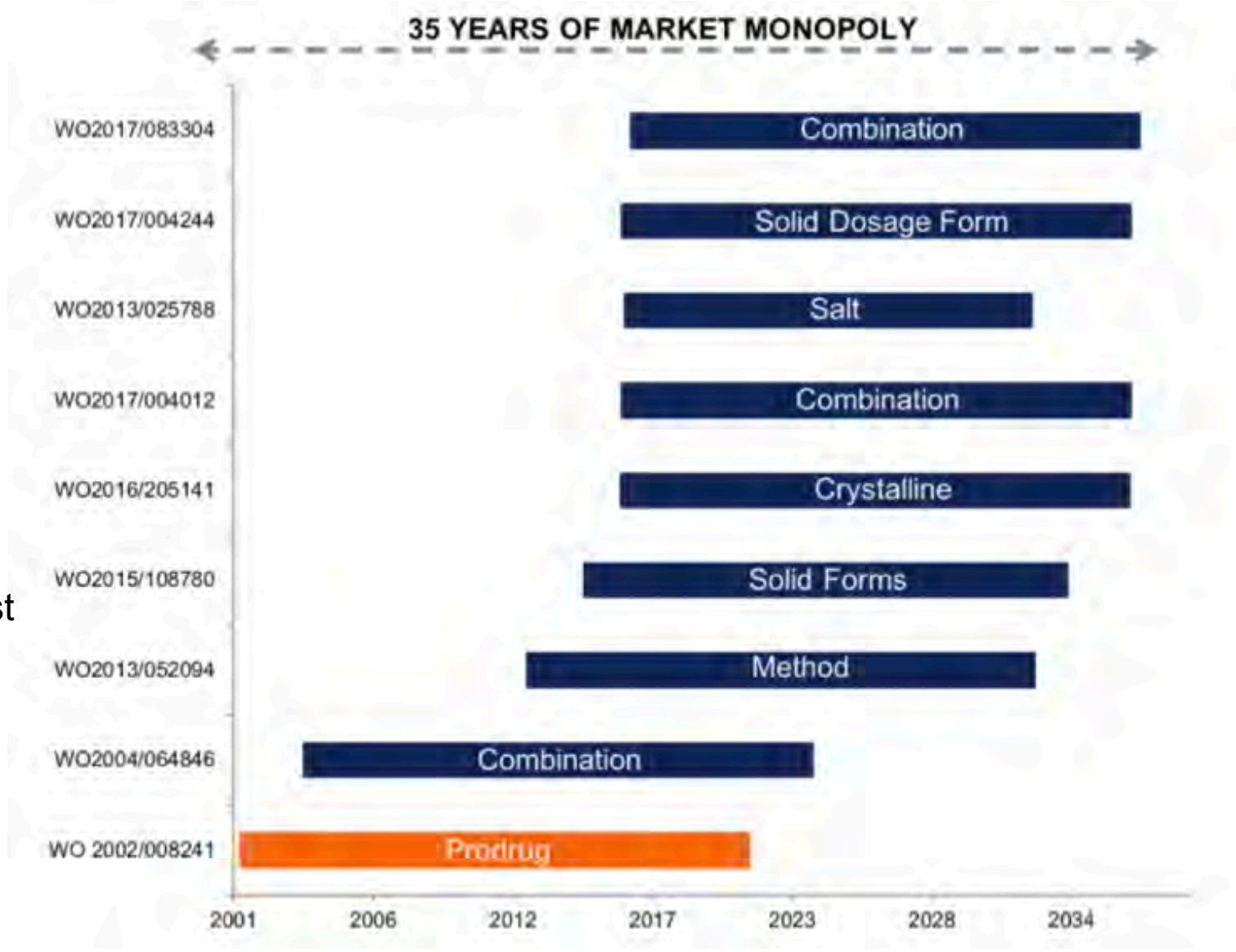

Lowest price of TDF/FTC+DTG or [TDF/3TC/DTG] by country (USD per 12 month course)
Price of 12 month course of TDF/3TC/DTG 0r [TDF/FTC+DTG] (USD)
$40,000
$35,000
$30,000
$25,000
$20,000
$15,000
$10,000
$5,000
$-
High income
Upper-middle income
Lower-middle income
Low income
Cost price
$33,492
$13,835
$11,464
$10,327
$8,637
$5,589
$4,256
$702
$123
$95
$73
[USA]
[Norway]
[Germany]
[France]
[UK]
[Ukraine]
[Brazil]
India
[Cost price]
PAHO SF price
Cost price


