

«Целзентри (маравирок) - первый в новом классе»

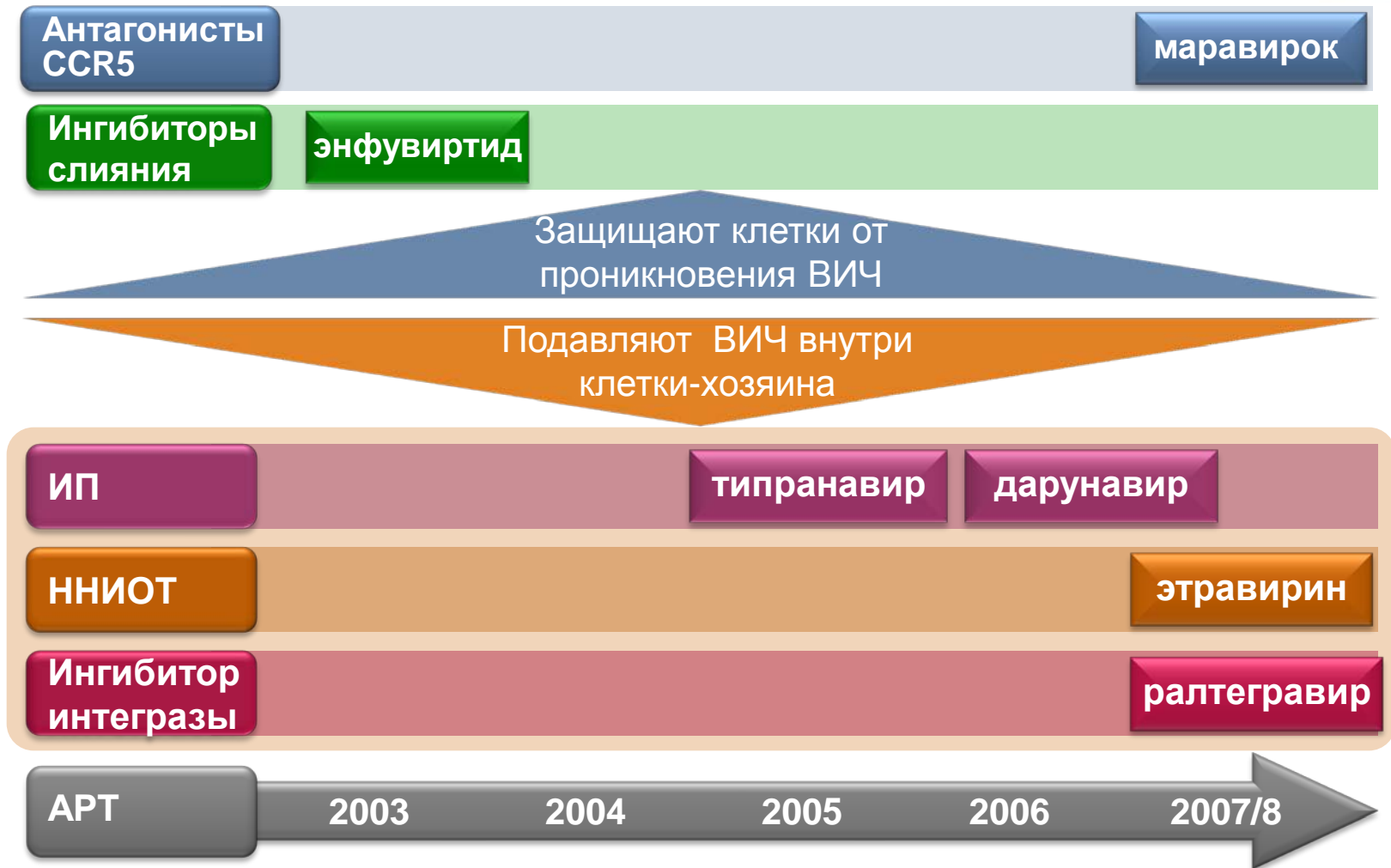


**Безопасность препарата
Целзентри у пациентов с
опытом АРТ**

**Степанова Е.В., профессор, д.м.н.
зам. гл. врача по медицинской части ГУЗ СПб «Центр по
профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»
г. Санкт-Петербург, 10 октября 2012 года**

Выступление осуществляется при финансовой поддержке компании ВииВ Хелскер. Информация, включенная в презентацию, отражает мнение автора и может не совпадать с позицией ВииВ Хелскер. Компания ВииВ Хелскер не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав

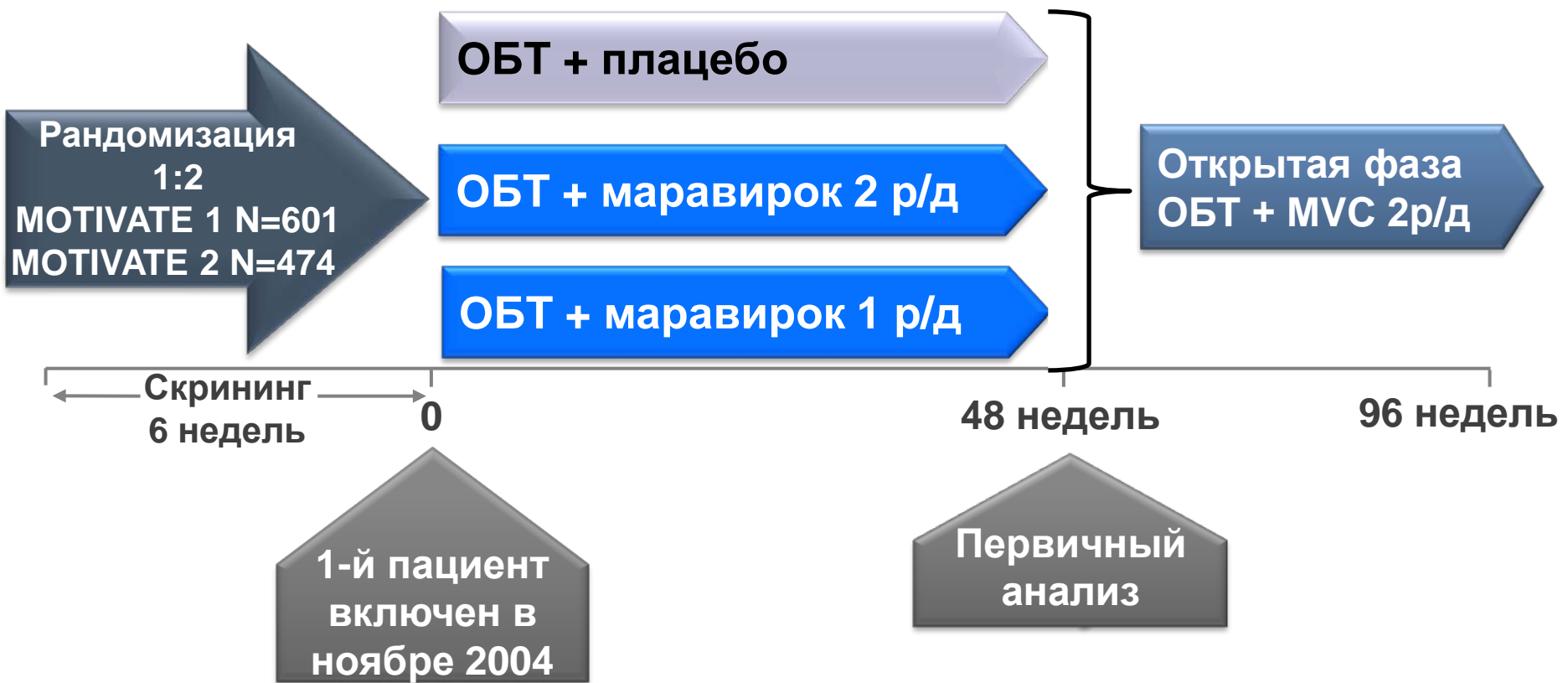
Антиретровирусные препараты могут защищать клетки от инфицирования или подавлять репликацию внутри уже зараженных клеток





