

АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В РАЗРАБОТКЕ 2017-2018

Последний год стал лидером по количеству новых АРВ-препаратов, одобренных регуляторными органами. Четыре препарата – первая схема в одной таблетке для би-терапии, первый биологический АРВ-препарат, первый препарат «вся схема в одной таблетке» на основе ингибитора протеазы и новый препарат на основе ингибитора интегразы «вся схема в одной таблетке» – были одобрены за последний год в США и Европейском Союзе, а также один препарат получил одобрение в Китае.

Препараты, недавно получившие одобрение:

- Дарунавир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовира алафенамид фумарат (TAF) («Symtuza»): первый комбинированный препарат с фиксированной дозировкой (КФД) на основе ингибитора протеазы (ИП)
- Долутеграви́р/рилпиви́рин («Juluca»): первый КФД для би-терапии
- Биктегравир/эмтрицитабин/тенофовира алафенамид фумарат («Biktarvy»): первый КФД на основе ингибитора интегразы (ИИ) с низкой дозировкой
- Ибализумаб («Trogarzo»): первое моноклональное антитело для лечения ВИЧ у людей с множественной лекарственной устойчивостью
- Альбувиртид («Aikening»): инъекционный ингибитор слияния

ДАРУНАВИР/КОБИЦИСТАТ/ЭМТРИЦИТАБИН/ТАФ (SYM TUZA)

Первый КФД на основе ИП, одобрен в ЕС в сентябре 2017, в США – в июле 2018.

- ✓ КФД «одна таблетка один раз в день», 800/150/200/10 мг.
- ✓ Препарат разработан совместно компаниями Janssen и Gilead, за маркетинг отвечает компания Janssen.
- ✓ Применяется для лечения ВИЧ у взрослых и подростков от 12 лет и старше.
- ✓ Одобрение получено на основе результатов исследования Фазы 3 биоэквивалентности отдельных компонентов.

ДОЛУТЕГРАВИР/РИЛПИВИРИН (JULUCA)

КФД долутеграви́р/рилпиви́рин, 50/25 мг, одобрен в ноябре 2017 в США, в мае 2018 – в ЕС.

- ✓ Препарат отличается наличием только двух активных компонентов, а также тем, что это схема «одна таблетка один раз в день», которая не содержит НИОТ.
- ✓ Препарат разработан совместно компаниями Janssen и ViiV Healthcare, за маркетинг отвечает компания ViiV Healthcare.
- ✓ Применяется для лечения пациентов с ВИЧ, которые находятся на стабильной схеме АРТ более 6 месяцев с неопределяемой вирусной нагрузкой (ВН) и при условии отсутствия резистентности и предыдущих неудач в лечении.
- ✓ Одобрение получено на основе результатов исследований Фазы 3 SWORD-1 и SWORD-2.
- ✓ Имеет межлекарственное взаимодействие с противотуберкулезным препаратом рифабутин. В этом случае необходимо принимать дополнительные 25 мг рилпивирина.

- ✓ Из-за межлекарственного взаимодействия препарат нельзя принимать с целым рядом препаратов (см. инструкцию по применению).

БИКТЕГРАВИР/ЭМТРИЦИТАБИН/ТАФ (BICTARVY)

Препарат биктегравир/эмтрицитабин/ТАФ, 50/200/25 мг одобрен в США в феврале 2018 года.

- ✓ Производится компанией Gilead Sciences.
- ✓ Биктегравир имеет период полувыведения 18 часов, что обеспечивает хороший профиль резистентности, сходный с долутегравиром.
- ✓ Одобрение получено на основе результатов двух исследований Фазы 3, которые продемонстрировали не меньшую эффективность биктегравира по сравнению с долутегравиром. Оба препарата в исследовании принимались в комбинации с двумя НИОТ ([Исследование 1498](#) и [Исследование 1490](#))
- ✓ Рекомендован в качестве полноценной схемы для лечения взрослых и подростков с ВИЧ без опыта приема АРВ-препаратов или в качестве опции для смены схемы лечения пациентам с неопределяемой вирусной нагрузкой на стабильной схеме АРТ не менее 3-х месяцев и при условии отсутствия резистентности к компонентам Bictarvy и предыдущих неудач в лечении.

ИБАЛИЗУМАБ (TROGARZO)

Препарат одобрен в США в марте 2018 года в качестве первого моноклонального антитела для лечения ВИЧ у людей с множественной лекарственной устойчивостью.

- ✓ Разработан TaiMed Biologics. В США и Канаде за маркетинг отвечает компания TheraTechnologies.
- ✓ Является инъекционной формой, которая вводится внутривенно один раз в 14 дней специально подготовленным медицинским персоналом, и применяется в комбинации с другими АРВ-препаратами.
- ✓ Одобрение получено на основе обобщенных результатов клинических исследований, в которых приняли участие 292 пациента.

АЛЬБУВИРТИД (AIKENING)

Препарат получил одобрение в июне 2018 года. Инъекционный препарат с введением 1 раз в неделю.

