

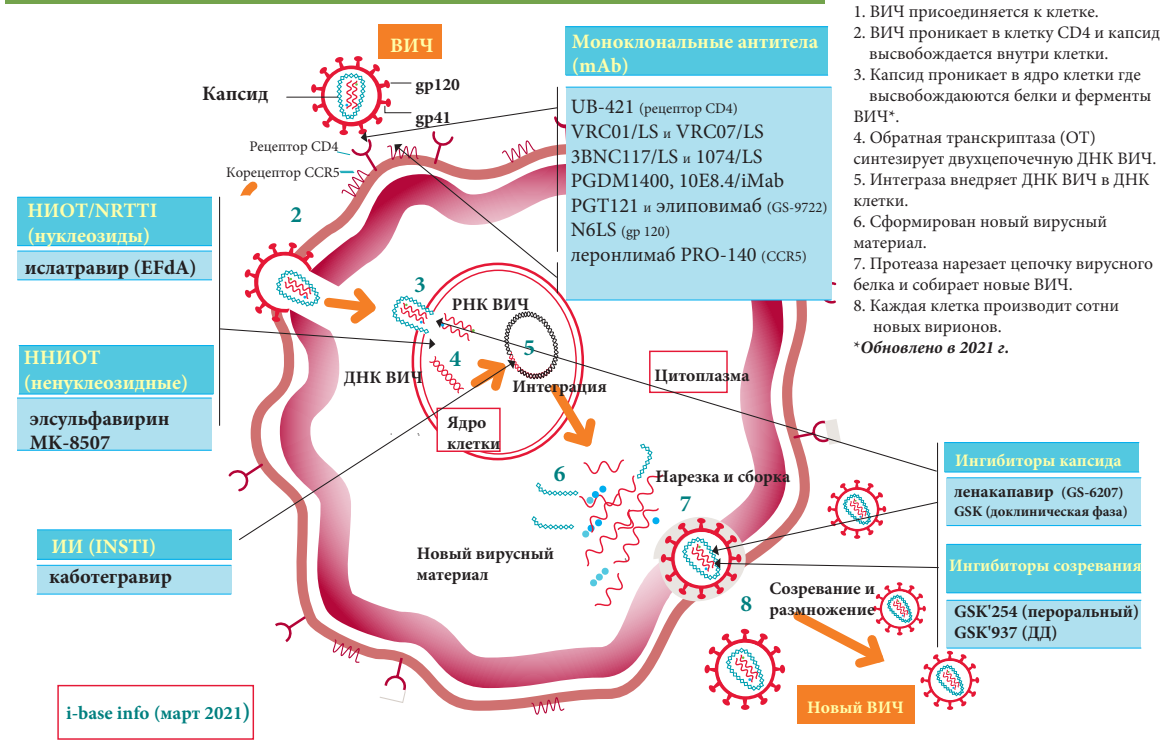
# Перспективные препараты против ВИЧ в 2021 году:

Новые препараты в разработке

Приложение к бюллетеню htb: 2021 выпуск 22:(1), 2021 г.

## Содержание

### Перспективные препараты против ВИЧ в 2021 году: мишени в жизненном цикле ВИЧ



### Этапы жизненного цикла ВИЧ

1. ВИЧ присоединяется к клетке.
  2. ВИЧ проникает в клетку CD4 и капсид высвобождается внутри клетки.
  3. Капсид проникает в ядро клетки где высвобождаются белки и ферменты ВИЧ\*.
  4. Обратная транскриптаза (ОТ) синтезирует двухцепочечную ДНК ВИЧ.
  5. Интеграза внедряет ДНК ВИЧ в ДНК клетки.
  6. Сформирован новый вирусный материал.
  7. Протеаза нарезает цепочку вирусного белка и собирает новые ВИЧ.
  8. Каждая клетка производит сотни новых вирионов.
- \*Обновлено в 2021 г.

Перспективные препараты против ВИЧ в 2021 году: новые препараты в разработке 2  
 Введение: разработка новых препаратов в 2021 году после COVID-19 2  
 Обновленные данные о жизненном цикле вируса 3  
 Обобщенная информация о достижениях за прошлый год 4  
 Данные, представленные на конференции IAS 2021 4  
 Недавно одобренные препараты и поданные заявки 5

- Инъекционные препараты каботегравир/рилпивирин длительного действия
- Фостемсавир
- Педиатрическая форма долутегравира
- Ленакапавир – для МЛУ ВИЧ

Препараты, проходящие клинические испытания фазы 2/3 6

- Ислатравир (МК-8591)
- ННИОТ МК-8501
- Ленакапавир – ингибитор капсида
- Ингибиторы созревания: GSK3640254 и GSK3739937
- Альбурвиртид

Нейтрализующие антитела широкого спектра (bNAbs) против ВИЧ 10

- Антитело VRC01 как средство профилактики в исследованиях AMP (антитело-опосредованная профилактика)

- bNAbs как средство профилактики во время беременности и грудного вскармливания
  - Применение bNAbs в качестве стратегии достижения ремиссии и излечения
  - Другие исследования в сфере bNAb
- Другие соединения 12
- Прекращение клинических испытаний препаратов 12
- МК-8504 и МК-8583
  - Комбинектин
- Выводы 12
- Библиографические ссылки 12

### Рисунки и таблицы

- Рис. 1. Перспективные препараты против ВИЧ в 2021 году: мишени в жизненном цикле ВИЧ 3
- Рис. 2. Капсид ВИЧ сбрасывает оболочку в ядре клетки CD4 3
- Таблица 1. Препараты, недавно одобренные регуляторными органами, и поданные заявки 5
- Таблица 2. Перспективные лекарственные соединения для лечения ВИЧ по фазам клинических испытаний 7
- Таблица 3. Исследования bNAbs для профилактики, лечения или излечения 11
- Таблица 4. Лекарственные соединения, не показавшие новых результатов 12

## Перспективные препараты против ВИЧ в 2021 году: новые препараты в разработке – август 2021 года

### Simon Collins, HIV i-Base

**Доступны две версии этого доклада, обе в формате PDF.**

1. В эту полную электронную версию, доступную онлайн, включено больше информации по каждому препарату с полным списком библиографических ссылок.

Загрузить полную версию - PDF (500 Kb)

2. Облегченная версия ("Pipeline-lite") содержит сокращенную информацию о каждом препарате и включена в Целевой отчет (i-Base Fit For Purpose).

Загрузить облегченную версию - PDF (500 Kb)

### Список сокращений

CROI	Конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям
EMA	Европейское агентство по лекарственным средствам
FDA	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США)
IAS	Международное общество борьбы со СПИДом
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
MHRA	Управление по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения (Соединенное Королевство)

## h-tb

БЮЛЛЕТЕНЬ ПО ЛЕЧЕНИЮ ВИЧ

Редактор: Simon Collins

Пишущий редактор: Polly Clayden

Консультанты по медицинским вопросам:

Dr Tristan Barber, Royal Free Hospital, London.  
 Dr Karen Beckerman, Albert Einstein College of Medicine, NYC.  
 Dr Sanjay Bhagani, Royal Free Hospital, London.  
 Prof. Diana Gibb, Medical Research Council, London.  
 Dr Gareth Hardy, PhD.  
 Prof. Saye Khoo, University of Liverpool Hospital.  
 Prof. Clive Loveday, International Laboratory Virology Centre.  
 Prof. James McIntyre, Chris Hani Baragwanath Hosp. South Africa  
 Dr Graeme Moyle, Chelsea & Westminster Hosp, London.  
 Dr Stefan Mauss, Düsseldorf.  
 Prof. Caroline Sabin, UCL Medical School, London.  
 Dr Graham P Taylor, Imperial College, London.  
 Dr Stephen Taylor, Birmingham Heartlands Hospital.  
 Dr Gareth Tudor-Williams, Imperial College, London.  
 Dr Edmund Wilkins, Manchester General Hospital, Manchester.

НТВ - это некоммерческая публикация силами сообщества, цель которой - предоставить обзор наиболее важных медицинских достижений, связанных с клиническим ведением ВИЧ и сопутствующих заболеваний, а также с доступом к лечению. Комментарии к статьям собраны из ответов консультантов, авторов и редакторов..

**HIV i-Base - зарегистрированный благотворительный фонд 1081905; регистрационный номер компании 3962064. НТВ ранее назывался DrFax.**

## Введение: разработка новых препаратов в 2021 г. после COVID-19

**В данном отчете рассматриваются достижения в разработке препаратов за последние 14 месяцев с момента выхода последнего издания, подготовленного для CROI 2020. [1]**

**Он также обновлен и включает важные результаты, представленные на виртуальной конференции IAS 2021.**

В этом году в сфере разработки новых препаратов против ВИЧ произошло много интересных и значительных событий.

Три основные компании, занимающиеся разработкой лекарственных препаратов - Gilead Sciences, Merck/MSD и Viiv Healthcare, - сосредоточены на упрощении АРТ. Все они имеют действующие или перспективные двойные схемы лечения с использованием современных препаратов, которые отличаются более мощным действием. Эти компании также разработали соединения длительного действия для новых классов препаратов. Если они будут эффективны, то в течение нескольких лет у нас может появиться множество альтернатив ежедневной пероральной схеме АРТ.

Это также уникальное время, поскольку многие из разрабатываемых соединений потенциально могут быть использованы как для лечения, так и для профилактики. Кроме того, впервые за многие годы большая часть текущих разработок относится к новым классам препаратов, которые могут быть использованы для людей, не получающих лечения, не имеющих опыта лечения и пациентов, живущих с ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ВИЧ).

Те же компании, которые разрабатывают новые препараты для лечения и профилактики, также инвестируют в стратегии излечения ВИЧ.

Теперь исследовательская задача состоит не только в том, чтобы создать более эффективные и переносимые методы лечения - а эта планка уже установлена высоко, - но и в том, чтобы обеспечить их доступность, и чтобы участники регистрационных исследований отражали демографические характеристики глобальной популяции ВИЧ.