Lowest price of Biktarvy (TAF/FTC/BIC) by country
(US dollars per 12 months course)
Price of 12 month course of Biktarvy (TAF/FTC/BIC) (USD)
$35,000
$30,000
$25,000
$20,000
$15,000
$10,000
$5,000
$-
$29,308
$14,767
$13,476
$12,887
$10,473
$8,546
$1,603
$681
USA
UK
Germany
Norway
France
Australia
Argentina
India
High income
Upper-middle income
Lower-middle income
Low income
Cost price


Gilead Sciences Inc. annual revenue from tenofovir based products, by product
Annual revenue (2020 USD)
Billions
$20
$18
$16
$14
$12
$10
$8
$6
$4
$2
$-
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
Year
TDF triple/quadruple combinations
TDF/FTC (Truvada)
TDF (Viread)
TAF triple/quadruple combinations
TAF/FTC (Descovy)
TAF (Vemlidy)


Gilead tenofovir sales since Q2 2020,
with the estimated cost to reach 95% ART coverage
US Dollars
Billions
$25
$20
$15
$10
$5
$-
$20b
$737m
TDF
TAF
One year revenue from Tenfofovir based products since Q2 2020
Estimated cost to reach 95% ART coverage with generic TDF/3TC/DTG

- 9 patents total for TAF held by Gilead
- Monopoly until 2036
- API of TAF 30x higher than TDF
- Extra steps in production of TAF drive up cost



https://www.fiercepharma.com/pharma/planes-hearses-and-caravans-dot-gilead-greed-kills-protests-from-aids-foundation
https://www.i-mak.org/wp-content/uploads/2018/12/Roadmap-SE-Report-on-TAF-2018-05-07F.pdf

Achieving 95-95-95 as fast as possible is of paramount importance

TDF costs less than half the cost of production of TAF

The cost of production of generic ART to reach the 95% target costs less than 2 weeks of tenofovir revenue

Predicted benefits of 250,000 lives per year will be reached sooner using TDF/3TC/DTG instead of TAF/FTC/BIC or similar combinations

Ингибиторы Интегразы
Глазами сообщества

Приложение 11

Обзор ценовых, патентных и лицензионных аспектов доступа к ингибиторам интегразы в странах ВЕЦА

С. Головин

Обзор ценовых, патентных и лицензионных аспектов доступа к ингибиторам интегразы в странах ВЕЦА

ITPCru

International Treatment Preparedness Coalition

Eastern Europe and Central Asia

25 мая 2021

Сергей Головин

Дисклеймер

- Конфликт интересов отсутствует
- Информация ни при каких обстоятельствах не является альтернативой консультации врача-специалиста
- Данные взяты из публичных источников

Ингибиторы интегразы

- Долутегравир
- Биктегравир
- Элвитегравир
- Ралтегравир
- Каботегравир (пролонгированная форма)

КАК В ЕВРОПЕ?

Стандарты лечения ЕС и ЕАЭС

- ЕС – ИИ в предпочтительной первой линии (долутегравир, биктегравир, ралтегравир)
- ЕАЭС – долутегравир заявлен в большинстве стран, по факту эфавиренз превалирует, как минимум в странах вне базовой лицензии Патентного пула

