

Нові підходи до лікування ВІЛ – інфекції у дітей

Чеченєва Віра

EACS WAVE

14- 18 вересня

В Україні: діти з діагнозом ВІЛ/СНІД на 01.01.2019 - 3251



Ukraine (2019)

250,000 people living with HIV

1% adult HIV prevalence (ages 15-49)

13,000 new HIV infections

5,900 AIDS-related deaths

54% adults on antiretroviral treatment*

>95% children on antiretroviral treatment*

*All adults/children living with HIV

Source: UNAIDS Data 2020

Діти, які перебувають на обліку в ЗОЗ на 01.07.2020 - 4 395

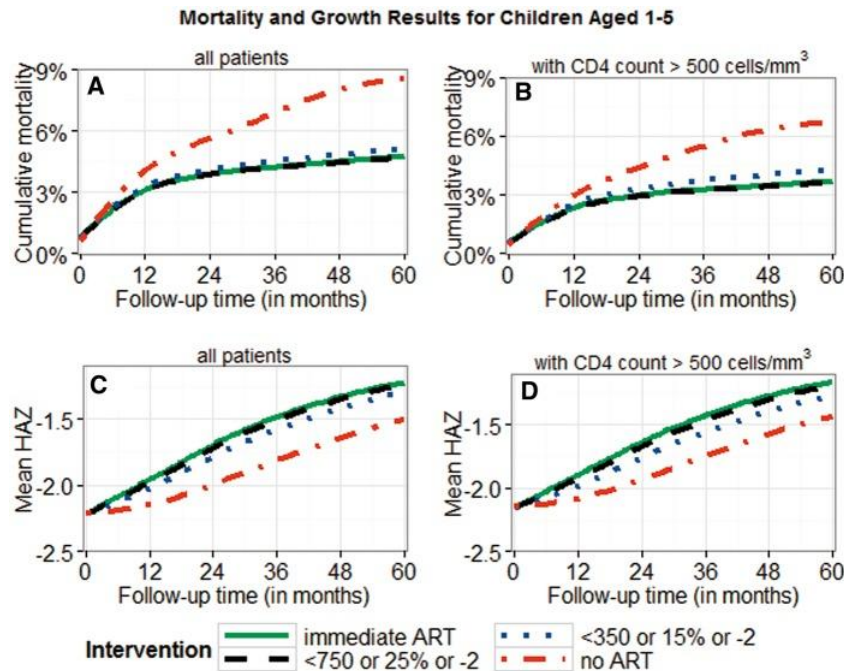
- Коли починати лікування? (DHHS, WHO guidelines)
- Чим починати лікування? (DHHS, WHO guidelines)
- Заміна схеми при неефективності та оптимізація режимів
- Взаємодія з препаратами
- Нові дослідження

КОЛИ ПОЧИНАТИ АРТ?

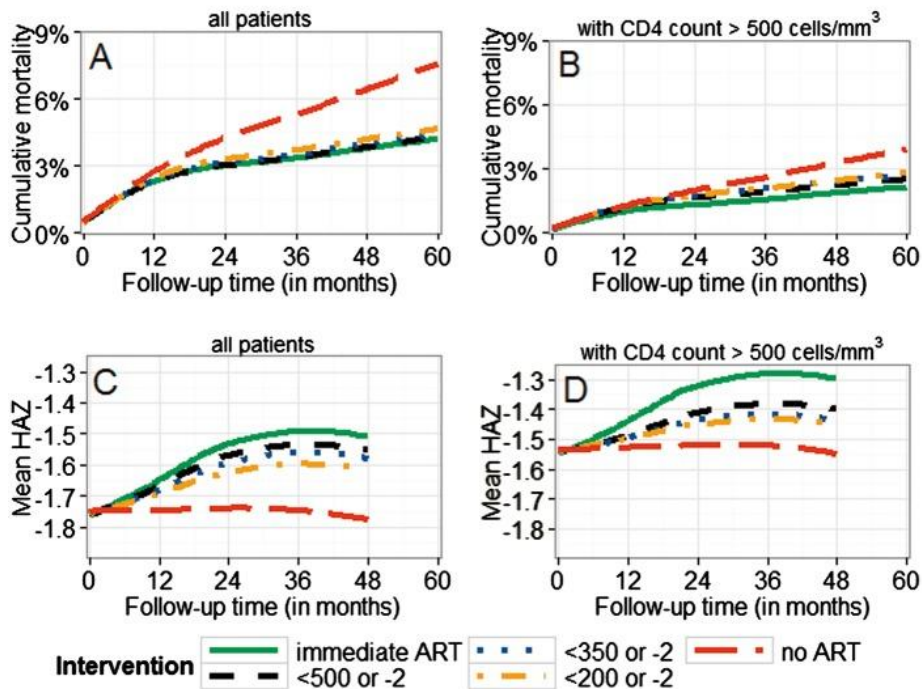
Ранній початок АРТ

- » Знижує летальність
- » Покращує нервовий розвиток
- » Зменшує розмір вірусного резервуару
- » Поточна реплікація вірусу може бути пов'язана із стійким запаленням та розвитком серцево-судинних, ниркових та печінкових захворювань та злоякісних новоутворень