В этом году на CROI был представлен систематический обзор демографических данных отраслевых исследований, подготовленный американской общественной организацией Коалиция активистов по лечению СПИДа (AIDS Treatment Activists Coalition (ATAC)). [2]

Группа изучила 146 исследований 2-й, 3-й и 4-й фаз и наблюдательных когорт за период с 2010 по 2020 год. В исследованиях по-прежнему были больше представлены мужчины, данные об их этнической/расовой принадлежности не упоминались в 65% исследований, а в тех случаях, когда эти данные были представлены, они были неоптимальными. Географическое разнообразие также было незначительным, поскольку 75% исследований проводились в США. Лишь в немногих исследованиях указывались трансгендерные участники, а критерии включения верхних возрастных границ в основном исключали пожилых людей.

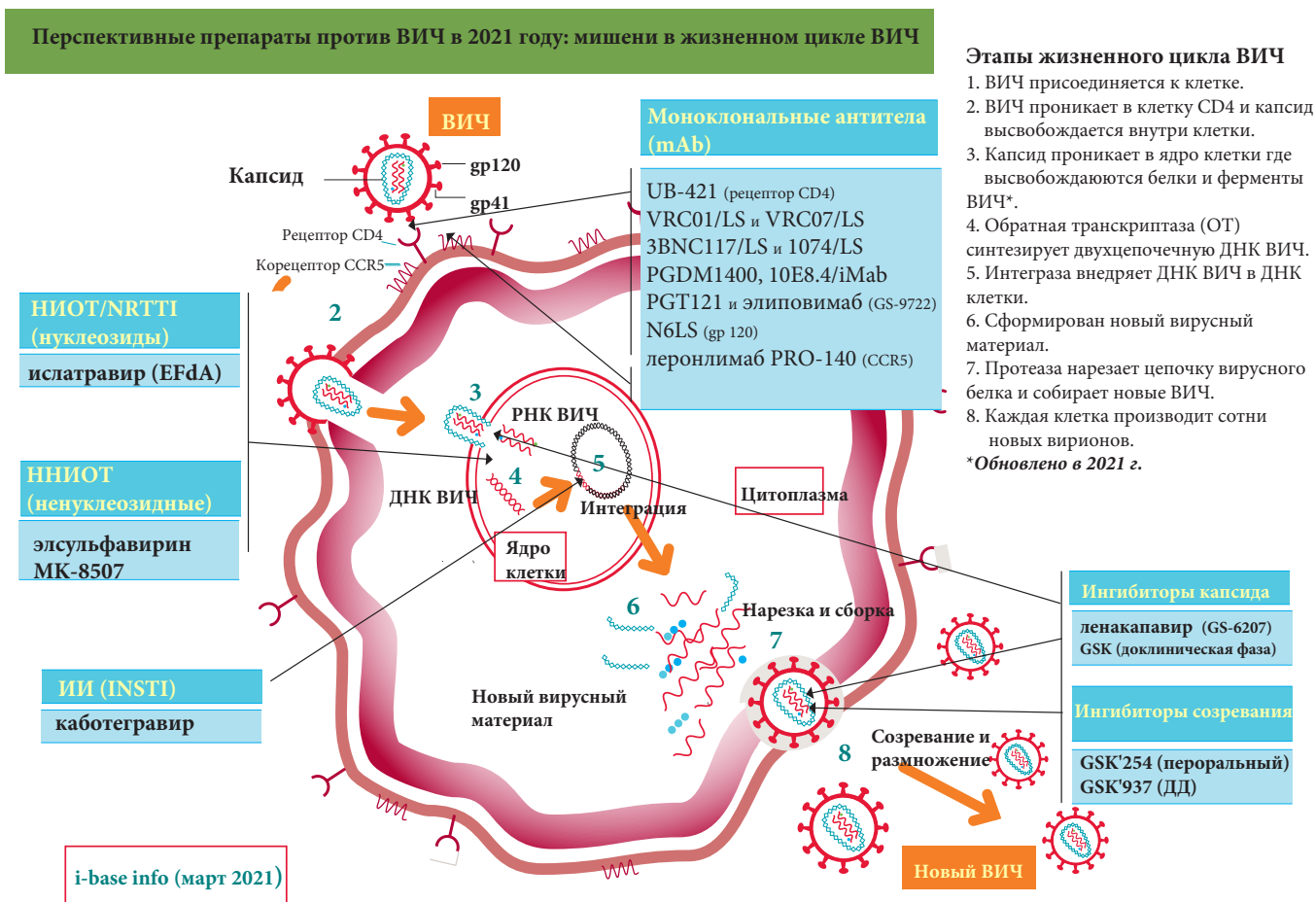
В этом году составление данного отчета было сопряжено с трудностями. Некоторые исследования в области ВИЧ были отложены или остановлены из-за COVID-19. Другие события было труднее отследить из-за перехода на виртуальные встречи.

Тем не менее, это захватывающее время. Отчет о разработке препаратов в 2021 году включает обновленную информацию о следующих препаратах:

Каботегравир длительного действия и рилпивирин, фостемсавир, ислатравир, МК-8507 (ННИОТ), ленакапавир (ингибитор капсида), GSK3640254 (ингибитор созревания) и ограниченная информация о нескольких нейтрализующих антителах широкого спектра (bNAbs).

В отчете этого года также обновлена информация о жизненном цикле вируса, согласно которой сбрасывание оболочки капсида происходит в клеточном ядре, а не в цитоплазме. Продолжающиеся в течение нескольких лет дебаты между различными исследовательскими группами, похоже, были разрешены на CROI 2020 с помощью убедительной электронной микроскопии. Рекомендуемый просмотр - [3].

Рис. 1. Перспективные препараты против ВИЧ в 2021 году: мишени в жизненном цикле ВИЧ



**Ключ:** ИИ – ингибитор переноса цепи интегразой (INSTI); ДД – длительного действия; МАТ – моноклональное антитело; НИОТ – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; ННИОТ – ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

## Обновленные данные о жизненном цикле вируса

В течение нескольких лет продолжают научные споры о времени и вероятном месте сбрасывания оболочки вирусного капсида.

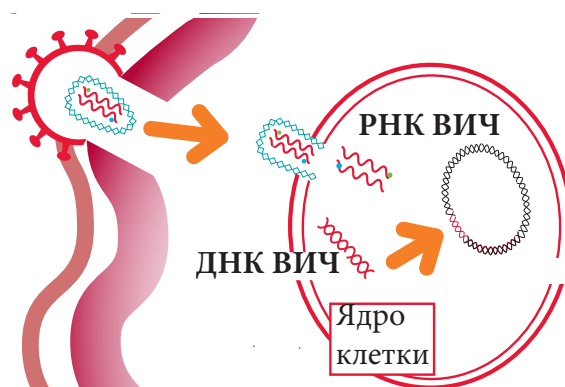
В настоящее время, похоже, установлено, что это происходит на поздней стадии, что опровергает десятилетиями бытовавшее мнение о том, что обратная транскриптаза преобразует РНК ВИЧ в ДНК в цитоплазме.

В нескольких исследованиях, представленных на CROI 2021, было показано, что капсид ВИЧ остается неповрежденным до входа в ядро клетки CD4, в том числе, об этом шла речь в ходе пленарной лекции с впечатляющей анимацией электронной микроскопии. [1, 2, 3] См. Рис. 2.

Меченые радиоизотопами белки позволили увидеть «путешествие» капсида в режиме реального времени. Капсид проскальзывал через поры в ядерных поровых комплексах (это крупные белковые комплексы, пронизывающие ядерную мембрану и осуществляющие транспорт макромолекул между цитоплазмой и ядром клетки – прим. переводчика), сначала узким концом, с запасом в нанометры.

Мы рассматриваем получение этой новой информации в качестве подходящего момента для обновления наших диаграмм, отображающих жизненный цикл вируса.

Рис. 2. Капсид ВИЧ сбрасывает оболочку в ядре клетки CD4.



## Обобщенная информация о достижениях за прошлый год

### Ниже приведен перечень основных новостей за прошедший год:

- Одобрение каботегавира/рилпивирина ДД в ЕС и США в январе 2021 года, хотя процесс получения допуска в NHS все еще продолжается.
- Одобрение фостемсавира для лечения МЛУ-ВИЧ в ЕС и США в январе 2021 года и июле 2020 года соответственно.
- Результаты фазы 2/3 с использованием ислатравира (Merck/MSD), в том числе при двойной АРТ с доравирином. Фармакокинетические данные (ФК), подтверждающие возможность использования одной таблетки в месяц в качестве доконтактной профилактики (ДКП).
- НИИОТ МК-8507 для приема один раз в неделю в настоящее время проходит фазу 2 исследований в комбинации с ислатравиром (также принимается раз в неделю).
- Были представлены первые результаты по пероральной и подкожной формам ингибитора созревания (GSK-254) от компании ViiV, а также по лечению как пациентов, ранее не получавших лечение, так и пациентов с МЛУ-ВИЧ.
- Компании Gilead и Merck/MSD объявили о новом партнерстве по разработке препаратов длительного действия.
- Ингибитор капсида ВИЧ длительного действия ленакапавир показал клинически значимые результаты среди пациентов, ранее не получавших лечения, и пациентов с лекарственной устойчивостью, а также уже есть данные о применении препарата на животных для ДКП. Ленакапавир вводится каждые 6 месяцев.
- Ограниченные результаты фазы 3 исследования альбурвиртида, который вводится в виде еженедельной инъекции.
- bNABs (нейтрализующие антитела широкого спектра): разработки включают результаты исследований AMP (antibody-mediated prevention – антитело-опосредованная профилактика) с целью формирования гуморального иммунитета с использованием антитела VRC01 в качестве средства профилактики. В многочисленных других исследованиях антитела bNABs используются в комбинациях для профилактики и лечения.
- Исследования комбинектина, МК-8504 и МК-8583, были прекращены.