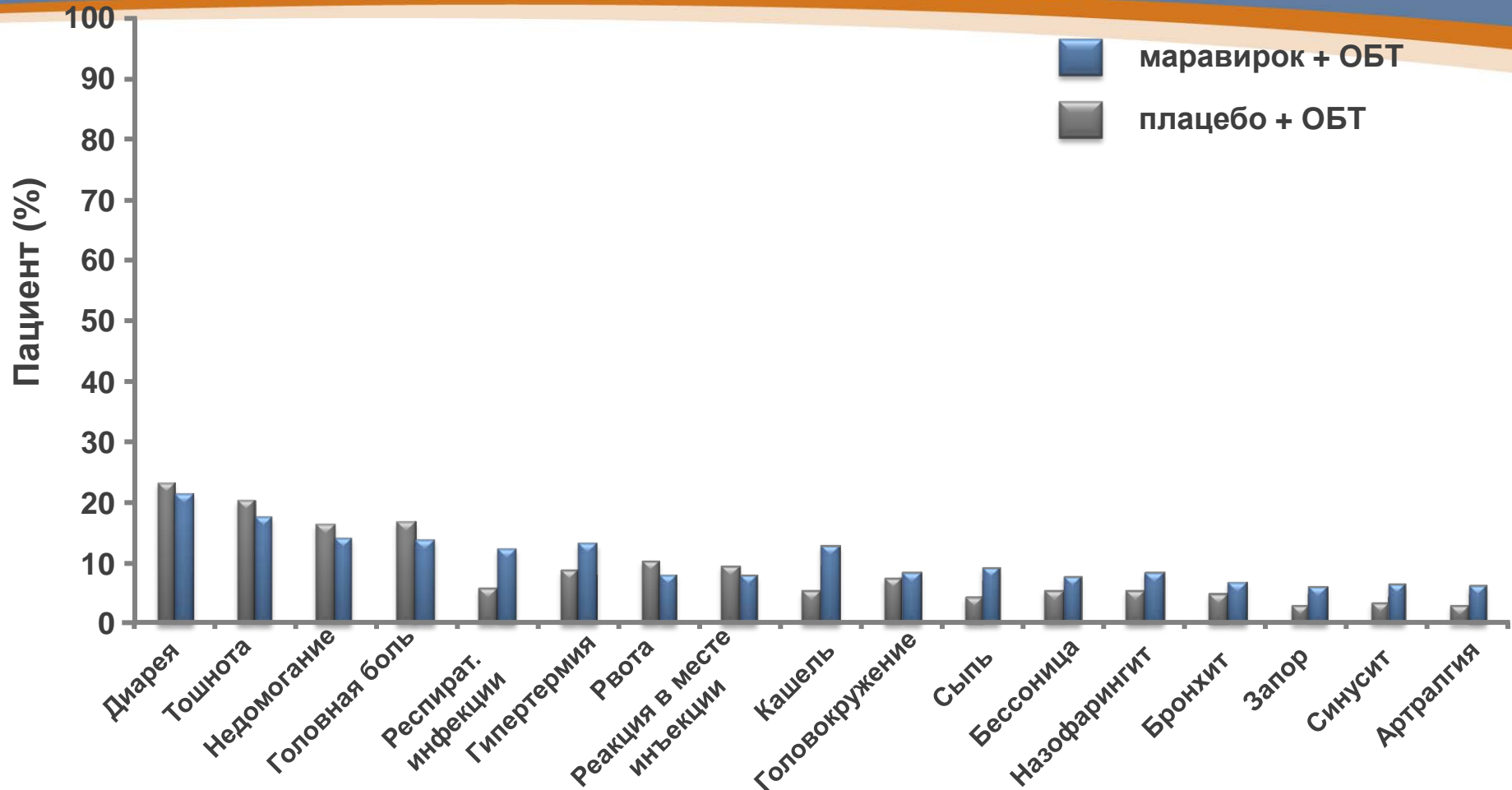
Исследование MOTIVATE 1 и 2: результаты безопасности и переносимости