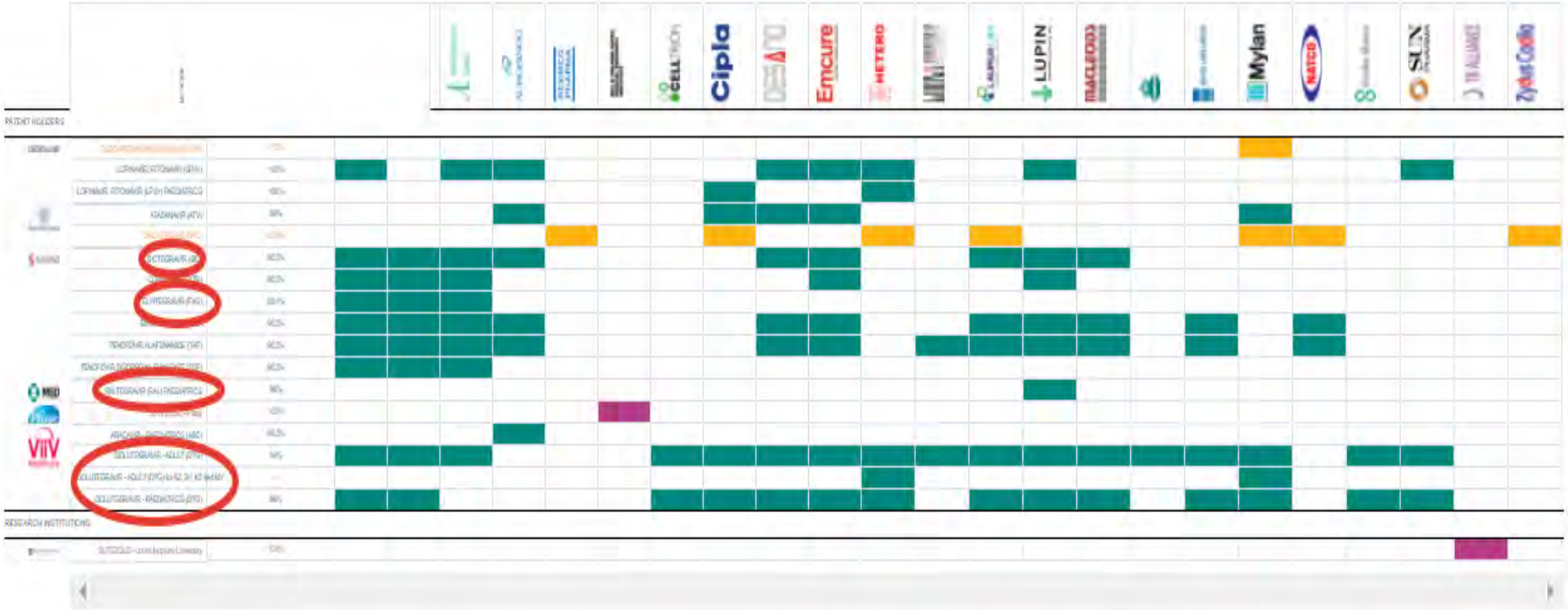
Различия

- Масштабы эпидемии
- Экономическая ситуация
- Особенности системы здравоохранения

Лицензионный статус ИИ, ЕАЭС

	DTG взр	DTG пед	BIC	EGV	RAL взр*	RAL * пед	CAB
Am	Базовая лицензия ПП	Лицензия ПП	Базовая лицензия ПП	Базовая лицензия ПП	Лицензия ПП отсутствует	Лицензия ПП	Лицензия ПП отсутствует
By	Отдельная лицензия ПП	Лицензия ПП	Базовая лицензия ПП	Лицензия ПП отсутствует	Лицензия ПП отсутствует	Лицензия ПП отсутствует	Лицензия ПП отсутствует
Kz	Отдельная лицензия ПП	Лицензия ПП	Базовая лицензия ПП	Базовая лицензия ПП	Лицензия ПП отсутствует	Лицензия ПП отсутствует	Лицензия ПП отсутствует
Kg	Базовая лицензия ПП	Лицензия ПП	Базовая лицензия ПП	Базовая лицензия ПП	Лицензия ПП отсутствует	Лицензия ПП	Лицензия ПП отсутствует
Ru	Лицензия ПП отсутствует	Лицензия ПП отсутствует	Лицензия ПП отсутствует	Лицензия ПП отсутствует	Лицензия ПП отсутствует	Лицензия ПП отсутствует	Лицензия ПП отсутствует