## Данные, представленные на конференции IAS 2021

### Хотя в данном отчете в основном рассматриваются достижения за прошедший год, на конференции IAS 2021 были представлены впечатляющие результаты по большинству лекарственных соединений.

К ним относятся важные исследования почти всех разрабатываемых соединений, в частности каботегавира/рилпивирина длительного действия, фостемсавира, ленакапавира (в качестве лечения и ДКП), ислатравира (в качестве лечения и ДКП) и альбурвиртида.

- Несколько исследований по внедрению показали, что практические аспекты назначения инъекционных АРТ длительного действия могут быть преодолены.
- Анализ потенциальной исходной резистентности к каботегавиру/рилпивирину ДД в рамках большой французской базы данных показал, что в 7% из >4000 случаев была резистентность к рилпивирину у пациентов, ранее не получавших лечение.
- Два постера по фостемсавиру: о побочных эффектах до 96 недели и о препаратах в фоновой схеме в исследовании BRIGHTE.
- Данные об эффективности и безопасности педиатрической формы долутегавира крупного международного исследования ODYSSEY среди детей, ранее не получавших лечение, и тех, кто получает АРВ-терапию.
- Данные по безопасности двойной АРТ ислатравир/доравирин в фазе 2 за 96 недель, включая результаты воздействия на кости и почки, а также применение при заболеваниях почек.
- Исследования ДКП на основе ислатравира включали данные о ФК, которые легко подтверждают возможность приема перорального препарата один раз в месяц и планы по добавлению ислатравира в вагинальное кольцо (в сочетании с контрацептивом).
- Два постера по ФК GS-8507, демонстрирующие отсутствие лекарственных взаимодействий с ислатравиром или пероральными контрацептивами.
- bNABs: использование в исследованиях по излечению ВИЧ, анализ чувствительности в исследованиях AMP.
- Результаты фазы 3 клинического испытания альбурвиртида: двойная АРТ с лопинавиром.

Таблица 1. Препараты, недавно одобренные регуляторными органами, и поданные заявки

Соединение/форма выпуска	Класс	Одобен/подана заявка	Компания
Каботегравир ДД и рилпивирин ДД для инъекций	ИИ+ННИОТ для инъекций.	Одобен в США: январь 2021. Одобен в ЕС: январь 2021.	ViiV Healthcare Janssen
Фостемсавир	Ингибитор присоединения gp120.	Одобен в США: июль 2020. Одобен в ЕС: январь 2021.	ViiV Healthcare
Долутегравир, педиатрическая форма	Ингибитор интегразы.	Подана заявка в США: июль 2020 Подана заявка в ЕС: ноябрь 2020	ViiV Healthcare
Ленакапавир	Ингибитор капсида для лечения МЛУ-ВИЧ.	Подана заявка в США: июль 2021. Подана заявка в ЕС: август 2021	Gilead Sciences

## Недавно одобренные препараты и поданные заявки

**В течение прошлого года были одобрены к использованию несколько препаратов, а также была подана заявка в FDA на одобрение ленакапавира для лечения МЛУ-ВИЧ.**

### Инъекционные препараты каботегравир/рилпивирин длительного действия (CAB/RPV LA)

**После завершения масштабных исследований двойная инъекционная комбинация каботегравира и рилпивирина длительного действия была одобрена FDA и EMA. Показания к применению - в качестве варианта перехода для людей с неопределяемой вирусной нагрузкой на текущей схеме АРТ.**

21 декабря 2020 года одобрение EMA предусматривало возможность введения дозы препарата один раз в два месяца. Каждый препарат также продается под отдельными торговыми названиями: каботегравир (Вокабрия) и рилпивирин (Рекамбис). [1]

Возможность введения препарата один раз в два месяца была основана на результатах исследования ATLAS-2M с использованием более высокой дозы 600/900 на протяжении всего периода (с последующим наблюдением до 96 недель). В обоих исследованиях использовались пероральные препараты в течение первого месяца. [2, 6]

В январе 2021 года эта двойная комбинация была одобрена Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) с показанием только для ежемесячных инъекций. Оба препарата выпускаются в комбинированной форме и продаются на рынке США под торговым названием «Кабенува» (Cabenuva). [3]

Однако 24 февраля 2021 года компания ViiV подала в FDA заявку на расширение показаний для инъекций раз в два месяца. [4]

Оба одобрения регуляторных органов были основаны на результатах международных исследований FLAIR и ATLAS фазы 3 (с общим количеством участников >1200). В объединенных исследованиях около 25% участников составляли женщины и 70% - европеоидной расы. Вирусологическая эффективность составила >95%, при этом примерно 1-2% соответствовали критериям вирусологической неудачи, определенной протоколом, на 48-й неделе. В настоящее время сообщается о продолжении наблюдения за участниками обоих исследований до 96-й недели. [5, 6]

Переносимость в целом очень хорошая, реакции на месте инъекции были распространенными, но легкими и не приводили к прекращению лечения. Участники сообщили об улучшении качества жизни, но эти результаты были получены от людей, которые сами выбрали для себя инъекционное лечение.

Эти препараты длительного действия также вызывают новые вопросы практического характера, включая приверженность, пропуски приема препарата, проблемы с поставками: сообщалось, что обнаруживаемый уровень препарата после введения одной дозы может сохраняться более трех лет. Также следует учитывать сложности для систем здравоохранения, связанные с переходом на инъекционное лечение.

На конференции CROI 2021 были также представлены результаты разных аспектов применения CAB/RPV ДД. [7–13]

- Улучшение маркеров костного метаболизма и функции почек (при переходе с АРТ на основе TDF). [7, 8]
- Безопасность при нарушении функций печени. [9]
- Аналогичные результаты эффективности у пожилых людей (сравнивались группы старше и младше 50 лет). [10]
- Популяционное моделирование ФК для стратегий в случае пропущенных доз или доз, введенных с опозданием. [11, 12]
- Ограниченные данные о медианных изменениях веса и уровня липидов существенно не отличались от контрольных групп на 48 неделе. [13]

Результаты 124-й недели исследования FLAIR были представлены на конференциях в Глазго в 2020 году и IAS 2021. Эти результаты также включали ограниченные данные участников, не принимавших препарат перорально в течение первого месяца. [14, 15]

Однако во французском исследовании, в ходе которого изучалась большая база данных по лекарственной устойчивости (>4200 образцов с 2010 по 2020 год с анализом последовательностей как интегразы, так и ННИОТ), сообщалось, что примерно у 7% людей, ранее не получавших лечение, могут передаваться мутации к рилпивирину, особенно у людей с ВИЧ подтипа А. Устойчивость к каботегравиру составляла <1,0%. В исследовании подчеркивается необходимость проведения исходного генотипического теста на резистентность для выявления полиморфизмов, передаваемой лекарственной устойчивости и определения субтипа ВИЧ-1. [16]

Дополнительные сведения см. полную информацию о назначении препарата. [17]

Каботегравир также изучается в качестве препарата для профилактики ВИЧ-инфекции. В последних исследованиях фазы 3 HPTN 083 и HPTN 084 сообщается о превосходстве препарата по сравнению с ежедневным пероральным приемом TDF/FTC у трансгендерных женщин и мужчин-геев. [18, 19]

### Фостемсавир

**Применение фостемсавира (ингибитора присоединения gp-120) для лечения МЛУ-ВИЧ было одобрено в США и ЕС – в июле 2020 и январе 2021 года соответственно. [1, 2]**

Это одобрение было основано на результатах 96-недельного

международного исследования BRIGHTE у пациентов с множественной лекарственной устойчивостью, представленных на конференции IAS в 2019 г. [3]. Были проанализированы результаты 272 участников рандомизированного исследования и 99 участников, принимавших фостемсавир. Дальнейшие результаты анализа за 96 недель приема препарата были представлены на конференции IAS 2021, включая новые анализы побочных эффектов и разнообразия методов лечения, используемых в фоновой АРТ, - хотя в первую очередь это был долутегравир с приемом два раза в сутки. [4, 5]

Как подтверждают результаты исследования BRIGHTE, фостемсавир – препарат нового класса – может стать спасительным вариантом для небольшого процента людей с МЛУ-ВИЧ.

Фостемсавир - это пероральный препарат, принимаемый два раза в сутки. Для получения полной информации ознакомьтесь с характеристиками препарата. [6]

Препарат длительного действия/продолженного высвобождения также изучается в рамках исследования фазы 1. [7]

## Педиатрическая форма долутегавира

**В этом году были также одобрены новые педиатрические формы долутегавира, что должно кардинальным образом расширить возможности для лечения детей во всем мире.**

12 июня 2020 года Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрило долутегавир (Tivicay) в таблетках и долутегавир в таблетках для приготовления суспензии для перорального применения (Tivicay PD) в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у младенцев и детей. [1]

Одобрение было предоставлено производителю-разработчику, компании Viiv Healthcare. Новые препараты предназначены для педиатрических пациентов в возрасте не менее 4 недель и весом не менее 3 кг, ранее не получавших АРТ или имеющих опыт АРТ, но не получавших ранее ингибитор интегразы (ИИ).