Дизайн исследований MOTIVATE 1 и 2



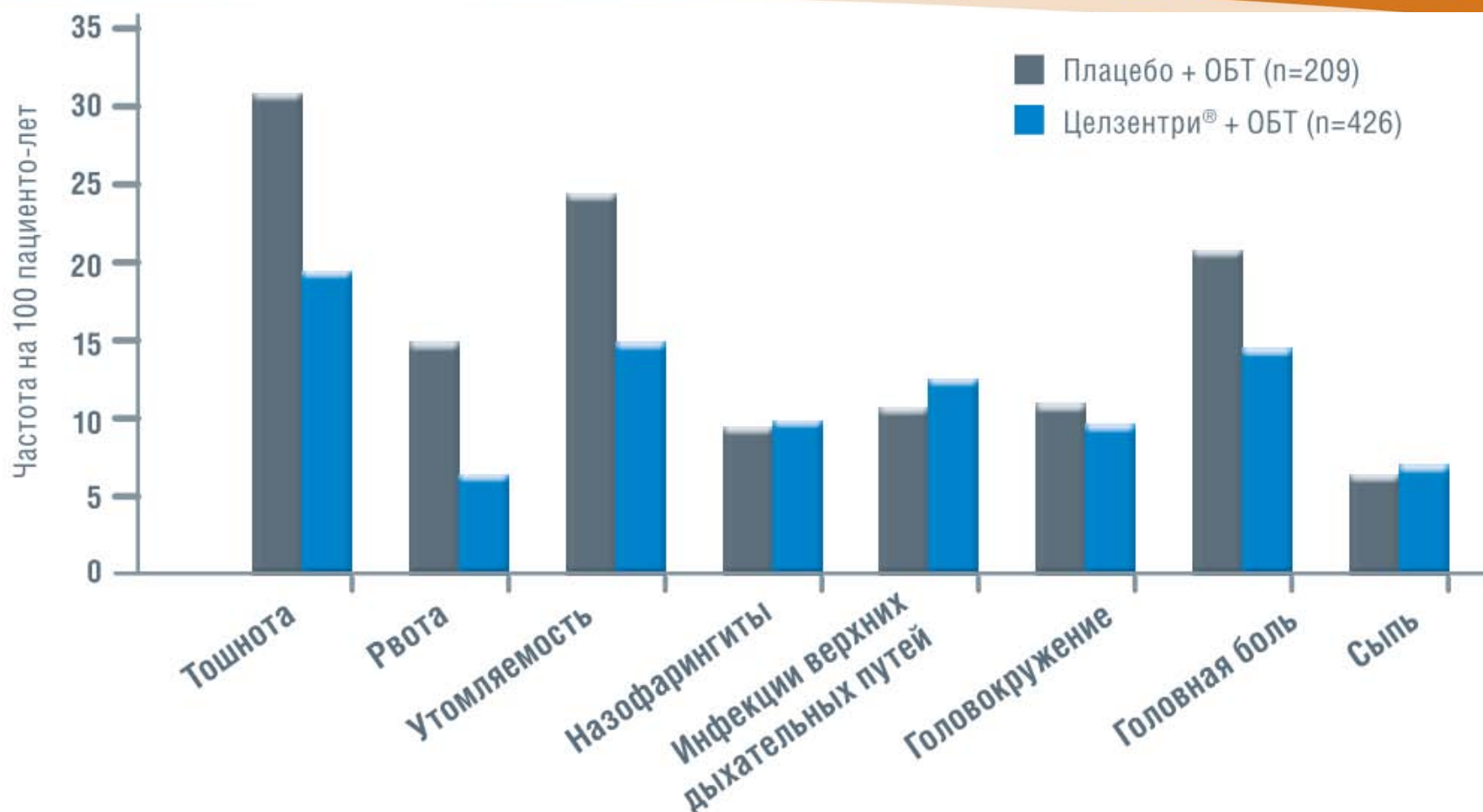
ОБТ = оптимизированная базисная терапия

Объединенный анализ по переносимости (нескорректированный)



Никаких новых или необычных нежелательных явлений после 48 недель приема маравирока выявлено не было

Скорректированная частота основных нежелательных явлений в группе маравирока и группе плацебо



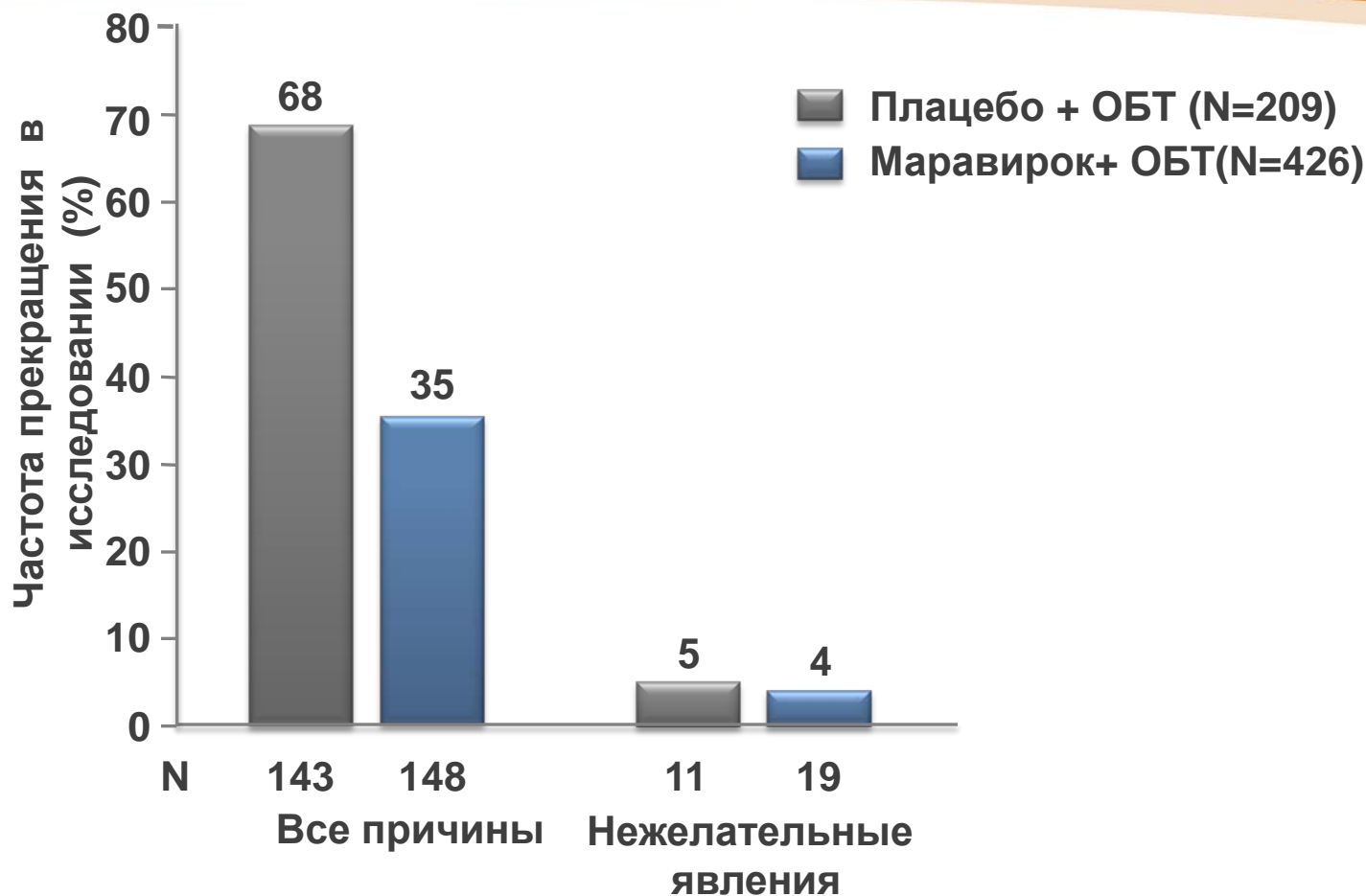
После коррекции по времени приема очевидна хорошая переносимость маравирока по сравнению с плацебо