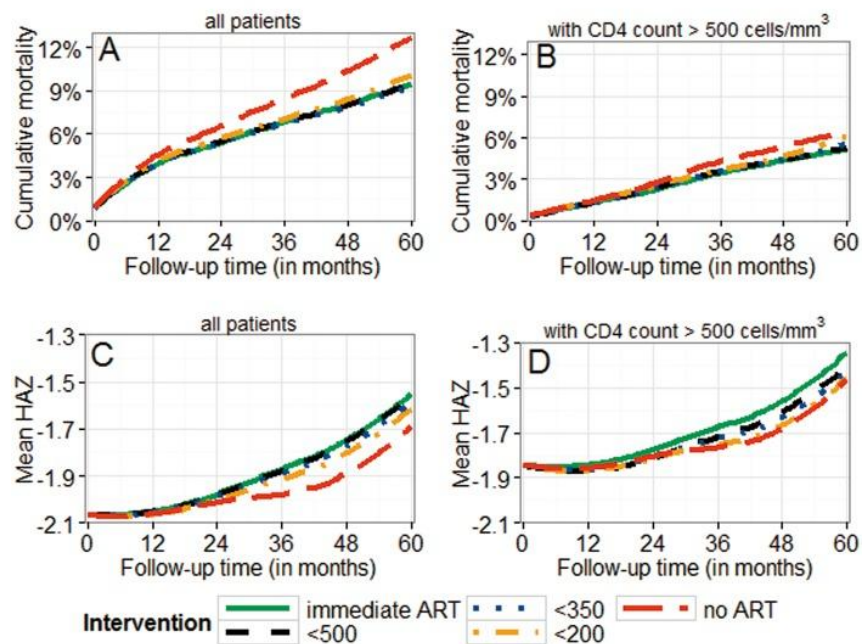
- **Optimal timing of antiretroviral treatment initiation in HIV-positive children and adolescents: a multiregional analysis from Southern Africa, West Africa and Europe**
- (Schomaker et al)
- [IeDEA West and Southern Africa regional collaborations and COHERE in EuroCoord](#)
- N = 20 000 дітей у віці від 1 року до 16 років з 19 когорт в Європі, Південній Африці та Західній Африці
- негайне АРТ асоціюється з нижчою смертністю та кращим показниками фізичного розвитку у дітей віком до 10 років порівняно з АРТ, яке було відкладено до тих пір, поки кількість клітин CD4 Т-лімфоцитів (CD4) не зменшиться до <350 клітин / мм³



Mortality and Growth Results for Children Aged 5-10



Mortality and Growth Results for Children Aged 10-16



DHHS (оновлення 14 квітня 2020)

- Антиретровірусну терапію (АРТ) слід розпочинати у всіх немовлят та дітей з ВІЛ-інфекцією (АІ для дітей віком до 3 місяців, АІ * для старших дітей).
- Швидке введення АРТ (визначається як введення АРТ негайно або протягом декількох днів після встановлення діагнозу), супроводжується консультуванням по прихильності
- Якщо дитині з ВІЛ не призначили АРТ, медичні працівники повинні ретельно стежити за вірусологічним, імунологічним та клінічним статусом принаймні кожні 3-4 місяці (АІІ).
- Винятки для негайного призначення АРТ:
 - ▶ Туберкульоз
 - ▶ Криптококковий менінгіт
- Обмежене призначення лікування немовлят у віці < 2 тижнів (обмежені данні ПК та відповіднне дозування АРТ препаратів)

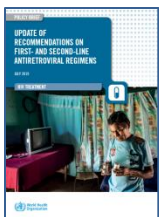
Reference

- Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2233-2244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020325>.
- Shiao S, Strehlau R, Technau KG, et al. Early age at start of antiretroviral therapy associated with better virologic control after initial suppression in HIV-infected infants. *AIDS*. 2017;31(3):355-364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27828785>.
- Kuhn L, Paximadis M, Da Costa Dias B, et al. Age at antiretroviral therapy initiation and cell-associated HIV-1 DNA levels in HIV-1-infected children. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195514. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29649264>.
- Massanella M, Ananworanich J, Leyre L, et al. ARV prophylaxis/ART initiation at birth limits the size of the reservoir in children. Abstract 135. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2018. Boston, Massachusetts. Available at: <http://www.croiconference.org/sessions/arv-prophylaxisart-initiation-birth-limits-size-reservoir-children>.
- Shapiro RL, Lichterfeld M, Hughes MD, et al. Low HIV reservoir at 84 weeks in very early treated HIV-infected children in Botswana. Abstract 136. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2018. Boston, Massachusetts. Available at: <http://www.croiconference.org/sessions/low-hiv-reservoir-84-weeks-very-early-treated-hiv-infected-children-botswana>.
- Tagarro A, Chan M, Zangari P, et al. Early and highly suppressive antiretroviral therapy are main factors associated with low viral reservoir in European perinatally HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;79(2):269-276. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30211778>.
- Veldsman KA, Janse van Rensburg A, Isaacs S, et al. HIV-1 DNA decay is faster in children who initiate ART shortly after birth than later. *J Int AIDS Soc*. 2019;22(8):e25368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31441231>.
- Garcia-Broncano P, Maddali S, Einkauf KB, et al. Early antiretroviral therapy in neonates with HIV-1 infection restricts viral reservoir size and induces a distinct innate immune profile. *Sci Transl Med*. 2019;11(520). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31776292>.
- Schomaker M, Leroy V, Wolfs T, et al. Optimal timing of antiretroviral treatment initiation in HIV-positive children and adolescents: a multiregional analysis from Southern Africa, West Africa and Europe. *Int J Epidemiol*. 2017;46(2):453-465. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27342220>.
- Longenecker CT, Triant VA. Initiation of antiretroviral therapy at high CD4 cell counts: does it reduce the risk of cardiovascular disease? *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9(1):54-62. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24275676>.
- Ghislain M, Bastard JP, Meyer L, et al. Late antiretroviral therapy (ART) initiation is associated with long-term persistence of systemic inflammation and metabolic abnormalities. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144317. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26636578>.
- Achhra AC, Mocroft A, Ross M, et al. Impact of early versus deferred antiretroviral therapy on estimated glomerular filtration rate in HIV-positive individuals in the START trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50(3):453-460. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28668686>.
- Lundgren JD, Borges AH, Neaton JD. Serious non-AIDS conditions in HIV: benefit of early ART. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2018;15(2):162-171. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29504063>.