Лицензионный статус ПП



https://medicinespatentpool.org/progress-achievements/licences#HIV

Фокус презентации

- **Ралтегравир**
- **Биктегравир**
- **Долутегравир**

Не в фокусе

- Элвитегравир (не в предпочтительных схемах EACS, наличие бустера); в РФ внесен в ЖНВЛП, от 6 лет, цена 14 300 р без НДС за упаковку
- Каботегравир (отсутствие лицензионной политики на момент подготовки презентации); по данным СМИ, стоимость в США около 48 тысяч долларов США

Важные факторы для доступа

- Патентный статус
- Лицензионный статус
- Ценовая политика оригинатора
- Позиция ВОЗ
- Позиция генериков
- Позиция национального экспертного общества
- …

Ралтегравир – резюме встречи ECAT и MSD, 2019

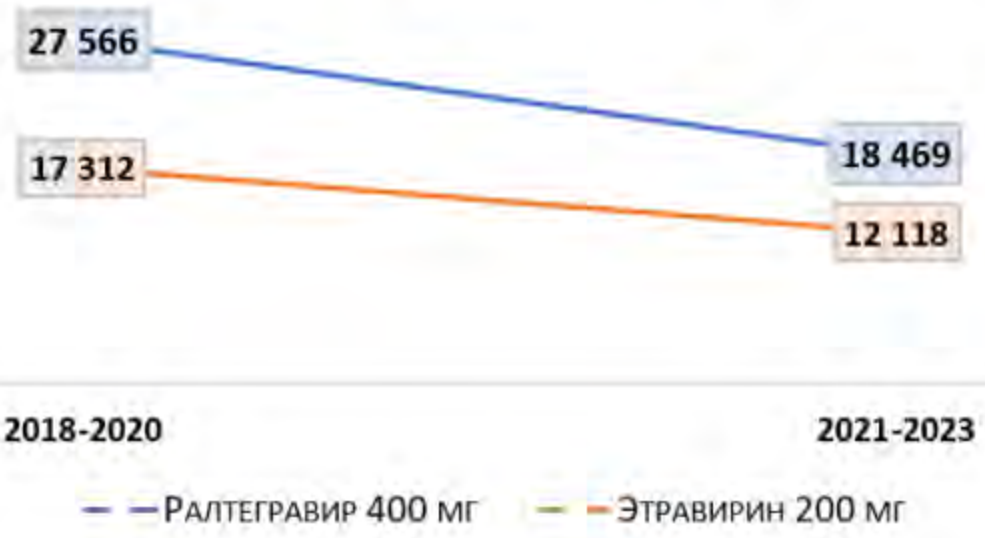
- 4 добровольные лицензии 4 компаниям (страны с низким уровнем дохода – страны Африки к югу от Сахары и Индия)
- Ни одна компания не вывела препарат на рынок (включая педиатрическую форму RAL через патентный пул)
- Затраты, связанные с разработкой препарата, получением преквалификации ВОЗ или предварительного одобрения FDA не оправданы с учетом позиции ВОЗ и спроса на ралтегравир
- Потенциальные лицензиаты (в странах) должны предоставить гарантии, что получат преквалификацию ВОЗ или одобрение FDA

Источник

Ралтегравир – ценовая политика

- Стоимость годового курса в РФ – 335 384 р (4 650 долларов США);
  - 13% бюджета на АРТ;
  - 15 600 курсов (около 3% от общего расчетного количества)
- Закупка в 2021 году в рамках контракта на 3 года – около 220 тыс. р. за годовой курс (18 тыс. 469 рублей за упаковку); 60 274 годовых курса на три года

ЦЕНЫ НА РАЛТЕГРАВИР 400 МГ И ЭТРАВИРИН 200 МГ 2018-2021 В РУБ. ЗА УПАКОВКУ



Ралтегравир – патентный статус

- Патент на основное химическое соединение истекает 21.10.2022 в РФ, 18.09.2024 в Казахстане и 30.06.2024 в Беларуси
- Патент на калиевую соль истекает в 2025 году (РФ, Беларусь, Казахстан)
- Патент на таблетированную форму истекает в 2030 году в РФ
- Принудительная лицензия в Эквадоре в 2021
- В РФ вносились предложения о выдаче ПЛ на ралтегравир, на данный момент не поддержано