Основные показатели безопасности к 48 неделе исследования

	маравирок x 2p/d + ОБТ (n = 426)	Плацебо + ОБТ (n = 209)
Пациенты с НЯ (любой степени), n (%)		
Все причины	393 (92)	177 (85)
Связанные с лечением	219 (51)	94 (45)
Смерти, n (%)	9 (2)	2 (1)
Прекратили лечение, n (%)		
Любая причина	148 (35)	143 (68)
НЯ	19 (4)	11 (5)

Не отмечено большего количества НЯ в группе маравирока по сравнению с группой плацебо

Частота прекращения участия в исследовании



Частота прекращения участия в исследовании по причине нежелательных исследований была сопоставимой

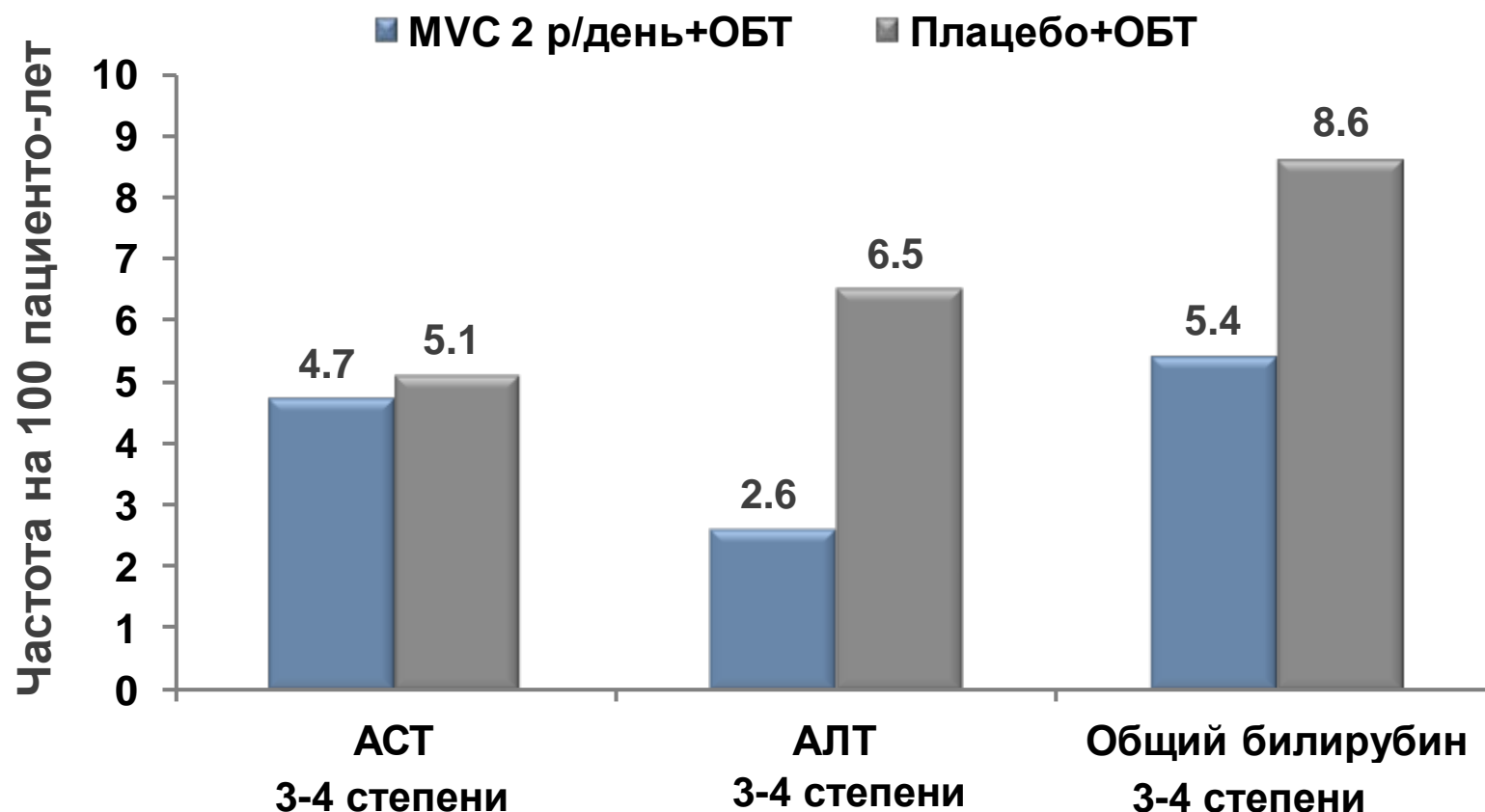
Влияние Целзентри (маравирока) на функцию печени у ВИЧ+ пациентов с опытом АРТ

Нежелательные явления со стороны печени в течение 96 недель в группе, получавшей маравирок 2 р/день

НЯ со стороны печени	Маравирок x 2 р /д + ОБТ N=426	Плацебо + ОБТ N=209
Общее время экспозиции, пациенто-лет	550,6	159,8
Пациентов с НЯ 3-4 степени со стороны печени, n (%)	13 (3,1)	5 (2,4)
Пациентов с НЯ 3-4 степени со стороны печени, связанных с терапией, n (%)	2 (0,5)	1 (0,5)
Пациентов с серьезными НЯ со стороны печени, n (%)	7 (1,6)	0
Пациентов, прекративших терапию в связи с НЯ со стороны печени, n (%)	2 (0,5)	1 (0,5)