З ЧОГО ПОЧИНАТИ АРТ У ДІТЕЙ?

Table 1. Preferred and alternative first-line ART regimens

Population	Preferred first-line regimen	Alternative first-line regimen	Special circumstances
Adults and adolescents	TDF + 3TC (or FTC) + DTG ^a	TDF + 3TC + EFV 400 mg ^b	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600 mg ^b AZT + 3TC + EFV 600 mg ^b TDF + 3TC (or FTC) + PI/r ^b TDF + 3TC (or FTC) + RAL TAF ^c + 3TC (or FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG ^a
Children	ABC + 3TC + DTG ^d	ABC + 3TC + LPV/r ABC + 3TC + RAL ^e TAF + 3TC (or FTC) + DTG ^f	ABC + 3TC + EFV (or NVP) AZT + 3TC + EFV ^g (or NVP) AZT + 3TC + LPV/r (or RAL)
Neonates	AZT + 3TC + RAL ^h	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r ⁱ



DHHS

(перегляд 14 квітня 2020)

Patient Age and Weight Class

	Birth to <14 Days of Age ^{a,b,c}	Children Aged ≥14 Days to <3 Years	Children Aged ≥3 Years and Weighing <25 kg	Children Aged ≥3 Years and Weighing ≥25 kg	Adolescents Aged ≥12 Years and Weighing ≥25 kg
INSTI-Based Regimens	Two NRTIs plus RAL ^c				
				Two NRTIs plus BIC ^d	
				Two NRTIs plus DTG ^e	
				Two NRTIs plus EVG/COBI ^f	
NNRTI-Based Regimens	Two NRTIs plus NVP ^{a,g}				
PI-Based Regimens	Two NRTIs plus LPV/r ^b				
			Two NRTIs plus ATV/r		
			Two NRTIs plus DRV/r ^h		

From HIV to PID to paediatric medicine

> HIV

- > Treatment Guidelines
- > BREATHER LTFU (PENTA 16 LTFU)
- > EMPIRICAL
- > EPIICAL
- > EPPICC
- > GEPP0
- > ODYSSEY (PENTA 20)

ODYSSEY (PENTA 20)

A randomised trial of dolutegravir (DGT)-based antiretroviral therapy vs. standard of care (SOC) in children with HIV infection starting first-line or switching to second-line ART

ODYSSEY is a multi-centre, randomised clinical trial to assess the efficacy and toxicity of dolutegravir plus 2 NRTI versus standard of care among HIV positive children and adolescents. Penta is the sponsor of this study, with 700 patients to be enrolled in 30 sites in Europe, Africa and Asia.

ODYSSEY includes a pharmacokinetics substudy in children 2 to 6 years of age. On June 2020, the preliminary results of this study led to approval by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) of the use of the dolutegravir adult film-coated tablet in children weighing more than 20kgs as well as the use of new ViiV Healthcare dolutegravir tablets for oral suspension in patients aged at least four weeks and weighing at least 3kg.

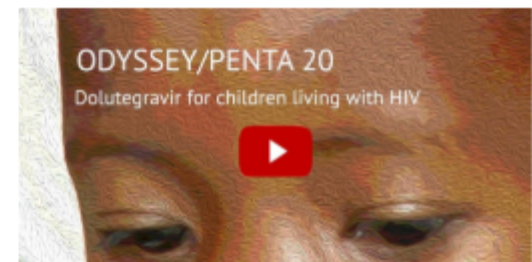
The FDA regulatory approval is a cornerstone on which further work can be built towards timely access to optimal antiretroviral therapies (ART) for children living with HIV around the world.



HOME ABOUT US OUR ACTIVITIES NEWS & EVENTS PUBLICATIONS



ODYSSEY (Penta 20) trial plays an important role in the FDA approval of dolutegravir for children - a big step towards timely access to optimal ART for children



ODYSSEY

Once daily **D**OLUTEGRAVIR in **y**oung people **vs** **s**tandard **th**erapy

- Порівняти ефективність та токсичність DTG vs стандартним режимом лікування
- Знайти спрощені та практичні діапазони дозування, використовуючи мінімальну кількість форм препаратів



ODYSSEY

<18 years old,
Starting 1st line or switching to 2nd line
N = 700

A: First-line ART
N=310

B: Second-line ART
N=390

Randomisation 1:1
Stratified by
3rd agent in SOC, NRTI,
availability of resistance testing

Randomisation 1:1
Stratified by
3rd agent in SOC, NRTI,
availability of resistance testing

DTG ARM
155 patients

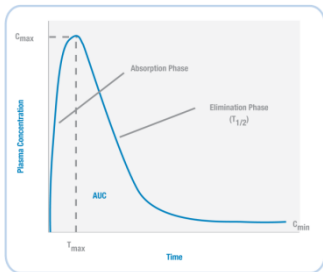
SOC ARM
155 patients

DTG ARM
195 patients

SOC ARM
195 patients

Follow up: until last patient reaches 96 weeks. Endpoint: virological and clinical failure

Under protocol v4.0 we opened the trial for children **≥28 days and 3 to <14kg**
N ≥60 children with follow-up to 96 weeks



ODYSSEY PK піддослідження



WB-PK1 Закінчено

Фармакокінетика DTG у дітей у вагових діапазонах 3-<25 кг (за В003)