12 ноября EMA дало положительное заключение, рекомендуя одобрение долутегавира 5 мг диспергируемых таблеток для детей младшего возраста с ВИЧ. [2]

В ряде презентаций на конференции IAS 2021 были представлены дополнительные результаты крупного международного исследования ODYSSEY - на основе дополнительной когорты из 85 младенцев и детей весом менее 14 кг. Были подтверждены хорошие результаты эффективности на 36 неделе у детей младшего возраста, но также сообщалось о четырех случаях лекарственной устойчивости в основной группе старшего возраста в исследовании ODYSSEY, что свидетельствует о важности доступа к новым АРВ-препаратам, которые находятся в разработке. [3, 4]

Более полные результаты были также представлены на педиатрическом семинаре, проведенном непосредственно перед конференцией IAS. [5]

Данные по безопасности в основном исследовании ODYSSEY также были в целом хорошими, но указывали на то, что у некоторых участников проявлялись побочные эффекты со стороны ЦНС и были изменения настроения. [6, 7, 8]

С более подробной информацией можно ознакомиться в отчете о педиатрических препаратах в разработке. [9]

## Ленакапавир – для лечения МЛУ-ВИЧ

**28 июня 2021 года в FDA США была подана заявка на применение ленакапавира для лечения МЛУ-ВИЧ несмотря на то, что препарат все еще проходит исследования фазы 2 для лечения [1].**

Хотя в настоящее время в странах с высоким уровнем дохода очень мало людей с МЛУ-ВИЧ, в заявке не указывался статус орфанного препарата. Это связано с тем, что планируется подать заявку позже на применение

ленакапавира для лечения групп населения, ранее не получавших и получающих лечение.

Заявка на применение препарата для лечения МЛУ-ВИЧ была основана на результатах исследования CAPELLA фазы 2/3, в котором приняли участие 72 пациента с большим опытом лечения, имевших множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) ВИЧ, по крайней мере, к трем классам препаратов. [2, 3]

Половина участников была рандомизирована (2:1) на прием ленакапавира или плацебо в течение 14 дней (до оптимизации лечения), а половина принимала ленакапавир. Медиана (диапазон) изменения вирусной нагрузки составила -2,0 log копий/мл (диапазон: от -3,29 до -0,29) против -0,08 (от -1,93 до +0,31) в группе принимавших препарат и группе плацебо соответственно.

Клинические результаты на 26-й неделе от 36 участников рандомизированной части данного исследования также были представлены на конференции IAS 2021. [4]

Средний возраст участников составил 52 года (диапазон: от 23 до 78 лет), 25% – женщины, 38% - чернокожие и 28% - латиноамериканского происхождения.

Медиана жизни с ВИЧ участников была примерно 24 года (диапазон: от 9 до 44 лет). Широкая лекарственная устойчивость к >2 препаратам каждого класса на исходном уровне составляла: 99% (НИОТ), 97% (ННИОТ), 81% (ИП) и 69% (ИИ).

Были получены следующие результаты: 81% (n=29/36) участников достигли неопределяемой вирусной нагрузки (<50 копий/мл) и у 89% (32/36) ВН составила <200 копий/мл. Потерянных данных не было, при этом 7 и 4 участника имели вирусную нагрузку >50 и >200 копий/мл соответственно. Хотя число участников невелико, 4/6 участников, не принимавших активных фоновых препаратов, также достигли уровня <50 копий/мл.

В среднем число CD4 возросло до 81 клеток/мм3, включая увеличение до >50 клеток/мм3 у 8/36 участников, у которых количество CD4 было <50 клеток/мм3 на исходном уровне.

Имеются ограниченные данные по 11 участникам, которые отвечали критериям тестирования на резистентность. Из них у 4/11 развились новые мутации, связанные с лекарственной устойчивостью к ленакапавиру: M66I (4), Q67H (1), K70N/R/S (1) и N74D (1), хотя соответствующее фенотипическое воздействие не обсуждалось. Из них у 3/4 позже была достигнута вирусная супрессия (одному пациенту изменили фоновую схему, а двум другим ее не меняли). Один человек, не принимавший других эффективных препаратов, у которого не была достигнута неопределяемая ВН, сообщил о снижении вирусной нагрузки на -1,7 log. Хотя не было зарегистрировано новых мутаций устойчивости к другим АРТ, это, вероятно, связано с относительно коротким периодом наблюдения.

Переносимость была хорошей: никто не покинул исследование, и не было отмечено серьезных побочных эффектов, связанных с приемом препарата. Реакции в месте инъекции были распространены (56%; 40/72), но в основном 1 степени (28/40), которые прошли через несколько дней. Ни одна из них не была 4 степени, а две реакции 3 степени прошли к 4 и 8 дню.

После этого все участники получили вторую 6-месячную инъекцию.

Заявка в EMA в Европе была подана в августе 2021 года, а принятие окончательного решения, как ожидается, займет около года. [2]

Подача заявки в MHRA в Великобритании, скорее всего, последует за решением ЕС. В течение этого периода будет действовать ограниченная программа, которая, как мы надеемся, позволит получить доступ к препарату людям, испытывающим острую потребность в нем, хотя подробности пока не разглашаются.

Для получения более подробной информации см. основной раздел о ленакапавире ниже.

**Таблица 2. Перспективные лекарственные соединения для лечения ВИЧ по фазам клинических исследований (не включая отдельные bNAbs)**

Соединение/ Компания	Класс	Примечания	Фаза
Ислатравир (EFdA) Merck/MSD	НИТОТ (нуклеозидный ингибитор транслокации обратной транскриптазы)	Сильнодействующий, низкодозовый, активный в отношении устойчивости к НИОТ. Длительный период полувыведения, есть потенциал для перорального применения (в дозировках для ежедневного, еженедельного и, возможно, ежемесячного приема) или в виде имплантата (раз в год). Формы для введения раз в месяц и раз в год предназначены для ДКП.	Фаза 2/3
Ислатравир / ЗТС / доравирин Merck/MSD	ФКД (фиксированная комбинация доз): НИТОТ + НИОТ+ ННИОТ	ФКД с дженериком ЗТС и ННИОТ доравирином. В текущих исследованиях использовалась тройная комбинация для начальной АРТ и переход на ислатравир/доравирин для двухкомпонентной поддерживающей АРТ.	Фаза 3
Ислатравир / доравирин Merck/MSD	ФКД: НИТОТ + ННИОТ	Двухкомпонентный препарат-ФКД с ННИОТ доравирином. В настоящее время в исследованиях рассматривается как вариант для перехода после достижения вирусной супрессии на трехкомпонентной АРТ.	Фаза 3
МК-8507 Merck/MSD	ННИОТ	Новый ННИОТ. Исследуется его применение в комбинации с еженедельной дозой ислатравира.	Фаза 2
Ленакапавир Gilead	Ингибитор капсида	Продемонстрирована активность на нескольких стадиях жизненного цикла вируса. Подкожная инъекция каждые шесть месяцев. Данные фазы 3 исследования для лечения МЛУ-ВИЧ представлены на CROI 2021 и IAS 2021. Результаты 2-й фазы у пациентов, ранее не получавших лечения, представлены на IAS 2021. Исследования фазы 3 для использования в качестве ДКП только начинаются.	Фаза 2 и 3
Ингибиторы созревания: GSK3640254 и GSK3739937	Ингибитор созревания	Ингибитор созревания в фазе 2 клинических испытаний	Фаза 2
Альбувиртид	Ингибитор слияния	Аналогичен энфувиртиду (Т-20). Препарат длительного действия для применения раз в неделю. Уже одобрен в Китае, но данные фазы 3 были представлены только недавно на конференции IAS 2021. Разработан компанией Frontier Biotechnologies. Изучается в США вместе с bNAbs для лечения МЛУ-ВИЧ.	Фаза 3
bNAbs: леронлимаб, UB-421, VRC01, 3BNC117, 10-1074, 10E8, N6, PGDM1400 и PGT121 и др.	bNAbs: множественные мишени включают связывание рецептора CD4, петлю v3 и т.д.	Многие bNAbs находятся в стадии разработки для профилактики, лечения и изучения возможностей излечения - часто в препаратах длительного действия LS и в двух- или трехкомпонентных комбинациях. Многие государственные и частные исследовательские институты (NIH, Рокфеллеровский университет и др.) и фармацевтические исследовательские компании (Gilead, Viiv и др.). См. Таблицу 3.	Доклинические испытания, Фаза 1 - 3

## Препараты, проходящие клинические испытания фазы 2/3

**Соединения, находящиеся на наиболее продвинутых стадиях разработки, тесно связаны с комбинациями препаратов, в которых они изучаются. См. Таблицу 2.**

## Ислатравир

**Ислатравир (ISL) является НИОТ (технически, это нуклеозидный ингибитор транслокации обратной транскриптазы, или НИТОТ) - был получен из ароматизатора для соевого соуса, который несколько лет находился в разработке (как EFdA), прежде чем был приобретен Merck/MSD в 2012 году. [1]**

Это один из самых сильнодействующих антиретровирусных препаратов с активностью при пероральном применении в дозировке 0,75 мг ежедневно и 10 мг раз в неделю. Текущие исследования также включают использование для профилактики в рамках ДКП с использованием ежемесячной пероральной дозировки 60 мг (12 таблеток в год) и имплантата, который вводится под кожу на один год. Также у ислатравира есть потенциал для однократного перорального приема в качестве ПКП.

В настоящее время программа лечения сосредоточена на двухкомпонентной терапии с ННИОТ доравирином для ежедневного приема и с МК-8507 для приема раз в неделю.

## Ислатравир плюс доравирин

На конференции CROI 2021 были представлены результаты 96-й недели исследования фазы 2b с использованием двухкомпонентной терапии ислатравиром и доравирином (после отмены ламивудина на 20-й неделе). [2]

В этом исследовании был представлен анализ всплесков вирусной нагрузки >50 копий/мл у участников, которая затем снова стала неопределяемой без изменения схемы лечения. В контрольной группе (DOR/ЗТС/TDF) по сравнению с группой двухкомпонентной терапии (DOR/ISL) всплески отмечались чаще. Было зарегистрировано 8 всплесков у 7/86 (8,1%) против 4 всплесков у 4/28 (14,3%) в группе, получавшей комбинированную терапию с ISL и контрольной группе соответственно. Исходный уровень ВН составлял >100 000 копий/мл в 7/8 против 0/4 в группах ISL и контроля соответственно.

Текущие клинические испытания включают исследования в популяциях пациентов, не получавших лечения, получающих лечение, пациентов, которым была заменена схема, пациентов с МЛУ и детей. [3-8]

## Ислатравир плюс МК-8507 - и МК-8507

Ислатравир также исследуется в комбинации с ННИОТ МК-8507 в качестве еженедельной пероральной комбинации.