Наблюдавшиеся НЯ со стороны печени в группе, получавшей маравирок, были сравнимы с группой плацебо

Максимальные отклонения лабораторных показателей печеночной функции в течение 96 недель



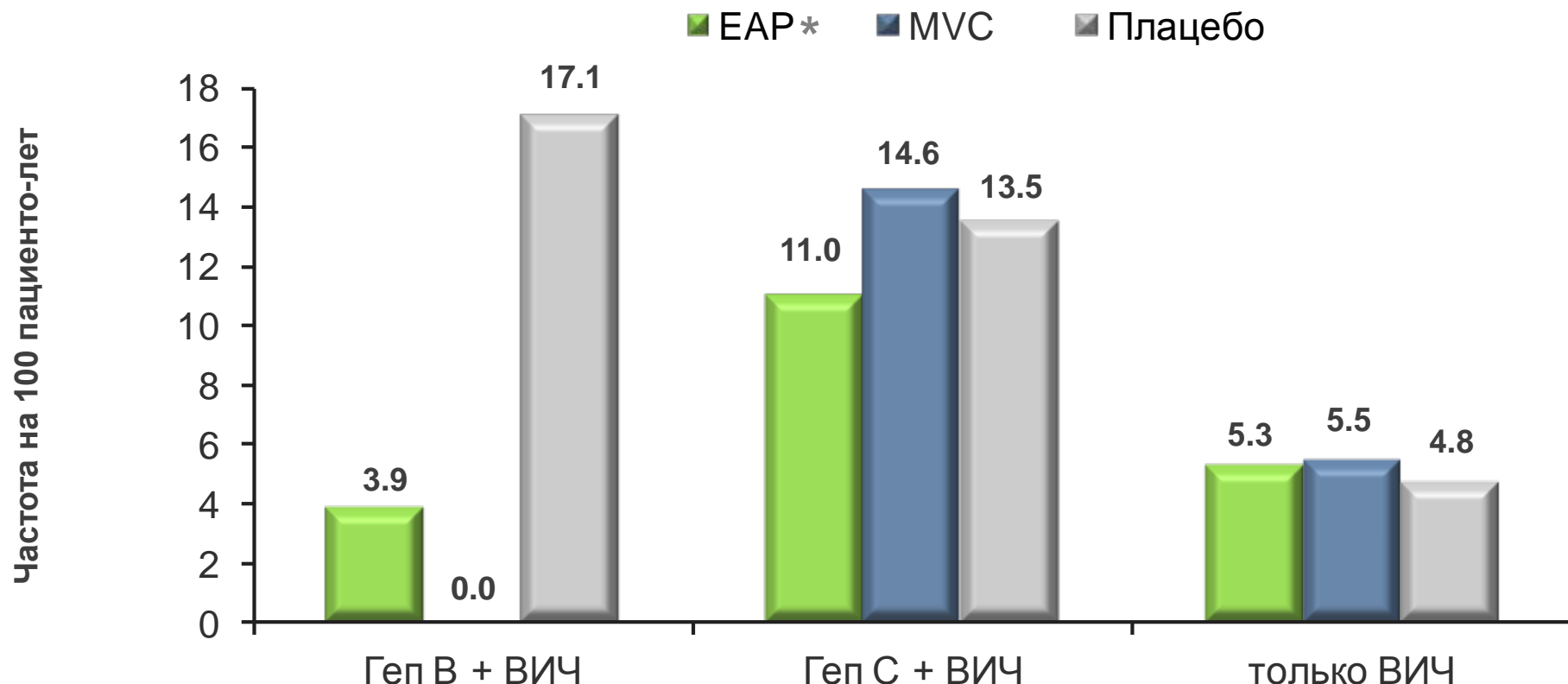
Скорректированная по времени приема частота развития нарушений функций печени была сопоставимой в группах Маравирок+ОБТ и плацебо + ОБТ

Частота сопутствующих вирусных гепатитов В и С в исследовании MOTIVATE и в рамках Программы расширенного доступа

	Программа доступа	Маравирок X 2 р/д	Плацебо
Общее количество пациентов	1020	423	204
Геп В+ ВИЧ, n (%)	50 (4.9)	25 (5.9)	12 (5.9)
Геп С + ВИЧ, n (%)	150 (14.7)	41 (9.7)	30 (14.7)
Только ВИЧ, n (%)	820 (80.4)	357 (84.4)	162 (79.4)

Пациенты с сопутствующими вирусными гепатитами В и С составляли более 5% от всей исследуемой популяции

Нежелательные явления со стороны печени у пациентов с сопутствующими вирусными гепатитами