3-<14 кг: розчинна форма DTG

14-<25кг (part I): DTG таблетки вкриті оболонкою

14-<25кг (part II): DTG розчинна форма та таблетки вкриті оболонкою (ізбільшення дози)

WB-PK2 Закінчено


Піддослідження перехресної фармакокінетики DTG у дітей з вагою 25-<40 кг з дозами зміненими до 50 мг (таблетки вкриті оболонкою)

ТВ-PK Продовжується


Фармакокінетика DTG та рифампіцину у дітей з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ

Схвалення FDA - 12 червня 2020:

- щодо використання DTG -5 мг, таблеток, що диспергуються, у дітей 3- <20 кг та 50 мг таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у дітей ≥ 20 кг
- На базі 2 досліджень дітей від 4 тижнів до 18 років;
- IMPAACT P1093 ([NCT03016533](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03016533)) -мультицентрове дослідження безпеки, переносимості та визначення доз DTG (N=75, 4 тижні-18 років, HIV-1)
- ODYSSEY [PENTA20] ([NCT02259127](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02259127)), - рандомізоване, мультицентрове контрольне дослідження ефективності в 1-й та 2-й лінії терапії (N=700)

 Penta
Child Health Research

HOME ABOUT US OUR ACTIVITIES NEWS & EVENTS PUBLICATIONS



ODYSSEY (Penta 20) trial plays an important role in the FDA approval of dolutegravir for children - a big step towards timely access to optimal ART for children



Результати дослідження Odyssey в основі затвердження FDA використання DTG у дітей

- Tivicay PD у вигляді диспергованої таблетки для пероральної суспензії 5 мг
 - Tivicay таблетки вкриті оболонкою 10 мг, 25 мг та 50 мг
 - Таблетки, вкриті оболонкою та дисперговані таблетки для пероральної суспензії не є взаємозамінними по міліграмах через різні фармакокінетичні профілі
- Розчинні таблетки:

Pediatric Population Body Weight	Recommended Dose ^a TIVICAY PD Tablets for Oral Suspension
3 kg to less than 6 kg	5 mg once daily
6 kg to less than 10 kg	15 mg once daily
10 kg to less than 14 kg	20 mg once daily
14 kg to less than 20 kg	25 mg once daily
20 kg and greater	30 mg once daily

^a If certain UGT1A or CYP3A inducers are coadministered, then adjust the weight-based dose of TIVICAY to twice daily. (2.4, 2.5, 7.2, 7.3)

– Таблетки вкриті оболонкою:

- Від 14 кг до 20 кг: 40 мг один раз на добу (10mg x4)
- 20 кг та більше: 50 мг один раз на день (50mg x1).



Рекомендації міжнародних керівництв та наша буденність

- Наступні препарати та їх комбінації є рекомендованими у комбінації з двома NRTI лікарськими засобами:
- ~~Діти віком <14 днів: невірапін (NVP)~~
- Діти віком <14 днів та вагою ≥ 2 кг: RAL?
- Діти віком ≥ 14 днів до <3 років: LPV/r! або RAL?
- Діти віком ≥ 3 років та вагою <25 кг:
 - * Ралтегравір?
 - * атазанавір/ритонавір (ATV/r)?,
 - * дарунавір/ритонавір (DRV/r) 2 р/д?
 - * долутегравір (DTG) ?(Діти з вагою <20 кг)
- Діти з вагою ≥ 20 kg: долутегравір (DTG)!

- Діти з вагою ≥ 25 kg: елвітегравір/кобіцистат (EVG/c), біктегравір

Raltegravir

- ІМРААСТ Р1066: RAL є ефективним у дітей та підлітків, які були попередньо ліковані
- Єдиний препарат дозволений у віці до 14 днів
- Немає протипоказів у вагітних

Raltegravir

Таблетки жувальні по 25 мг;100 мг

Вага тіла (кг)	Доза	Кількість таблеток жувальних
Від 11 до 14	75 мг двічі на день	3 табл. по 25 мг двічі на день
Від 14 до 20	100 мг двічі на день	1 табл. по 100 мг двічі на день
Від 20 до 28	150 мг двічі на день	1,5 табл. по 100 мг [†] двічі на день
Від 28 до 40	200 мг двічі на день	2 табл. по 100 мг двічі на день
40 і більше	300 мг двічі на день	3 табл. по 100 мг двічі на день

Raltegravir

- 9th International Workshop on HIV Pediatrics 21 – 22 July 2017, Paris, France. Abstract 37, page 39.
- **Crushing of Raltegravir (RAL) chewable tablets for administration in infants and young children**, Teppler et al, Reviews in Antiviral Therapy & Infectious Diseases 2017_4
- Жувальні таблетки можна змішати з рідиною, подрібнити ложкою, змішати та розчинити у воді, соці для дітей у відповідності до вагових коридорів (за ВООЗ) **6mg/kg**,
- **терапевтичний ефект в плазмі залишається (in vitro!)**

- Заміна схеми при неефективності та оптимізація режимів!