На конференции CROI 2021 были представлены данные, что при приеме 20 мг ислатравира раз в неделю внутриклеточные концентрации были схожи с устойчивым состоянием при использовании ежедневной дозы 0,75 мг. Через 14 дней уровень ислатравира все еще в пять раз превышал ингибиторный коэффициент (IQ) для ВИЧ, резистентного к ламивудину, что показывает, что этот препарат также будет обладать определенной гибкостью в случае задержки или пропуска приема разовой дозы. [9]

На конференции HIV Glasgow 2020, были представлены результаты двух исследований МК-8507. [10]

Это соединение имеет период полувыведения ~70 часов, и среднее снижение вирусной нагрузки на  $-1,5 \log$  было зарегистрировано через неделю после приема одной дозы в исследовании фазы 2 с участием 18 мужчин европеоидной расы.

Подбор дозировки МК-8507 в рамках исследования был основан на реальных условиях в комбинации с ислатравиром и при условии 80% приверженности. В исследовании сообщается, что три изученные дозы - 100 мг, 200 мг и 400 мг - должны обеспечивать >90% эффективности против распространенных мутаций к ННИОТ, включая K103N и Y181C.

В ходе презентации на конференции CROI 2021 также была представлена дополнительная новая информация о МК-8507, включая активность против ранних ННИОТ (K103N, Y181C и G190A) - с профилем резистентности, аналогичным доравирину. [11]

На конференции IAS 2021 были представлены два исследования ФК МК-8507, в которых не было отмечено лекарственных взаимодействий ни с ислатравиром, ни с оральными контрацептивами. [12, 13]

## Ислатравир в качестве PrEP

В анализе фармакокинетики/фармакодинамики, представленном на конференции CROI 2021, был определен порог воздействия ислатравира для ДКП и выбрана доза 60 мг для перорального применения один раз в месяц. Во втором докладе сообщалось, что имплантат с ислатравиром обеспечивает профилактику в течение года. [9]

На конференции IAS 2021 были представлены данные о ФК, которые показали, что уровни препарата при пероральном использовании в качестве ДКП один раз в месяц обеспечивают защиту в течение как минимум двух месяцев после приема последней дозы. В другом исследовании были представлены планы по добавлению ислатравира в вагинальное кольцо в сочетании с контрацептивом. [14, 15]

В настоящее время уже проводятся два крупных исследования фазы 3 с использованием ежемесячного перорального ислатравира. [16, 17]

Если эффективность в этих исследованиях будет соответствовать данным, полученным на животных, у ислатравира в качестве ДКП есть потенциал полностью исключить вероятность передачи ВИЧ. Потенциальная возможность использования ислатравира в качестве ПКП, а также в качестве ДКП должна привести к тому, что препарат будет продаваться без рецепта, благодаря чему он, вероятно, приобретет статус блокбастера, как это случилось со статинами или «Виагрой».

## Ленакапавир (GS-6207) GS-CA1

### Ленакапавир (ранее - GS-6207) – первый в своем классе ингибитор капсида, разработанный Gilead Sciences.

Он активен на нескольких стадиях жизненного цикла вируса. Это сильнодействующий препарат (30 - 100 нМ) и, как представитель нового класса, активен против ВИЧ, устойчивого к другим классам препаратов, включая ингибиторы созревания. Он вводится путем подкожной инъекции раз в 6 месяцев и используется как для лечения, так и для профилактики.

### Ленакапавир для лечения случаев с множественной лекарственной устойчивостью

Заявка на одобрение препарата для лечения МЛУ-ВИЧ уже подана в FDA США на основе результатов клинического испытания CAPELLA (см. страницы 5–6 выше).

### Ленакапавир для пациентов, ранее не получавших лечения

На конференции HIV Glasgow 2020 были представлены предварительные данные об эффективности, полученные в ходе исследования фазы 1b. [1]

В этом исследовании 39 участников, ранее не получавших лечение, были рандомизированы для приема однократной дозы 20, 50, 150, 450 и 750 мг (n=6, 6, 6, 6 и 5) или плацебо (n=10) в качестве монотерапии. АРТ была начата на 10-й день (биктегривир/FTC/TAF), и наблюдение продолжалось до 225-го дня.

Средние показатели вирусной нагрузки на 10-й день, о которых сообщалось ранее в этом году на конференции CROI, зависели от дозы и составляли от  $-1,3 \log$  до  $-2,3 \log$  в дозах 20 мг и 750 мг соответственно.

В рамках исследования пассажа клеток *in vitro* ранее были выявлены семь мутаций, связанных со снижением чувствительности к ленакапавиру: в позициях L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D, N74S и T107N в капсиде ВИЧ-1. Однако предыдущие исследования резистентности не выявили ранее существовавших мутаций в образцах 1500 ранее не получавших лечения пациентов, а в 51 опытном образце сохранялась чувствительность вируса дикого типа.

В данном исследовании все участники имели восприимчивость дикого типа к ленакапавиру на исходном уровне без обнаружения мутаций капсида.

Однако на 10-й день у двух участников была обнаружена мутация Q67H на самых низких дозах - по одной в группах 20 мг и 50 мг, на 10-й и 7-й день соответственно. Из перечисленных выше групп эта мутация оказывает наименьшее влияние на снижение чувствительности (примерно в 6 раз). Других замен не наблюдалось.

У пациента, принимавшего препарат в дозировке 20 мг, на 10-й день наблюдалась комбинация Q67Q/H, и снижение ВН продолжалось после добавления BIC/F/TAF.

В случае с 50 мг на 7-й день наблюдалось сочетание Q67H, выявленное только с помощью более чувствительного секвенирования следующего поколения, но с признаками вирусной отдачи (повышения вирусной нагрузки после ее снижения – прим. переводчика) в течение нескольких дней до начала АРТ на 10-й день.

Оба участника достигли неопределяемой вирусной нагрузки на АРТ.

В презентации также было показано, что лекарственная устойчивость маловероятна при использовании доз 300 мг и 600 мг, выбранных для клинической программы фазы 2/3.

В качестве лечения будет изучаться использование ленакапавира с другими соединениями длительного действия, в том числе в исследовании фазы 1 с двумя bNAbs ВИЧ, приобретенными у Рокфеллеровского университета (GS-5423 и GS-2872). [2, 3]

Также будет исследоваться использование вместе с соединениями длительного действия Merck/MSD, включая ислатравир. [4]

В других исследованиях, представленных на конференции CROI 2021, были продемонстрированы более подробные сведения о профиле лекарственной устойчивости, включая то, что мутации *in vitro*, связанные со снижением чувствительности, обычно с уменьшением вирусной пригодности (L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D, N74S и T107N), сохранили полную чувствительность к ингибиторам протеазы ВИЧ дарунавир и атазанавир. [5]

В другом исследовании с использованием рентгеноструктурного анализа были описаны три различных потенциальных пути развития лекарственной устойчивости, что позволило провести исследования по разработке молекул второго поколения. [6]

В одном из исследований ФК сообщалось, что концентрации AUC и C<sub>max</sub> были в 1,5- и 2,6 раза выше при легкой и умеренной печеночной недостаточности, но это не требовало корректировки дозы. [7]

На конференции IAS 2021 были представлены результаты исследования CAPELLA фазы 3, в котором рассматривалось развитие широкой лекарственной устойчивости (см. отчет выше), и исследования CALIBRATE фазы 2, в котором принимали участие пациенты, ранее не получавшие лечения. [8]

В исследовании CALIBRATE 182 участника (2:2:1) были рандомизированы в одну из трех групп, получавших ленакапавир с F/TAF (две группы получали инъекции с последующим переходом на двухкомпонентную АРТ на 28-й неделе, одна группа принимала ленакапавир перорально плюс F/TAF на протяжении всего времени), а также в контрольную группу, получавшую биктегривир/F/TAF.



Промежуточные предварительно определенные результаты достижения вирусной нагрузки <50 копий/мл на 16 неделе составили 92% (48/52), 94% (50/53), 94% (49/52) и 100% (25/25) в трех группах, получавших ленакапавир, и контрольной группе соответственно.

Исходные характеристики исследования: средний возраст 29 лет (диапазон: от 19 до 72 лет), 7% женщин, 52% чернокожих, 45% людей латиноамериканского происхождения. Медиана вирусной нагрузки и количество CD4 на исходном уровне составляли 4,3 log копий/мл (IQR: 3,8 - 4,7), у 15% - >100 000 копий/мл и 437 клеток/мм3 (IQR: 332 - 599), только у двух участников <200 клеток/мм3.

На 16 неделе по результатам ИТТ-анализа вирусная нагрузка составила <50 копий/мл у 94% (147/157) против 100% (25/25) в объединенных группах, получавших ленакапавир, по сравнению с контрольной группой соответственно. В двух случаях вирусологической неудачи один участник не достиг уровня <50 копий/мл на 28-й неделе, а другой прекратил исследование через два дня. Показатели раннего ответа на 4-й неделе были одинаковыми во всех группах. Первичная конечная точка наступит на 54-й неделе.

У одного из участников, у которого был ранний вирусный ответ на 2-й неделе и который к 10-й неделе вернулся к исходному уровню 100 000 копий/мл, развились внезапные мутации к ленакапавиру (капсид Q67H + K70R), связанные с 20-кратной потерей чувствительности, а также появлению M184V в обратной транскриптазе. Уровень препарата ленакапавир постоянно находился в пределах целевого диапазона, и, хотя вирусная нагрузка снова снижалась, лечение было изменено на AZT/3TC/TDF плюс долутегравир (необычный выбор), а затем стала неопределяемой.

Нежелательные явления были одинаковыми в разных группах (включая 11 случаев COVID-19 и 17 случаев сифилиса в целом), без прекращения лечения или побочных эффектов 4-го класса.