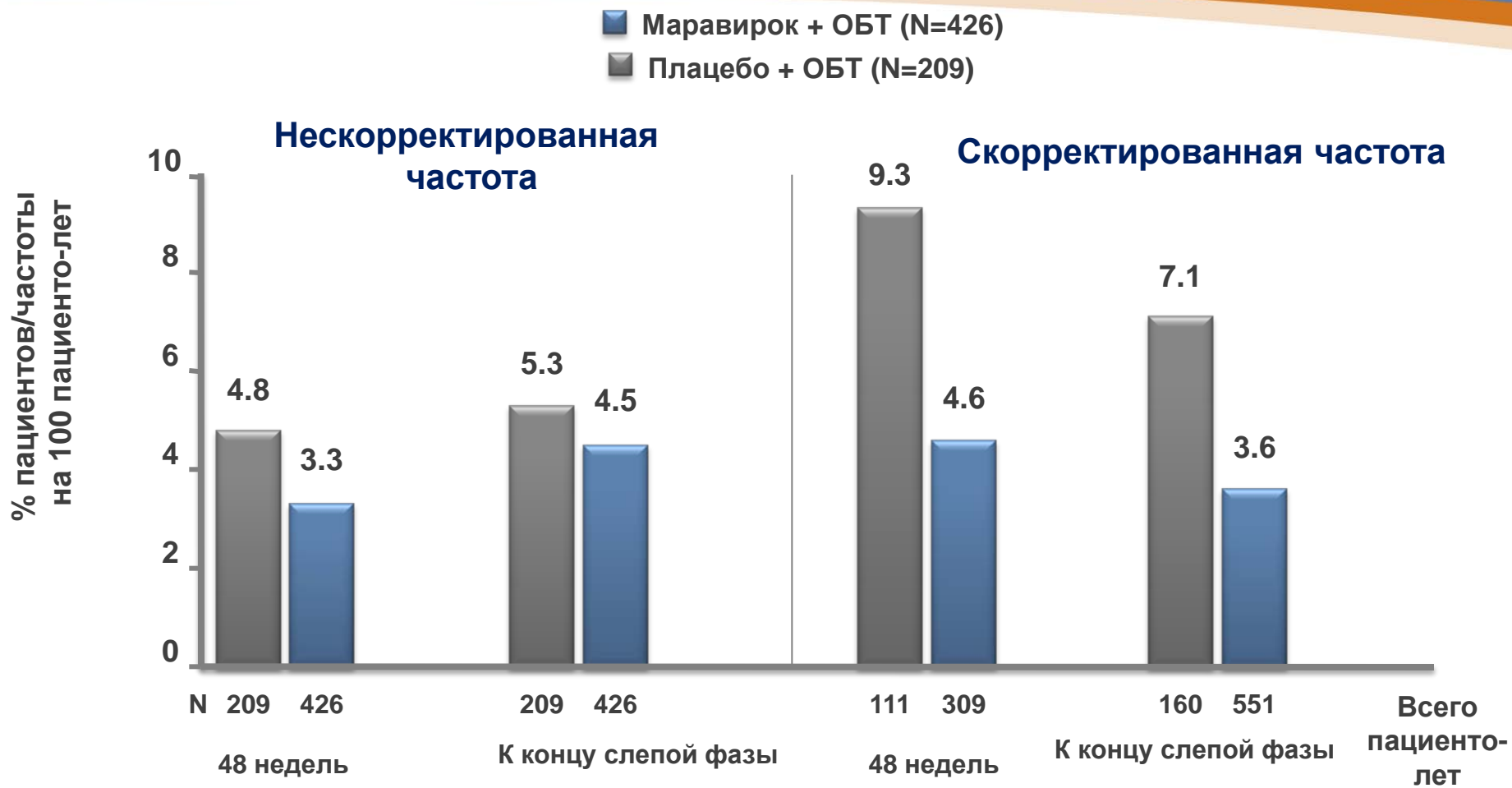


Не отмечалось повышения частоты нарушений функций печени у пациентов с коинфекциями

- EAP – Expanded Access Program, программа расширенного доступа к маравироку
- ; Lazzarin A, *et al.* Presented at 29th European AIDS Conference/EACS, 11-14 Nov 2009, Cologne, Germany. Poster LBPE13.2/10.

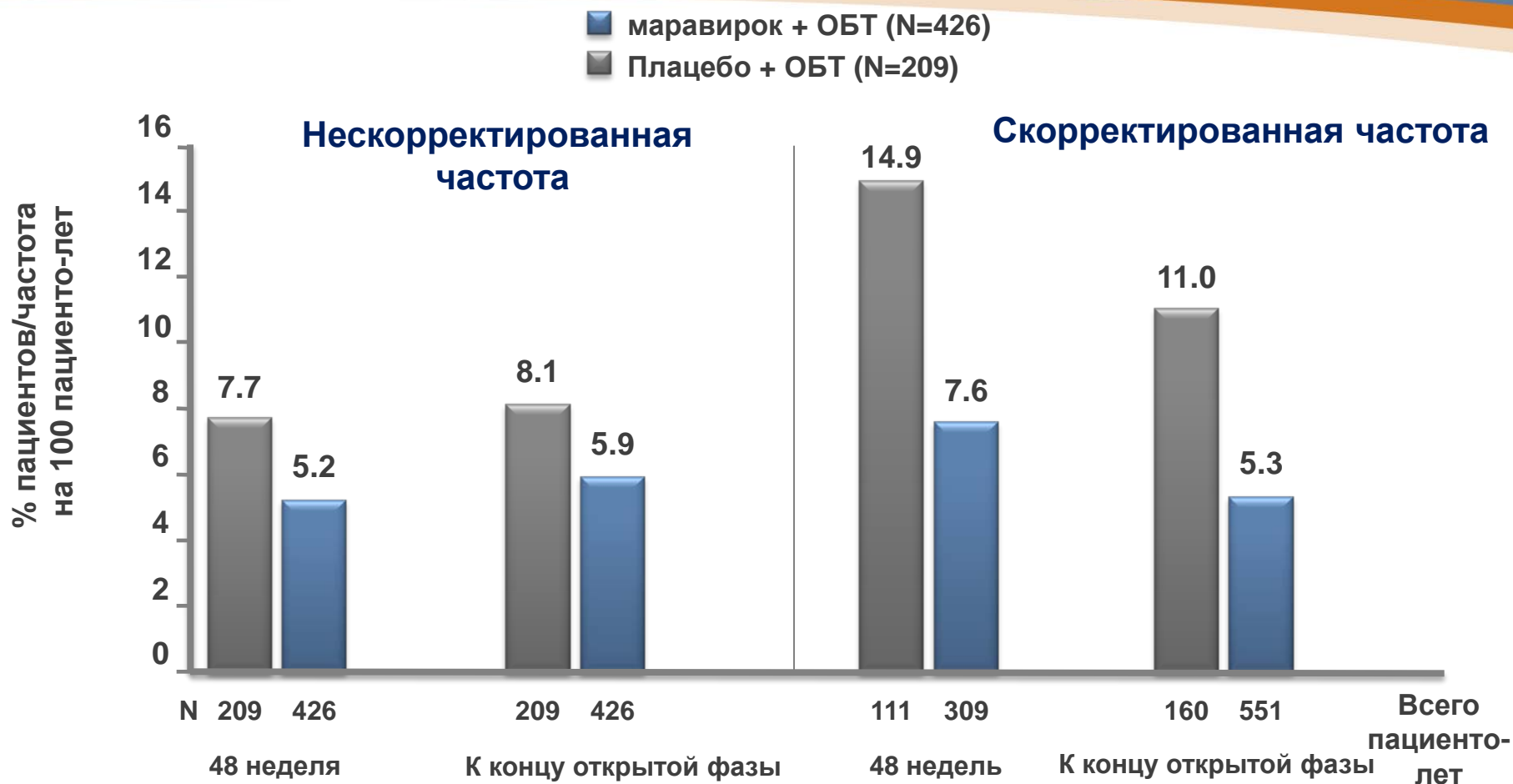
Профиль безопасности Целзентри (маравирок) у ВИЧ+ пациентов с опытом АРТ