- ✓ За маркетинг отвечает компания Frontier Biotech, препарат одобрен только в Китае.
- ✓ Эффективен на ранних стадиях жизненного цикла ВИЧ. Он блокирует присоединение ВИЧ к клеткам CD4. Структура и механизм действия препарата сходны с энфувиртидом (Т-20, «Фузеон»), первым ингибитором слияния, который применяется для пациентов, у которых не осталось других вариантов лечения.
- ✓ В июле 2017 года компания заявила о лицензионном соглашении с Рокфеллеровским университетом в США относительно разработки комбинированного препарата, который будет содержать альбувиртид и моноклональные антитела 3BNC117.

Таблица 1. Препараты, недавно получившие одобрение, и их стоимость

Препарат	Класс/Тип	Компания	Дата одобрения	Цена в момент выхода на рынок в США (оптовая цена без учета скидок, годовой курс)
Дарунавир/ кобицистат/ эмтрицитабин/ TAF (Symtuza)	ИП/бустер/ НИОТ/ НТИОТ	Janssen	ЕС – <u>26.09.17</u> США – <u>17.07.18</u>	\$41 784
Долутеграви рилпивири (Juluca)	ИИ/ ННИОТ	ViiV Healthcare	США - <u>21.11.17</u> ЕС – <u>21.05.18</u>	\$30 948
Биктеграви р/эмтрицита бин/TAF (Biktarvy)	ИИ/НИОТ/ НТИОТ	Gilead Sciences	США – <u>7.02.2018</u>	\$35 839
Ибализумаб (Trogarzo)	Моноклона льное антитело	TaiMed/ Theratechnologies	США - <u>6.03.18</u>	\$118 000
Альбувиртид (Aikening)	Ингибитор слияния	Frontier Biotech	Китай – июнь 2018	n/a

Препараты и КФД, по которым поданы заявки на регистрацию в США и ЕС:

- Доравирин
- Доравирин/тенофовир/эмтрицитабин (КФД)
- Долутеграви/ламивудин (КФД, би-терапия)

ДОРАВИРИН, ДОРАВИРИН/ТЕНОФОВИР/ЭМТРИЦИТАБИН

Две заявки на одобрение поданы в США в январе 2018 (на ННИОТ доравирин как монопрепарат и доравирин в составе КФД с двумя генерическими НИОТ). Одобрение ожидается в 3 квартале 2018.

- ✓ Каждый новый препарат потенциально предоставляет альтернативу существующему лечению, однако не до конца ясно, как будет использоваться доравирин. Последние протоколы рекомендуют для первого ряда схемы на основе ИИ. Однако ННИОТ, скорее всего, будут использоваться как альтернатива перед переключением пациента на ИП.
- ✓ Доравирин имеет лучший профиль переносимости по сравнению с эфавирензом, который все еще очень широко используется, несмотря на современные рекомендации. В этом случае стоимость доравирина должна быть соотносимой стоимости эфавиренза.

ДОЛУТЕГРАВИР/ЛАМИВУДИН

Сейчас идут три исследования Фазы 3 по применению двойной комбинации ИИ долутегравира и НИОТ ламивудина. Исследования проводит компания ViiV Healthcare.

- ✓ Схема долутегравир/ламивудин продемонстрировала не меньшую эффективность по сравнению с тритерапией долутегравир/тенофовир/эмтрицитабин при использовании в качестве схемы первого ряда.
- ✓ Эффективность обеих схем достигла высокого уровня – более 90% участников в обеих группах достигли неопределяемой вирусной нагрузки, тем самым подтверждая, что двухкомпонентная схема не уступала по эффективности стандартной терапии. Однако в подгруппе людей с низким числом CD4 тритерапия оказалась более эффективной (79% против 93%).

Таблица 2. Препараты на поздних стадиях разработки, по которым поданы заявки на одобрение в США и ЕС

Препарат	Класс/Тип	Компания	Комментарий
Доравирин	ННИОТ	Merck/MSD	Эффективный при лекарственной устойчивости к ННИОТ. Не меньшая эффективность по сравнению с эфавирензом. Одобрение ожидается в 3 квартале 2018 года.
Доравирин/ тенофовир/ эмтрицитабин	ННИОТ/НТИОТ/НИОТ	Merck/MSD	КФД с применением доравирина с двумя генерическими НИОТ. Одобрение ожидается в 3 квартале 2018 года.
Долутегравир/ ламивудин	ИИ/НИОТ	ViiV Healthcare	Фаза 3 исследования GEMINI данной схемы в качестве АРТ для пациентов без опыта лечения завершена, исследование TANGO по переключению пациентов на данную схему продолжается. Одобрение ожидается в 3 квартале 2019 года.

Препараты на поздних стадиях разработки:

- Каботегравир (для перорального приема и пролонгированного действия)
- Каботегравир пролонгированного действия/рилпивирин пролонгированного действия, КФД
- PRO 140 – моноклональное антитело
- Фостемсавир – ингибитор присоединения
- UB-421 - моноклональное антитело (МАТ)

КАБОТЕГРАВИР (ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА И ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ), КАБОТЕГРАВИР ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ/РИЛПИВИРИН ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ, КФД

Каботегравир – ИИ второго поколения. В исследованиях как в виде таблетки для перорального приема (САВ), так и препарата пролонгированного действия для инъекционного введения (САВ-LA).