Реакции в месте инъекции (РМИ) были распространены (40/183), но в основном 1 степени (33/40); был отмечен только 1 случай 3 степени и ни одного случая 4 степени. Однако в исследовании сообщалось о формировании узелков у некоторых участников, сохранявшихся в течение нескольких месяцев, которые «прощупывались, но не были видны», и их размер составлял от 1 до 4 см. Два участника прекратили участие в исследовании из-за РМИ 1 степени с местным огрубением кожи.

Отклонения лабораторных показателей включали высокий уровень креатининазы (n=5 против 0), что в основном объяснялось недавней физической нагрузкой, при этом результаты 3/4 степени не были признаны клинически значимыми и не привели к прекращению терапии.

Эти результаты поддерживают необходимость продолжения поддерживающей двухкомпонентной терапии с расширенным наблюдением до 80-й недели.

## Ленакапавир в качестве ДКП

Ленакапавир также исследуется в качестве препарата для доконтактной профилактики ВИЧ-инфекции. Результаты исследований на макаках показали 96% (p=0,0002) и 100% (<0,0001) снижение риска инфицирования по сравнению с плацебо при ректальном и вагинальном контакте в исследованиях, представленных на конференциях CROI 2021 и IAS 2021 соответственно. [8, 9]

Исследования фазы 3 использования этого препарата в качестве ДКП уже запланированы и начнутся в ближайшее время. [10]

## Ингибиторы созревания: GSK3640254 и GSK3739937

**Ингибиторы созревания действуют на поздней стадии жизненного цикла вируса, обеспечивая появление неинфекционных, неразвитых вирусов. Как и другие новые классы, ингибиторы созревания не будут обладать перекрестной устойчивостью к другим классам препаратов против ВИЧ.**

На CROI 2021 были представлены результаты исследования GSK3640254

в рамках фазы 2a двухэтапного исследования по определению дозы, в котором приняли участие 34 человека, ранее не получавших лечение (n=6 на каждую дозу и n=2 плацебо на каждом этапе). Прием перорального препарата осуществлялся один раз в день во время еды с умеренным содержанием жира. [1]

На первом этапе участники были рандомизированы для приема либо 10 мг, либо 200 мг в течение десяти дней. На втором этапе дозы составляли 40 мг, 80 мг или 140 мг в течение семи дней. Наблюдение на этапе 1 продолжалось без лечения с 11 по 17 день, а АРТ начиналась на 18 день. На этапе 2 АРТ была начата на 8-й день.

Средний возраст пациентов составлял 31 год, 94% были мужчинами, а средняя исходная вирусная нагрузка варьировалась от 15 000 до 65 000 копий.

Изменения вирусной нагрузки были примерно пропорциональны дозе, средние изменения вирусной нагрузки в плазме варьировались от -2,0 до 0,2 log копий/мл. Наибольшее среднее снижение -2,0 и -1,5 log было самым большим в группах 200 мг и 140 мг, соответственно.

Однако у 4/6 участников в группе 200 мг на этапе 1 на 11 день развилась лекарственная устойчивость с частичным смешанным вариантом A364A/V, который к 21 дню превратился в полную мутацию у 1/4 с 132-кратной фенотипической устойчивостью. В группе 10 мг резистентности не наблюдалось, но результаты побудили сократить до 7 дней монотерапию на этапе 2 (и где резистентность не отмечалась).

Переносимость была хорошей: все нежелательные явления были 1 или 2 степени тяжести и не было сигнала о превышении дозы. Единственные два серьезных события (анальный абсцесс и застойная кардиомиопатия) не были связаны с исследуемым препаратом.

Во втором исследовании GSK254 сохранил активность против группы филогенетической ветви вирусов В и С с сайт-направленными мутациями в группоспецифическом антигене (Gag) (включая V362I, V370A, 370 или R286K/V370A), которые имели ограниченную активность в отношении предыдущих ингибиторов созревания, но показали значительную потерю чувствительности к A364V. [1]

Медиана значений EC50 (полумаксимальная эффективная концентрация) составила 1,4 nM (диапазон: от 0,48 до 6,9 nM) и 1,4 nM (диапазон: от 0,85 до 1,9 nM) для подтипов В и С соответственно. В исследовании также сообщалось об исследованиях in vitro для уточнения механизма действия.

В исследовании DOMINO фазы 2b для определения дозы, в котором примут участие 150 человек, ранее не получавших лечения, будут использоваться дозы 100 мг, 150 мг и 200 мг GSK254 плюс НИПТ, а в контрольной группе будет применяться трехкомпонентная терапия на основе долутегравира. [2]

Во втором исследовании фазы 2 будут использоваться те же три дозы GSK254 в двойной комбинации с долутегравиrom у 80 участников, ранее не получавших лечения, а в контрольной группе - долутегравир/ламивудин. [3]

GSK3739937 (VH3739937) - второй ингибитор созревания, разрабатываемый в качестве инъекционного препарата длительного действия (как подкожного, так и внутримышечного). В настоящее время проводится исследование 1 фазы для изучения ФК и безопасности препарата. [4]

Оба соединения разрабатываются компанией GSK/ViiV.

## Альбувиртид – ингибитор слияния

**Альбувиртид - это ингибитор слияния ВИЧ, который действует на ранней стадии жизненного цикла ВИЧ, блокируя прикрепление вируса к клеткам CD4. Он был одобрен в Китае в июне 2018 года. [1]**

Он имеет схожую структуру и механизм действия с более ранним ингибитором слияния ВИЧ под названием энфувиртид (T-20, Fuzeon), который был разработан для пациентов, возможности лечения которых были исчерпаны.

Тем не менее, этот препарат снова находится на стадии клинических испытаний, поскольку на конференции IAS 2021 были представлены очень ограниченные результаты исследования TALENT фазы 3. В этом исследовании сравнивалось применение схемы альбувиртид + лопинавир/р со схемой лопинавир/р + 2 НИОТ. [2]

В ходе двух исследований фазы 2 в США изучается возможность применения препарата при множественной лекарственной устойчивости вместе с bNAbs 3BNC117. [3, 4]

В пресс-релизе компании Frontier Biotech сообщается об одобрении препарата в Эквадоре. [5]

## Нейтрализующие антитела широкого спектра (bNAbs) против ВИЧ

**В прошлом году в отчете по разработке новых препаратов были представлены не менее десятка моноклональных нейтрализующих антител широкого спектра (bNAbs), изучаемых для лечения, профилактики и излечения ВИЧ. См. таблицу 3.**

Эти соединения были выделены у людей с сильным долгосрочным иммунным ответом на ВИЧ и модифицированы для усиления действенности и расширения спектра действия, часто с использованием мутаций LS для увеличения периода полувыведения/времени приема очередной дозы.

Как и другие антиретровирусные препараты, bNAbs необходимо использовать в комбинации, чтобы ограничить риск появления «ускользающих» вариантов и лекарственной устойчивости. Это также требует проведения исходного тестирования для подтверждения чувствительности перед использованием. Текущие исследования изучают их потенциал для выработки иммунного ответа в дополнение к прямому противовирусному эффекту, а новые системы доставки включают в себя потенциал для организма продолжать выработку антител в течение длительного времени.

Это сложная область, в которой постоянно открывают новые антитела. Для ознакомления с ней рекомендуются два пленарных доклада на CROI в 2021 и 2019 гг. [1, 2]

Поэтому основные события, рассмотренные ниже, не являются исчерпывающими, особенно учитывая количество комбинаций, находящихся на ранней стадии исследований. Сюда входят новости о VRC01, элиповимабе, VRC07-523-LS, PGT121, 10-1074 и 3BNC117. Сообщения о других bNAbs см. в отчете за 2020 год. [3]

Конференция HIV R4P 2021 («Исследования в сфере профилактики ВИЧ»), состоявшаяся в январе, включала сессию, посвященную разработке препаратов bNAbs против ВИЧ. Веб-трансляции включают презентацию о биспецифичных bNAbs, включая ранние результаты исследования снижения вирусной нагрузки с помощью препарата 10E8.4/iMAb (в котором используется ибализумаб). [4, 5, 6]

В течение последнего года проводились три основных клинических вмешательства:

- Доказательство концепции для использования bNAbs как средства профилактики для взрослых.

- Потенциальная защита плода во время беременности и новорожденных во время грудного вскармливания.
- Сохранение вирусной супрессии без приема АРТ в стратегиях, направленных на излечение, иногда с помощью иммуномодуляторов.

## Антитело VRC01 как средство профилактики в исследованиях AMP (антитело-опосредованная профилактика)

Антитело VRC01 было выделено в 2009 году у ВИЧ-инфицированного пациента с медленным прогрессированием в когорте НИЗ США, изолировано и использовано для производства лекарственного средства в рамках сотрудничества с участием многих ведущих лабораторий общественного здравоохранения.

Результаты двух крупных международных исследований средств профилактики с использованием VRC01 были представлены на виртуальной конференции R4P в 2021 г. [7]

В исследованиях средств антитело-опосредованной профилактики (Antibody Mediated Prevention, AMP) приняли участие более 4600 участников, которые получали VRC01 или плацебо каждые два месяца в течение двух лет (всего 10 инфузий). Хотя исследования не привели к общему снижению передачи ВИЧ, они показали 75% эффективность в подгруппе участников, подвергшихся воздействию вируса, чувствительного к VRC01. В этой подгруппе было зарегистрировано 9 против 19 инфекций в объединенных группах VRC01 и плацебо соответственно: эффективность профилактики – 75,4 % (95%CI: 44,5 - 88,9).

Отсутствие эффекта в целом было связано с несколькими факторами, включая дозировку, состав препарата и использование монотерапии моноклональными антителами (mAb), некоторые из которых предполагались к применению еще до начала исследований. Тем не менее, полученные результаты стали важным доказательством того, что bNAbs могут быть эффективным и приемлемым методом лечения, в том числе в странах с низким уровнем дохода. Они также показали, как вовлечение сообщества - важная часть этого исследования - может способствовать привлечению и дальнейшему участию в сложных профилактических исследованиях.