Частота выявления злокачественных опухолей в исследовании MOTIVATE



Нет повышения частоты обнаружения злокачественных опухолей

Частота событий категории С (СПИД –ассоциированных, классификация CDC)



Не отмечено увеличения числа событий категории С (классификация CDC)

5-летняя оценка безопасности маравирока у ВИЧ+ пациентов с опытом АРТ

R. Gulick, et al.

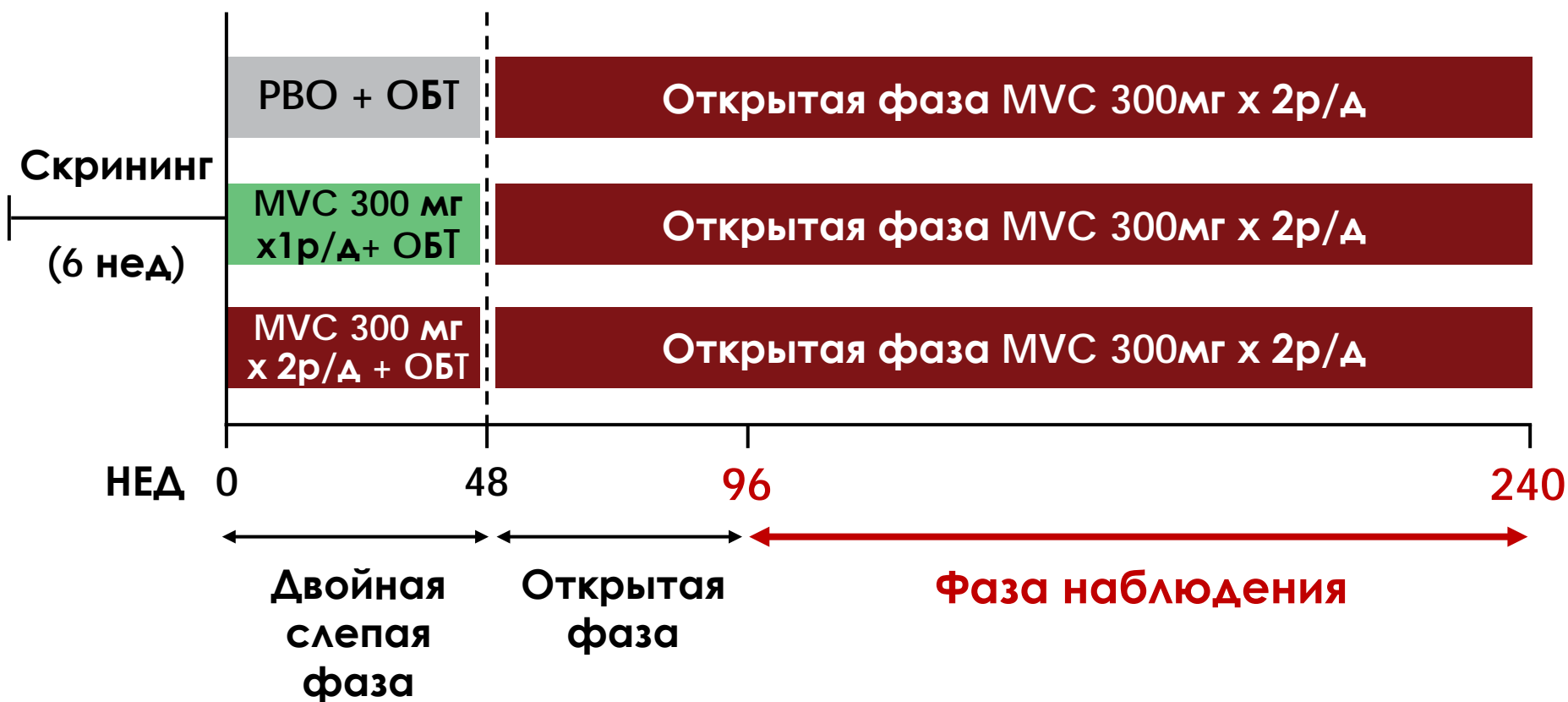
XIX International AIDS Conference

Washington, DC, USA, July 22-27, 2012

TUPE029

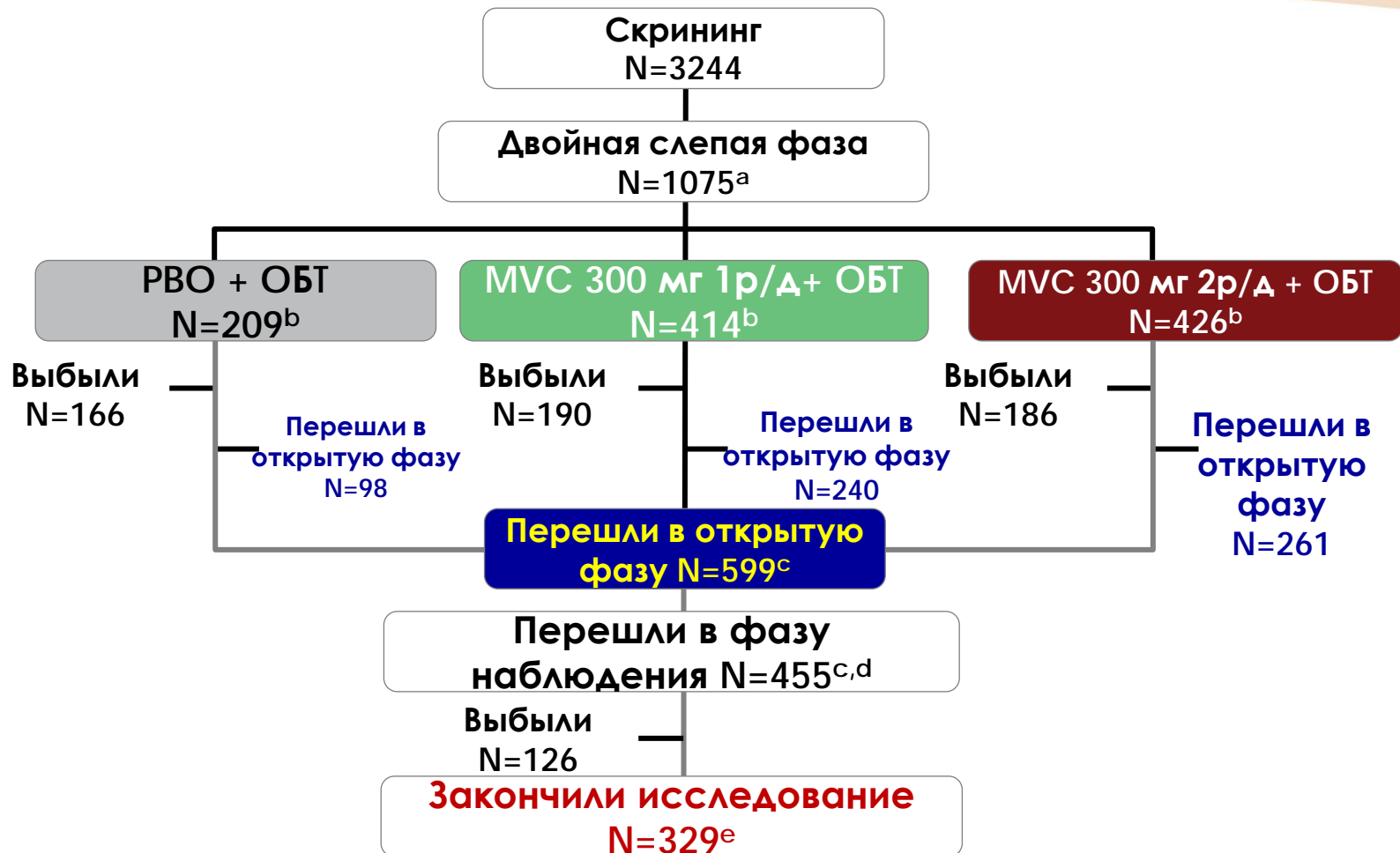
Дизайн исследований MOTIVATE 1 и 2: 5 лет наблюдения