- ✓ Таблетка для перорального приема разрабатывалась, в первую очередь, для исследования безопасности препарата перед переключением пациента на инъекционный препарат.

- ✓ CAB-LA изучается как в качестве схемы для лечения ВИЧ (в комбинации с рилпивиринот (ННИОТ) пролонгированного действия), так и в качестве монопрепарата для использования для доконтактной профилактики (ДКП).
- ✓ Оба препарата разработаны ViiV Healthcare, КФД – в сотрудничестве с компанией Janssen.
- ✓ CAB-LA имеет очень долгий период полувыведения: у некоторых людей только после одной инъекции препарат все еще определялся спустя год и больше. Это требует обязательного применения перорального препарата до введения CAB-LA для исключения реакции гиперчувствительности.
- ✓ Пероральный CAB имеет профиль резистентности, сходный с долутегравином.

PRO 140

PRO 140 – это моноклональное антитело, которое блокирует проникновение ВИЧ путем связывания с CCR5, но является активным против вируса, устойчивого к маравироку.

- ✓ Разрабатывается компанией CytoDyn
- ✓ PRO 140 находится в разработке в течение последних 10 лет, но сейчас препарат имеет статус ускоренной разработки как потенциальный препарат для лечения ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью.
- ✓ При применении в качестве опции переключения после подавления вируса при пероральной АРТ, еженедельные инъекции PRO 140 в качестве монотерапии поддерживали подавление вируса у некоторых участников более двух лет.
- ✓ Подкожные инъекции 350 мг, еженедельно.

UB-421

UB-421 – это моноклональное антитело, нацеленное на связывание CD4.

- ✓ Разрабатывается тайваньской компанией United BioPharma.
- ✓ Последние данные были представлены на конференции CROI 2017 (исследования Фазы 2 у 29 пациентов с подавленной вирусной нагрузкой, которые получали монотерапию UB-421 в виде инфузий 10 мг/кг еженедельно или 25 мг/кг каждые две недели в течение 8 недель).
- ✓ Хотя результаты показали, что в течение монотерапии UB-421 не было роста вирусной нагрузки, ВН вернулась через 35-62 дня после последнего введения UB-421 у 5 участников исследования, которые отложили начало АРТ. У всех пятерых после начала АРТ вирусная нагрузка стала неопределяемой.

ФОСТЕМСАВИР (GSK3684934)

Фостемсавир (GSK3684934) – это ингибитор присоединения, активный против всех подтипов ВИЧ-1, не имеющий in vitro перекрестной резистентности с препаратами других классов.

- ✓ Препарат разрабатывает компания ViiV Healthcare после приобретения его у компании BMS (BMS-663068). Исследования Фазы 3.
- ✓ Это первый в своем классе препарат. Его эффективность исследовалась при применении у людей, которые потерпели неудачу в лечении и для лечения которых существует ограниченное количество терапевтических опций из-за лекарственной устойчивости к нескольким классам препаратов

Таблица 3. Препараты на поздних стадиях разработки

Препарат	Класс/Тип	Компания	Комментарий
Каботегравир таб., Каботегравир-LA/ рилпивирин-LA	ИИ ИИ/ННИОТ, КФД	ViiV Healthcare/ Janssen	Фаза 3, Исследования ATLAS-2M (CAB-LA/RPV-LA, введение каждые 8 или 4 недели), LATTE-2 (CAB-LA/RPV-LA, результаты 96-недельного исследования).
PRO 140	Моноклональное антитело, антагонист CCR5	CytoDyn	Результаты Фазы 2b, предварительные результаты Фазы 2/3
UB-421	Моноклональное антитело, ингибитор присоединения	United BioPharma	Новые данные после CROI 2017 не публиковались
Фостемсавир (GSK3684934)	Ингибитор присоединения	ViiV Healthcare	Фаза 3 исследования BRIGHTE по применению препарата у пациентов с длительным сроком приема АРТ и широкой лекарственной устойчивостью завершена

Таблица 4. Предполагаемое применение новых препаратов

Показание	Название препарата
Пациенты, которые ранее не принимали АРТ	Дарунавир/кобицистат/эмтрицитабин/ТАФ Биктегравир/эмтрицитабин/ТАФ Долутегравир/ламивудин Доравирин/ламивудин/тенофовир Каботегравир пролонгированного действия/рилпивирин пролонгированного действия
Как опция для переключения на новую схему	Дарунавир/кобицистат/эмтрицитабин/ТАФ Биктегравир/эмтрицитабин/ТАФ Долутегравир/ламивудин Доравирин/ламивудин/тенофовир Каботегравир пролонгированного действия/рилпивирин пролонгированного действия
Множественная лекарственная устойчивость	Ибализумаб Альбувиртид Фостемсавир Все моноклональные антитела
Доконтактная профилактика	Каботегравир пролонгированного действия