ODYSSEY PK results informed WHO 2019 guidelines

Table 2. Preferred and alternative second-line ART regimens

Population	Failing first-line regimen	Preferred second-line regimen	Alternative second-line regimens
Adults and adolescents ^a	TDF ^b + 3TC (or FTC) + DTG ^c	AZT + 3TC + ATV/r (or LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r ^d
	TDF + 3TC (or FTC) + EFV (or NVP)	<u>AZT + 3TC + DTG^c</u>	AZT + 3TC + ATV/r (or LPV/r or DRV/r) ^d
Children and infants	AZT + 3TC + EFV (or NVP)	TDF ^b + 3TC (or FTC) + DTG ^c	TDF ^b + 3TC (or FTC) + ATV/r (or LPV/r or DRV/r) ^d
	ABC + 3TC + DTG ^e	AZT + 3TC + LPV/r (or ATV/r) ^f	AZT + 3TC + DRV/r ^d
	ABC (or AZT) + 3TC + LPV/r	AZT (or ABC) + 3TC + DTG ^e	AZT (or ABC) + 3TC + RAL
	ABC (or AZT) + 3TC + EFV	AZT (or ABC) + 3TC + DTG ^e	AZT (or ABC) + 3TC + LPV/r (or ATV/r) ^f
	AZT + 3TC + NVP	<u>ABC + 3TC + DTG^e</u>	ABC + 3TC + LPV/r (or ATV/r ^f or DRV/r) ^d

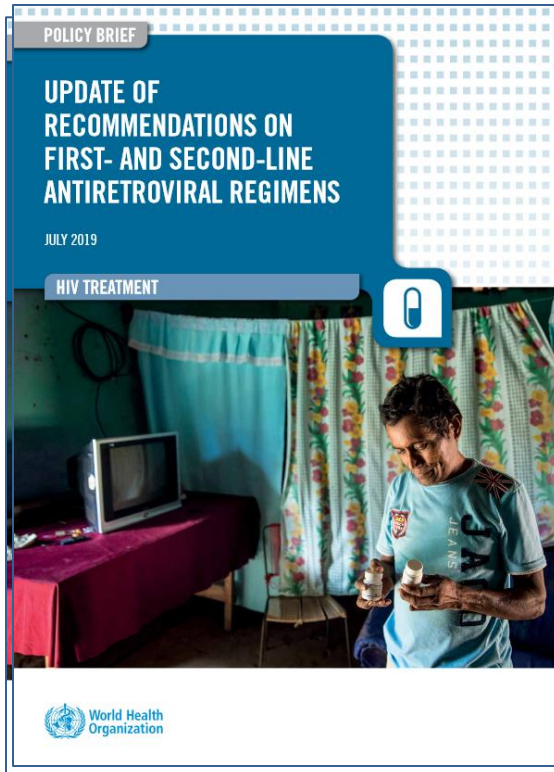


Table 4. Considerations for transition to optimal ART regimens for children who are considered stable on ART based on national guidelines

Current regimen	Weight	Optimal regimen for transition	Considerations
AZT + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV ABC + 3TC + NVP	<20 kg	ABC + 3TC + LPV/r	If stable, children can be transitioned to DTG when they reach 20 kg
	20–30kg	ABC + 3TC + DTG	If stable, children can be transitioned to TDF + 3TC + DTG when they reach 30 kg
	> 30 kg	TDF + 3TC + DTG	–
ABC + 3TC + EFV	<20 kg	No change until they reach 20 kg unless treatment failure occurs	Transition to optimal regimens for these children is of value once they reach 20 kg and DTG can be used maintaining once-daily administration
	20–30 kg	ABC + 3TC + DTG	If stable, children can be transitioned to TDF + 3TC + DTG when they reach 30 kg
	> 30 kg	TDF + 3TC + DTG	–
ABC + 3TC + LPV/r AZT + 3TC + LPV/r	<20 kg	No change until they reach 20 kg unless treatment failure occurs	Ensure the use of tablets as soon as possible to reduce pill burden. Transition from AZT + 3TC + LPV/r to ABC + 3TC + LPV/r can also be considered to reduce the pill burden and preserve the antiviral advantage of NRTI's sequencing
	20–30kg	ABC + 3TC + DTG	If stable, children can be transitioned to TDF + 3TC + DTG when they reach 30 kg
	> 30kg	TDF + 3TC + DTG	–

Доцільність оптимізації

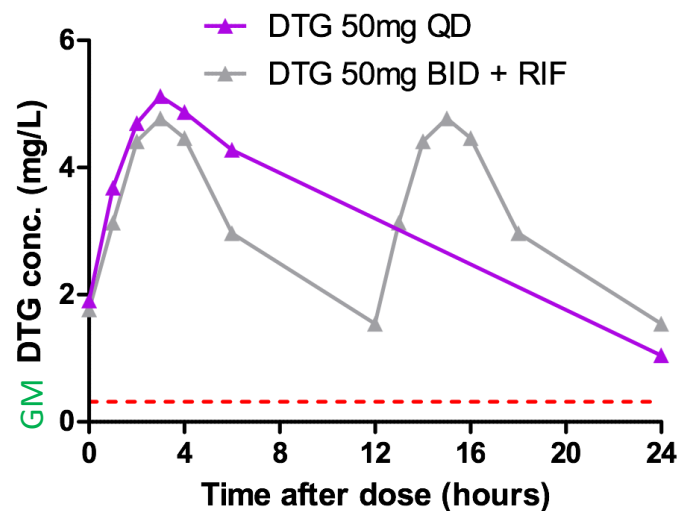
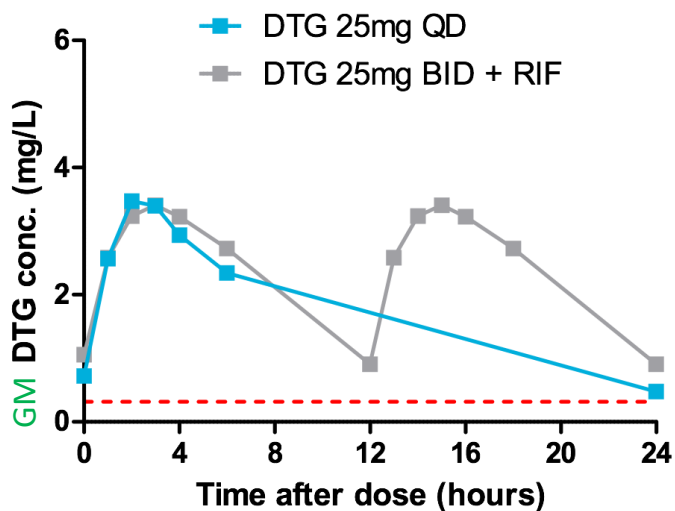
- Діти, які отримують ефективні схеми та добре переносять поточні режими АРТ-терапії можуть продовжувати використовувати ці режими в подальшому, навіть, якщо комбінації препаратів вже не є переважними схемами.