Конец слепой фазы



ОБТ = оптимизированная базисная терапия

Исследования MOTIVATE 1 и 2: распределение пациентов



Конечные точки (выбранные для оценки долгосрочной выживаемости)

- ✓ Указанные в протоколе долгосрочные конечные точки оценивались проспективно в фазе наблюдения и ретроспективно – в двойной слепой и открытой фазах:
 - СПИД (категория C)
 - Летальные исходы (помимо указанных в протоколе)
 - Печеночная недостаточность
 - Инфекции, зафиксированные как серьезные НЯ
 - Новообразования
 - Инфаркт миокарда (ИМ) и ИБС
 - Рабдомиолиз.
- ✓ Определялась частота каждого НЯ (в.т.ч. скорректированная по воздействию)
- ✓ Были собраны данные по опыту применения маравирока, включая данные открытой фазы после переключения на MVC 300 мг x 2p/д.

Конечные точки (выбранные для оценки долгосрочной выживаемости): частота в MOTIVATE 1 и 2

Конечная точка	n (%)	Частота ^a	Скорректир. по воздействию ^b
Инфекции (СНЯ)	114 (12.2)	6.2	4.7
Категория С	78 (8.3)	3.7	3.1
Новообразования	61 (6.5)	3.0	2.4
Летальный исход	37 (3.9)	1.4	1.4
ИМ/ИБС	26 (2.8)	1.1	1.0
Печеночная недостаточность	5 (0.5)	0.2	0.2
Рабдомиолиз	5 (0.5)	0.2	0.2

^A Общее кол-во на 100 пациенто-лет

^B Событий на 100 пациенто-лет в зависимости от времени до первого события

Безопасность маравирока: данные 5 лет наблюдения в MOTIVATE 1 и 2



- ✓ После 5 лет приема MVC не выявлено новых сигналов по безопасности
- ✓ Прием MVC не увеличивал частоту отдаленных нежелательных явлений, включая ИМ и новообразования

Заключение: безопасность и переносимость маравирока



- **Каков профиль безопасности и переносимости нового препарата Целзентри?**
 - Комплексный анализ данных длительных (240 недель) наблюдений включал пациентов с опытом АРТ¹⁻⁶
 - Маравирик в целом хорошо переносился¹⁻⁶
 - Не отмечалось неожиданных или уникальных нежелательных явлений¹⁻⁶
 - Частота развития злокачественных опухолей в целом была ниже в группе маравирока^{1,4,6,7}
 - Частота СПИД-ассоциированных событий (категория С) была существенно ниже и время до их развития были существенно дольше в группе маравирока^{1,4}
- **Какое влияние оказывает маравирик на печень у пациентов с опытом терапии?**
 - Наблюдаемые нежелательные явления в группе маравирока были сопоставимы с плацебо, в том числе, у пациентов с сопутствующими вирусными гепатитами В и С^{5,8}

1. Sierra-Madero J, et al. *HIV Clin Trials*. 2010;11:125–132; 2. Gulick RM, et al. *N Engl J Med*. 2008;359:1429–1441; 3. Hardy WD, et al. *J AIDS*. 2010;55:5:558–564; 4. Cooper DA, et al. *J Infect Dis*. 2010;201:803–813; 5 Lazzarin A, et al. *10th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection*. Glasgow, UK, 7–11 Nov 2010. Poster 0422; 6 Gulick R et al. 19th IAC. 22-27 Jul 2012. Abstract TUPE029
7 Asmuth DM, et al. *J AIDS*. 2010;54:394–397; 8. Ayoub A, et al. *AIDS*. 2010;24:2743–2755; 9. MacInnes A, et al. *HIV Clin Trials*. 2011;12:24–36

Спасибо!

- The incidence of long-term survival/selected endpoints (LTS/SE) was low through five years of follow-up in this treatment-experienced patient population infected with R5 HIV-1 and exposed to MVC.
- Consistent with previous analyses from the MVC clinical development program, no obvious excess of MI or malignancies was observed.
- The MI rates reported in this analysis of treatment-experienced patients with virologic failure on their antiretroviral regimen was 1.1 events per 100 patient-years. Other cohorts have reported lower rates; however, the patient populations differed significantly from those in the current study by including treatment-naive patients at all stages of HIV disease.
 - 0.32 events per 100 patient-years in the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study.
 - 0.35 events per 100 patient-years in the Kaiser Permanente cohort.
- The malignancy rates were consistent with the rate reported in a pooled analysis of the BENCHMRK 1 and 2 studies of raltegravir (3.0 events per 100 patient-years), which involved treatment-experienced patients.
- The Prospective Observational Epidemiologic Study of Maraviroc's Safety (POEM; Study A4001067) will continue to collect safety data for five years in 3000 patients.