## bNAbs как средство профилактики во время беременности и грудного вскармливания

Несколько исследовательских групп также изучают потенциал bNAbs длительного действия, включая VRC01LS, для профилактики и лечения ВИЧ у младенцев.

В исследовании, представленном на конференции CROI 2021, были смоделированы объединенные данные о ФК у ВИЧ-инфицированных младенцев (IMPAACT P1112, n=21) и здоровых взрослых (VRC606, n=49), чтобы показать, что в контексте профилактики во время беременности и грудного вскармливания 3-месячная дозировка VRC01LS должна быть достаточной как для взрослых, так и для младенцев. [8]

В другом исследовании на CROI 2021 сообщалось о результатах, когда двойные bNAbs были назначены восьми детям с неопределяемой вирусной нагрузкой при раннем начале АРТ. [9]

Внутривенные инфузии VRC01LS и 10-1074 создавали концентрации, аналогичные концентрациям после введения одного bNAbs. Ежемесячное введение VRC01LS в дозе 15 мг/кг и 10-1074 в дозе 30 мг/кг позволило достичь целевых концентраций в стабильном состоянии. Безопасность также была высокой. За 32 недели наблюдения не было отмечено никаких нежелательных явлений, связанных с лечением, и никаких нежелательных явлений 3 или 4 степени.

На конференции HIV R4P 2021 были представлены расширенные результаты по безопасности и ФК VRC07-523LS у участников без ВИЧ-

**Таблица 3: Исследования bNAbs для профилактики, лечения или излечения**

Соединение/Компания	Мишень	Примечания	Статус
леронлимаб (PRO 140). CytoDуп.	CCR5	Подкожная инъекция один раз в неделю, изучается в дополнение к АРТ для лечения при множественной лекарственной устойчивости и в качестве поддерживающей монотерапии (без АРТ). Фаза 3.	Фаза 3.
UB-421. United BioPharma.	Корецептор CD4	Инфузия для введения раз в неделю или две недели в качестве альтернативы АРТ во время перерыва в лечении. Фаза 3.	Фаза 3.
VRC01 и VRC01LS. US NIH.	Корецептор CD4	Внутривенная инфузия изучается в исследованиях средств излечения, а также в качестве ДКП. Два крупных исследования фазы 3 показали отсутствие общей пользы, но доказали концепцию в подгруппе. Подкожное введение младенцам для предотвращения передачи вируса при рождении или при грудном вскармливании. VRC01LS - препарат более длительного действия.	Фаза 3.
VRC07, VR07-523LS	Корецептор CD4	Разработан на основе VRC01. Исследуется вместе с каботегравиром-ДД в испытании ACTG.	Фаза 2.
PGT-121 и GS-9722 (элиповимаб). Gilead.	C3/V3	PGT121 представляет собой моноклональное антитело IgG1, нацеленное на эпитоп V3 Env. GS-9722 (элиповимаб) является производным PGT-121.	Фаза 1.
3BNC117 и 10-1074. Рокфеллеровский университет и Gilead.	Корецептор CD4 и C3/V3	Оба bNAbs доступны в виде препаратов длительного действия LS. Компания Gilead Sciences подписала эксклюзивные права на глобальную разработку.	Фаза 2.
N6. НИЗ США и ViiV.	gp120	Разработан Национальными институтами здравоохранения США и в настоящее время лицензировано ViiV.	Фаза 1.
Другие mAbs: 10E8, триспецифичные bNAbs, PGDM1400.	MPER, V2 и другие.	Многочисленные соединения в доклинической и 1-й фазе исследований.	Фаза 1.

инфекции.

В текущем исследовании HVTN127/HPTN087 с использованием различных доз при подкожном или внутримышечном (ВМ) введении были представлены результаты о сохранении безопасности на протяжении 122 недель. [10]

Также сообщалось о безопасности в качестве профилактики у ВИЧ-инфицированных младенцев, которым препарат вводился в течение четырех дней после рождения, с последующим введением каждые три месяца для тех, кто был инфицирован через грудное молоко. [11]

VRC07-523LS и PGT121 используются в комбинированных исследованиях в рамках профилактического исследования CAPRISA 012A для взрослых. [12]

Антитела CAP256-VRC26.25LS, созданные на основе антитела, выделенного у южноафриканской женщины с ВИЧ подтипа С, находятся в фазе 1 профилактических исследований, и их можно вводить раз в 4-6 месяцев. В настоящее время проходит 1 фазу исследований. [13]

## Применение bNAbs в качестве стратегии достижения ремиссии и излечения

Два bNAbs, разработанные в Рокфеллеровском университете, уже проходят исследования в ряде клинических исследований фаз 1 и 2, направленных на контроль репликации вирусов в период прекращения АРТ. Препараты 3BNC117 и 10-1074 являются вариантами LS длительного действия. Оба соединения также были приобретены компанией Gilead в январе 2020 года.

В предыдущих исследованиях вирусная супрессия вне АРТ сохранялась не менее пяти месяцев у 13/17 участников, а у двух человек - более 12 месяцев. [14]

В данном исследовании рассматривается возможность усиления гуморального и Т-клеточного иммунного ответа и возможность поддержания вирусной супрессии после того, как уровень антител становится неопределяемым в плазме (хотя он может сохраняться в других тканях).

В ряде исследований у участников, принимающих АРТ, затем был сделан перерыв в лечении. [15, 16, 17]

К ним относится британское исследование RIO, которое сейчас набирает участников после того, как было приостановлено по соображениям безопасности во время COVID-19.

Небольшое исследование фазы 1, в котором 3BNC117 и 10-1074 назначаются десяти ВИЧ-положительным участникам с определяемой вирусной нагрузкой, не принимающим АРТ, включает рекомендацию начать АРТ, если вирусологический ответ будет субоптимальным. [18]

## Другие исследования в сфере bNAbs

И, наконец, в рамках других исследований антитела bNAbs используются вместе с другими иммуноопосредованными методами лечения с применением комбинированных стратегий для достижения ремиссии ВИЧ. [19, 20]

Открытие и разработка молекул также предусматривают новые системы доставки (в том числе с использованием AAV-векторов) и перенос генов ДНК (для программирования В-клеток), чтобы реципиент мог воспроизводить эти bNAbs в течение длительного времени. [21, 22]

Также важно упомянуть два других исследования, представленные на CROI 2020.

В исследовании фазы 1b сообщалось о результатах применения элиповимаба (GS-9722) у ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных людей с введением препарата раз в две недели. Это модифицированный вариант PGT121, который также изучался в комбинации с агонистом TLR7 везатолимодом для воздействия на резервуар в исследованиях, связанных с лечением. Элиповимаб в настоящее время находится в разработке у компании Gilead. [23, 24]

Также были представлены результаты исследования N6LS (GSK3810109A) с повышением дозы у ВИЧ-отрицательных людей, которое сейчас находится в фазе 2 исследований. N6LS - это bNAbs, выделенный у пациента, у которого ВИЧ-инфекция была в течение 21 года, и он не принимал АРТ, и разработанный Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний США (NIAID). Он обладает более широким спектром действия и является более мощным, чем VRC01, нейтрализует до 98% штаммов вируса, и в настоящее время разрабатывается компанией GSK. [25, 26, 27]

## Другие соединения

Хотя за последний год (по крайней мере) было получено мало данных по следующим соединениям, они все еще находятся в разработке.

К ним относятся леронлимаб (PRO140), UB-421, элсульфавирин (длительного действия), ABX464 и ВIT225. См. Таблицу 4.

**Таблица 4. Лекарственные соединения, не показавшие новых результатов**

Соединение/ Компания	Класс	Примечания	Фаза
элсульфавирин (VM-1500)	ННИОТ	Разработан компанией «Вириом», уже используется в России как пероральный препарат для ежедневного приема. Разрабатывается препарат длительного действия для ежемесячного введения внутримышечно или подкожно.	Phase 2
леронлимаб, UB-421	IgG4 mAb	CytoDyn.	Фаза 2b/3
UB-421		United BioPharma (Тайвань).	Фаза 2
ABX464	ингибитор белка Rev		Фаза 2
ВIT225	Белок VPU		Фаза 2

## Прекращение клинических испытаний препаратов

**В прошлом году были прекращены испытания нескольких препаратов.**

К ним относятся аднектин/ингибитор слияния комбинектин (GSK3732394), разработанный компанией ViiV Healthcare, и два пролекарства тенофовира (МК-8504 и МК-8583), разработанные компанией Merck/MSD.

Некоторые из них показали многообещающие ранние результаты, но решение о прекращении дальнейших исследований, вероятно, было основано на профилях других соединений, находящихся в разработке.

## Выводы

**Несмотря на все проблемы, возникшие в прошлом году, разработка новых препаратов против ВИЧ продемонстрировала, вероятно, одни из самых интересных результатов за многие годы.**

Если перспективы создания соединений длительного действия подтвердятся клиническими данными, то можно сказать, что начинается новый этап в лечении и профилактике ВИЧ, который может оказаться столь же значимым, как первые годы после появления АРТ или второй этап, на котором было разработано 10 отдельных комбинированных препаратов с фиксированной дозой в одной таблетке.

Однако нам необходимы данные. При всех потенциальных преимуществах препаратов длительного действия все еще остаются неопределенности, которые необходимо изучать не только в исследованиях фазы 3, но и после их окончания, чтобы проанализировать вопросы, не включенные в исследования, например, действие препаратов на пожилых участников, беременных женщин, ранее наблюдавшиеся почечные и печеночные осложнения, сердечно-сосудистые заболевания, проблемы с психическим здоровьем и использование пока еще нестабильных лекарственных средств и т.д. [1].