Планы по регистрации генериков RAL в РФ

- Ралтегравир («ФармКонцепт»)
- РОЛНАВИР («ПРОМОМЕД РУС»)
- Ралтегра («Фармасинтез»)

Источник

Биктегравир – ценовая политика в РФ

- Предложенная цена в ЖНВЛП - 14 300 р. за упаковку (без НДС 10%)
- В 2021 году препарат закупался по цене 31 459,80 р. за упаковку

Патентный статус

- Несколько патентов (молекула, биктегравир натрия, синтез); патент на основное химическое соединение биктегравира в РФ истекает в 2033 году
- В Индии зарегистрирован генерик BIC/TAF/FTC (текущая цена в Индии по открытым данным – около 4 тыс. рупий за упаковку, т.е. примерно 55 долларов США)

Резюме встреч генериков с ECAT по биктегравиру

- Препарат не рекомендован ВОЗ
- Не входит в предварительную заявку на преквалификацию ВОЗ
- Проблемы с ВИЧ/ТБ
- Нет данных по беременным
- Цикл разработки и регистрации препарата – от 1 года до 2 лет
- В целом, считается более перспективным направление расширения лицензии на долутегравир
- Mylan – на ранней стадии производства; Emcure – в ожидании позиции ВОЗ

Источник

Долутегравир

- **Планируемая цена в РФ в рамках трехлетнего контракта – около 6 тыс. рублей за упаковку, примерно 80 долларов США (83 166 курсов в год, всего около 250 тыс. курсов)**
- **Последняя зафиксированная цена в РФ – около 100USD за упаковку (начало 2020);**
  - Снижение 27% по сравнению с ценой 2019
- **61 596 курсов в 2020;**
  - Увеличение в 2,3 раза по сравнению с 2019 (26 447)
  - Чуть больше 10% от общего количества пациентов в РФ (557 556 на июнь 2020)
  - В Кыргызстане схемы с DTG получают более 35% (данные 2019)
- **Возможно дополнительное снижение цены при увеличении объемов**
- **Последние данные в ЕАЭС – Казахстан, Азербайджан и Беларусь включили в лицензию (планируемые цены на уровне бразильской цены на оригинал, около 40-50 долларов США за упаковку)**
- **Принудительная лицензия на долутегравир рассматривается в Казахстане; запросы на ПЛ подавались в РФ**

Резюме

- Ралтегравир растет в объемах в РФ, в процентном отношении около 3% пациентов, один из самых дорогих препаратов; выход генериков в РФ в ближайшее время возможен, патент может стать проблемой
- Биктегравир только внесен в ЖНВЛП, средне-высокий ценовой сегмент, генерики в странах ВЕЦА не зарегистрированы (при том что лицензия была выдана несколько лет назад); активность генериков в отношении BIC низкая
- Долутегравир в странах вне лицензии получают меньшинство пациентов, перспективы полноценного перехода на долутегравир в предпочтительных схемах первой и второй линии в ближайшие года сомнительны

Общество, 19 мая, 09:00 | 37 665 | Поделиться

Эксперты заявили о 600 тыс. оставшихся без лечения пациентах с ВИЧ

Какие регионы вошли в топ антилидеров из-за задержек с лекарствами

Закупленные в 2020 году лекарства от ВИЧ покрывают потребности только 45,7% зарегистрированных пациентов, отмечают эксперты из ITPCru. По их мнению, для расширения охвата бюджет на терапию должен быть увеличен в 1,5 раза

Направления работы?

- Основной путь для кратчайшего полноценного перехода на ИИ в первой линии в странах ЕАЭС – **выдача принудительной лицензии на долутегравир в РФ, Казахстане и Беларуси** (мнение автора презентации)
- Альтернативно – увеличение бюджета на АРТ минимум в 1,5 – 2 раза

Дискуссия