- **ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

DTG DDI (drug–drug interactions)

- Ризики взаємодії з іншими препаратами низькі
- DTG не можна використовувати з деякими протисудомними препаратами(фентоїн та фенобарбітал)
- не призначати з катіон-вмісними антацидами (з кальцієм та магнезією), проносними та мультивітамінними добавками. Якщо не можна уникнути призначення - DTG має призначатись 2 години перед або через 6 годин після прийому препаратів з полівалентними катіонами

Study/Regimen	Status	Regimen	Population(s)	Funder(s)
CO-TREATMENT WITH ARVs				
IMPAACT P1106 NCT02383849	Enrolling; results expected 2023	PK and safety of rifampin and isoniazid with nevirapine or lopinavir/ritonavir	HIV-positive or HIV-negative low-birth-weight/premature infants	NIAID, NICHD
<p>Low-birth-weight, HIV-exposed infants given nevirapine dosed at 2 mg/kg daily for 14 days followed by 4 mg/kg daily safely achieved drug concentrations above the prophylaxis target. Isoniazid PK data were also collected and will be presented in 2019.⁵¹</p> <p>Low- and normal-birth-weight newborns <3 months old living with HIV given 300/75 mg/m² lopinavir/ritonavir twice daily safely achieved drug concentrations similar to those seen in adults. The FDA label for lopinavir/ritonavir only recommends use when >2 weeks postnatal age (time since birth) and >42 weeks post-conceptual age (gestational age plus time since birth). These data suggest that lopinavir/ritonavir can be safely and effectively used in newborns below these thresholds.⁵²</p>				
IMPAACT P1101 NCT01751568	Enrolling; interim results presented (see below); final results expected 2020	PK and safety of raltegravir with rifampin-containing TB treatment	ARV-naive, HIV-positive infants, children and adolescents 4 weeks–12 years old with TB	NIAID, NICHD
<p>A 12 mg/kg dose of raltegravir given twice daily safely achieved PK targets among HIV-positive children 2 to <6 years old and 6 to <12 years old on rifampin-based TB treatment. Cohort 3, which will evaluate this dosing approach in children 4 weeks to <2 years old is enrolling.^{53,54}</p>				
ODYSSEY NCT02259127	Enrollment complete; results expected 2020	Efficacy and safety of dolutegravir-based ART vs. standard of care	HIV-positive children and adolescents 6–18 years old starting first-line or switching to second-line ART, including children co-infected with TB	PENTA Foundation
<p>Similar and appropriate dolutegravir PK profiles can be achieved in children weighing 20 to <25 kg using 50 mg film-coated tablets (the formulation given to adults) or 30 mg dispersible tablets.⁵⁵</p>				

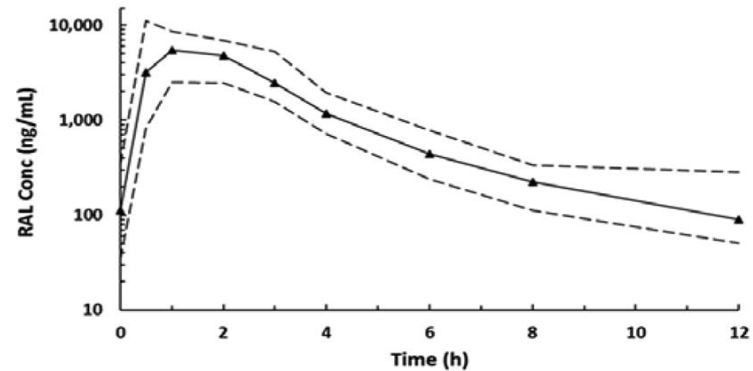
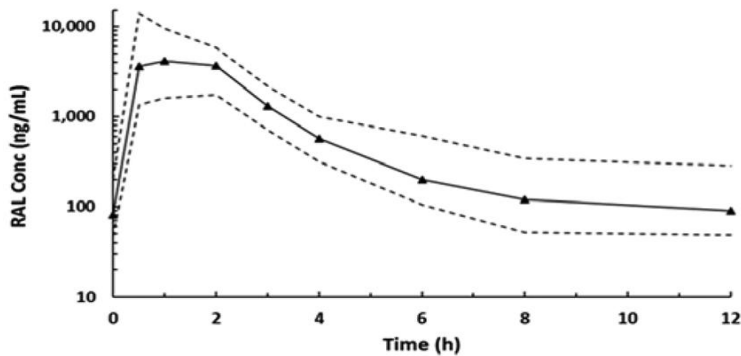


Parameter		DTG 25mg BID + Rif (n=5)	DTG 50mg BID + Rif (n=7)	Adult reference DTG 50mg QD ¹ (N=16)
C_{trough} (mg/L)	GM (CV%)	0.90 (16) 🍀	1.11 (99) 🍀	0.83 (26)
AUC_{0-24h} (h*mg/L)	GM (CV%)	53.4 (21) 🍀	60.3 (63) 🍀	43.4 (20)
C_{max} (mg/L)	GM (CV%)	3.62 (24) 🍀	4.50 (47) 🍀	3.3 (16)

Twice daily DTG dosing was safe and sufficient to overcome RIF enzyme-inducing effect in children with HIV/TB co-infection aged 6-<18 years

IMPAACT P1101

Фармакокінетика та безпека режиму, що містить ралтегравір, у ВІЛ-інфікованих дітей віком 2-12 років на рифампіцин –вмісному режимі лікування туберкульозу



Pharmacokinetic profiles of raltegravir in children receiving RAL concurrently with RIF based therapy for tuberculosis. Left Panel: data for children in Cohort 1 (2 to <6 years of age, n=12). Right Panel: Cohort 2 (6 to <12 years of age, n=14). The solid line is median for the group and dashed lines are 10th and 90th percentiles.

Взаимодействие АРТ с контрацептивами и препаратами гормонозаместительной терапии

Drug-drug Interactions between Contraceptives and ARVs

		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
Es	ethinylestradiol (COC, TS, VR)	↔	↓19% ^a	↓30%	↓44% ^b	↓42% ^b	↔ ^c	↑22%	↓20%	↑14%	↔	↔	↑3%	↓25% ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	desogestrel (COC)	↑	↑ ^{e,a}	↑	↑ ^f	↑ ^f	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Progestins	desogestrel (POP)	↑	↑	↑	↑	↑	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	drospirenone (COC)	↑	↑ ^{e,a}	↑ ^f	↑ ^f	↑ ^f	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	etonogestrel (IP)	↑	↑	↑	↑	↑52%	↓63% ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	etonogestrel (VR)	↑	↑≈80% ^h	↑	↑ ^h	↑ ^h	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^h	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	gestodene (COC)	↑	↑ ^{e,a}	↑	↑ ^f	↑ ^f	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	levonorgestrel (COC)	↑	↑ ^{e,a}	↑	↑ ^f	↑ ^f	↓ ^g	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	levonorgestrel (IP)	↑	↑	↑	↑	↑	↓47% ^g	↓	↑14%	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	levonorgestrel (POP)	↑	↑	↑	↑	↑	↓ ^g	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	levonorgestrel (IUD)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	medroxyprogesterone (POI)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	norelgestromin (TS)	↑	↑ ^{e,a}	↑	↑ ^f	↑83% ^f	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	norethisterone (COC)	↑	↑ ^{e,a,i}	↑	↓14% ^f	↓17% ^f	↓ ^g	↓5%	↓19%	↓11%	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	norethisterone (POI)	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	norethisterone (POP)	↑	↑50%	↑	↑50%	↑50%	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	norgestimate (COC)	↑	↑85% ^{e,a}	↑	↑ ^f	↑ ^f	↓64% ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑126% ^{d,e}	↑14%	↔	↔	↔	↔	↔
	norgestrel (COC)	↑	↑ ^{e,a}	↑	↑ ^f	↑ ^f	↓ ^g	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Other	levonorgestrel (EC)	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↓58% ^k	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^j	↔	↔	↔	↔	↔	
	mifepristone	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↓	↓	↓	E ⁱ	E ⁱ	↔	↔	↑ ^j	↔	↔	↔	↔	↔	
	ulipristal	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↔	↔	↔	↔	↑ ^j	↔	↔	↔	↔	↔	

Висновки 1

- » Інгібітори інтеграз:
 - » Зручні режими (однократний прийом DTG)
 - » Добра переносимість та мінімальні побочні дії
 - » Дозволено з > 14 днів життя(ралтегравір) та з ваги 2 кг (ралтегравір) та 3 кг (долутегравір). Діти ≥ 20 кг можуть приймати дорослі форми DTG 50 мг, що значно розширює доступ до лікування
 - » Низькі рівні взаємодії з іншими препаратами (з гормональними препаратами)
 - » З R- вмісним протитуберкульозним режимом (DTG - потребується подвоєння дози, RAL - без змін дози)
 - » NB! Підлітки - консультування по контрацепції та ризиках DTG на ранніх тижнях вагітності!
- “A woman-centred approach!”- підхід, орієнтований на жінки
- Дитячі форми в Україні??



SMILE- PENTA17- ANRS 152

- » **Strategy for Maintenance of HIV suppression with one daiLy inhibitor +darunavir/ritonavir in childrEn**
- » Мета дослідження оцінити безпеку та антивірусний ефект DTG +DRV/r в порівнянні з стандартним режимом АРТ у дітей з ВІЛ-1 з вірусологічною супресією на попередньому режимі
- » Мультицентрове дослідження N=308

Дослідження у дорослих

- У наївних пацієнтів
 - ▶ ACTG 5262 DRV/r+RAL N=112
 - ▶ RADAR study TDF/FTC+DRV v DRV+RAL N=80
 - ▶ PROGRESS TDF/FTC+LPV/r vs LPV/r +RAL
 - ▶ ANRS 14/NEAT 001:50C vs DRV+RAL, N=800
- У пацієнтів, що досягли вірусологічної супресії
 - ▶ SPARE : RAL+DRV/r vs bPI+2 НІОТ T=59
 - ▶ DUALIS: переключення на DRV/r+ DTG vs стандартний режим N=320

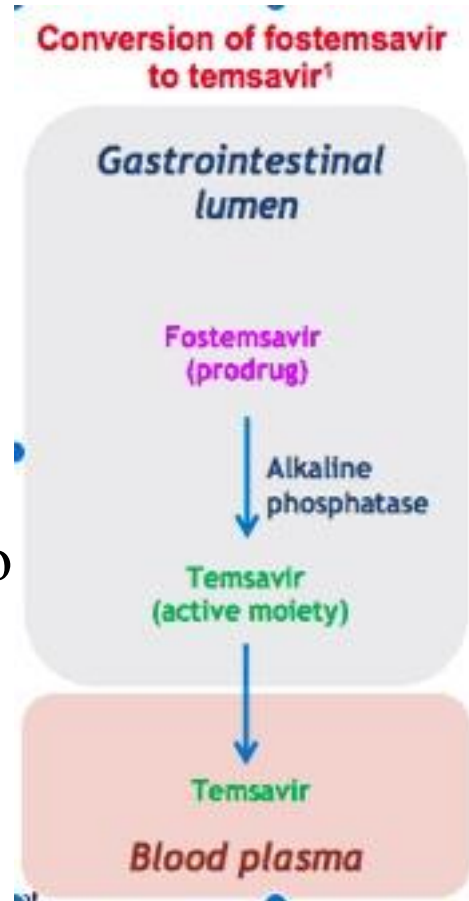
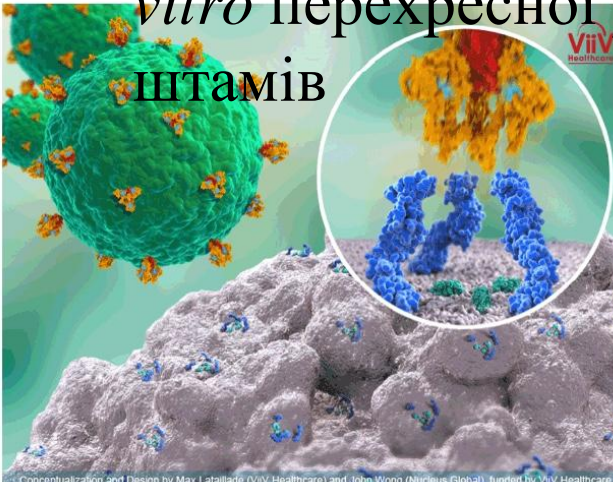
BRIGHTE study

» Fostemsavir (FTR) продукт метаболізму temsavir (TMR)

першого препарату у класі інгібіторів прикріплення

» Активний проти CCR5- CXCR4- та подвійно-тропний до R5X4 штамів ВІЛ-1

» Унікальний профіль резистентності без *in vitro* перехресної резистентності до інших штамів



Phase 3 Study of Fostemsavir in Heavily Treatment-Experienced HIV-1-Infected Participants: Day 8 and Week 24 Primary Efficacy and Safety Results (BRIGHT Study, Formerly 205888/AI438-047)

M. Kozal¹, J. Aberg², G. Pialoux³, P. Cahn⁴, M. Thompson⁵, J.-M. Molina⁶, B. Grinsztejn⁷, R. Diaz⁸, A. Lazzarin⁹, M. Gummel¹⁰, A. Pierce¹¹, P. Ackerman¹², C. Llamoso¹², M. Lataillade¹²

- » В фазі II AI438011 FTR продемонстрував:
- » - 60% пацієнтів з широким досвідом АРТ досягли зменшення
- » в плазмі ВІЛ-1 ВН на 96 тижні лікування
- » - Загально схожу з ATV/r вірусологічну та імунологічну відповідь
- » - Добру переносимість та безпечність, переривання лікування через АЕ - не пов'язані з препаратом



HTE, heavily treatment experienced; ARV, antiretrovirals; AEs, adverse events; mITT, modified intent to treat.

1. Brown J *et al.* *J Pharm Sci* 2013; 102:1742–1751; 2. Nowicka-Sans B *et al.* *AAC* 2012; 56:3498–3507; 3. Ray N *et al.* *JAIDS* 2013; 64:7–15; 4. Zhou N *et al.* *JAC* 2014; 69:573–581; 5. Li Z *et al.* *AAC* 2013; 57:4172–4180; 6. DeJesus E *et al.*, *CROI* 2016: Poster 472.

Kozal *et al.* *EACS* 2017; Milan, Italy. Oral PS8/5.

SHIELD study

- » FoStemsavir in HIV-1 InfEcted chiLdren and adolescents with multi Drug-resistant virus (SHIELD)
- » Когорта: Діти та підлітки від 6 до 18 років і з вагою тіла від 20 кг, з невдачею на поточній схемі АРТ і які мають стійкість до 2 або 3-х класів препаратів
- » Мета: оцінитит безпеку лікування на 24 тижні на режимі fostemsavir+ ОВТ (оптимізований backgroud режим)
- » Оцінити стійкий стан РК temsavir (активної частини fostemsavir)

Висновки 2

- Ранній початок АРТ
- Зручна схема АРТ
- Відслідковування ПЯ у дітей та подання в фармкомітет
- Особливості консультування по прихильності в різних вікових групах
- Підлітки та молоді дорослі: прихильність, відносини з батьками та планування родини (взаємодія з психологами та гінекологами!)
- Лобювання прав дітей на доступ до препаратів (дитячі форми, зручні режими прийому)
- Включення дітей у дослідження

➔ Діти не впливають на епідемію ВІЛ?

Подяка

- Анна Туркова, ODYSSEY team
- РЕНТА
- WAVE: Karoline Aebi- Popp, Justyna G.Корес
- Марта Василєв, Львівський обласний ЦГЗ
- Марина Федченко, MSD Ukraine



спасибо
danke 謝謝
ngiyabonga
teşekkür ederim
dank je
gracias
tapadh leat
bedankt
hvala
mauruuru
dziękuję
thank you
mochchakkeram
sagolun
sukriya
kop khun krap
go raibh maith agat
arigatō
takk
dakujem
merci
merci
obrigado
terima kasih
ευχαριστώ
감사합니다