Фармакокинетический профиль, который призван решить проблемы с приверженностью к лечению, позволяет сохранять препарат в терапевтических концентрациях у некоторых участников через несколько лет после одной ежемесячной инъекции; и в настоящее время исследуются препараты, которые можно вводить один раз в 6 месяцев. Являются ли различия между пациентами, которые отчасти связаны с полом и весом, достаточными для индивидуализации дозирования при обеспечении терапевтического мониторинга лекарственных средств?

Если возникает ранняя лекарственная устойчивость, не увеличат ли длительные интервалы между введением препаратов риск накопления мутаций? Как на это повлияет всплеск вирусной нагрузки, - а о таких случаях сообщалось, - несмотря на прямое введение препаратов длительного действия?

Также может наблюдаться вариабельность полученной дозы в зависимости от небольших различий в способе введения инъекции. Внутримышечные инъекции могут вводиться в глубокие мышцы или в периферические ткани, или могут вообще не попасть в мышцу. Является ли скорость высвобождения постоянной в течение всего периода действия препарата, и влияет ли на высвобождение препарата отек после инъекции? [2].

Однако если все получится, то следующее поколение АРТ позволит многим людям использовать альтернативные методы лечения вместо ежедневного приема таблеток, что многим обеспечит свободу, сходную с ремиссией ВИЧ.

Достижения в фармацевтических подходах к профилактике - не являющиеся основной темой данного отчета (мы не рассматривали вагинальное кольцо с дапивирином и связанные с ним технологии) - могут практически полностью положить конец передаче ВИЧ. [1, 2] И это при том, что сложные социальные и экономические факторы определяют риск и неравенство в области здравоохранения как на глобальном уровне, так и внутри стран.

В течение десяти лет - и это также не является темой данного отчета - мы можем даже получить лекарство для излечения этого заболевания [3].

## Библиографические ссылки

**Ссылки на исследования с клиническими результатами, как правило, относятся к более ранним отчетам в Бюллетене лечения ВИЧ (НТВ). Прямые ссылки на исходные документы включены в эти отчеты.**

### Ссылки для разделов «Введение и жизненный цикл вируса»

1. HIV i-Base. Pipeline report, March 2020. <https://i-base.info/htb/37221>
2. Barr L et al. Missing data, missing diversity: participant demographics in industry studies 2010-20. Poster abstract 418. <https://www.croiconference.org/abstract/missing-data-missing-diversity-participant-demographics-in-industry-studies-2010-20>
3. CROI 2021: HIV capsid coats in the CD4 nucleus rather than the cytoplasm – viral lifecycle updated... HTB (March 2021). <https://i-base.info/htb/40151>
4. Müller B et al. Live-cell imaging: capsid trafficking to the nucleus. CROI 2021. Oral abstract 19. <https://www.croiconference.org/abstract/live-cell-imaging-capsid-traffic-to-the-nucleus>
5. Li C et al. HIV-1 capsid retains its integrity until minutes before uncoating in the nucleus. CROI 2021. Oral abstract 01. <https://www.croiconference.org/abstract/hiv-1-capsid-retains-its-integrity-until-minutes-before-uncoating-in-the-nucleus>

### Ссылки для раздела «САВ/РПВ ДД»

1. Long-acting injectable HIV treatment approved in the EU: includes two-monthly dosing. HTB (22 January 2021). <https://i-base.info/htb/39602>
2. Long-acting cabotegravir and rilpivirine injections support two-monthly dosing. HTB (12 March 2020). <https://i-base.info/htb/37301>
3. US FDA approves long-acting injectable HIV treatment: monthly dosing. HTB (22 January 2021). <https://i-base.info/htb/39697>
4. ViiV press statement. ViiV Healthcare Submits Supplemental New Drug Application to US FDA for Expanded Use of Cabenuva (cabotegravir, rilpivirine) as an HIV Treatment for Use Every 2-Months. (24 February 2021) <https://viihealthcare.com/en-us/us-news/articles/2021/vii-healthcare-submits-supplemental-new-drug-application-to-us-fd-for-expanded-use-of-cabenuva/>
5. Phase 3 results with dual therapy cabotegravir/rilpivirine long-acting injections: ATLAS and FLAIR studies. HTB: 20 (3). (12 March 2019). <https://i-base.info/htb/35812>
6. Orkin C et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for HIV treatment: FLAIR week 96 results. CROI 2020. Poster 482. <https://www.croiconference.org/abstract/long-acting-cabotegravir-rilpivirine-for-hiv-treatment-flair-week-96-results>
7. Jaeger H et al. Week 96 efficacy and safety of cabotegravir + rilpivirine every 2 months: ATLAS-2M. CROI 2021. Poster 401. <https://www.croiconference.org/abstract/week-96-efficacy-and-safety-of-cabotegravir-rilpivirine-every-2-months-atlas-2m>
8. Benn P et al. Renal/bone outcomes after long-acting cabotegravir + rilpivirine in ATLAS + ATLAS-2M. CROI 2021. Poster abstract 541. <https://www.croiconference.org/abstract/renal-bone-outcomes-after-long-acting-cabotegravir-rilpivirine-in-atlas-atlas-2m>
9. Cottura N et al. In silico prediction of long-acting cabotegravir PK in liver-impaired patients. CROI 2021. Poster abstract 374. <https://www.croiconference.org/abstract/in-silico-prediction-of-long-acting-cabotegravir-pk-in-liver-impaired-patients/>
10. Benn P et al. Long-acting cabotegravir+rilpivirine in older adults: pooled phase 3 week-48 results. CROI 2021, poster abstract 402. <https://www.croiconference.org/abstract/long-acting-cabotegravir-rilpivirine-in-older-adults-pooled-phase-3-week-48-results/>
11. Rossenu S et al. POPPK modeling of Q2M IM RPV LA for managing dosing interruptions in HIV-1 patients. CROI 2021. Poster abstract 403. <https://www.croiconference.org/abstract/poppk-modeling-of-q2m-im-rpv-la-for-managing-dosing-interruptions-in-hiv-1-patients/>
12. Han K et al. Cabotegravir PPK simulation to inform Q2M strategies following dosing interruptions. CROI 2021. Poster abstract 373. <https://www.croiconference.org/abstract/cabotegravir-ppk-simulation-to-inform-q2m-strategies-following-dosing-interruptions/>

13. Patel P et al. Weight and lipid changes in phase 3 cabotegravir and rilpivirine long-acting trials. CROI 2021. Poster abstract 505. <https://www.croiconference.org/abstract/renal-bone-outcomes-after-long-acting-cabotegravir-rilpivirine-in-atlas-atlas-2m/>
14. Orkin C et al. Safety and efficacy of cabotegravir + rilpivirine long-acting with and without oral lead-in: FLAIR Week 124 results. Glasgow 2020. <https://vimeo.com/485456707/4e9da08e12> (webcast, starts at approx 1 hour 3 minutes)
15. Orkin C et al. Week 124 results of the randomized, open-label, Phase 3 FLAIR study evaluating long-acting cabotegravir + rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection (ITT-E population). IAS 2021. Oral abstract OAB0302. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/413> (abstract) <https://conference.ias2021.org/media-110-week-124-results-of-the-randomized--open-label--phase-3-flair-study-evaluating-long-acting> (webcast)
16. Charpentier C et al. Prevalence of baseline virological risk factors of increased virological failure to CAB+RPV among ARV-naïve patients. IAS 2021. Oral abstract OAB0303. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/622>
17. Cabenuva. Full prescribing information (US). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/212888s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212888s000lbl.pdf) (PDF)
18. Long-acting cabotegravir injections are effective as HIV PrEP in gay men and transgender women: results from HPTN 083. HTB (July 2020). <https://i-base.info/htb/38534>
19. Two-monthly cabotegravir injections prevent HIV infection in African women: HPTN 084 study recommends early unblinding. HTB (November 2020). <https://i-base.info/htb/39327>

### Ссылки для раздела «Фостемсавир»

1. FDA approves fostemsavir (Rukobia) for multidrug resistant HIV in the US. HTB (22 July 2020) <https://i-base.info/htb/38355>
2. Fostemsavir approved in the EU (Rukobia): NICE deferred in the UK. HTB (22 January 2021). <https://i-base.info/htb/39703>
3. Fostemsavir: 96-week follow-up in people with multi-drug resistance. HTB (24 July 2019). <http://i-base.info/htb/36390>
4. Ackerman P et al. Clinical impact of antiretroviral agents used in optimized background therapy with fostemsavir in heavily treatment-experienced adults with HIV-1: exploratory analyses of the phase 3 BRIGHT study. IAS 2021. Poster abstract PEB155. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/1961>
5. Shepherd B et al. Long-term (96-week) safety of fostemsavir (FTR) in heavily treatment-experienced (HTE) adults infected with multidrug-resistant (MDR) HIV-1 (BRIGHT Phase 3 study). IAS 2021. Poster abstract PEB153. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/768>
6. EMA. Fostemsavir prescribing information. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rukobia>
7. ClinicalTrials.gov. Low-dose fostemsavir extended release relative bioavailability study. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04757974>

### Ссылки к разделу «Педиатрическая форма долутегравира»

1. FDA approves dolutegravir formulations to treat infants and young children. HTB (June 2020). <https://i-base.info/htb/38222>
2. EU approves dolutegravir 5 mg dispersible for children older than four weeks HTB (December 2020). <https://i-base.info/htb/39474>
3. Kityo C et al. Virological failures and genotypic resistance in children and adolescents randomised to dolutegravir-based ART vs. standard-of-care in the ODYSSEY trial. IAS 2021. PEBLB17. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/2446>
4. Lugemwa A et al. A randomised comparison of DTG-based ART vs standard of care in infants and young children living with HIV weighing 3 to 14kg: results from the ODYSSEY trial. IAS 2021. PEBLB18. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/2539>

5. Clayden P. Dolutegravir superior to standard-of-care in young children: results from the ODYSSEY trial. HTB (17 July 2021). <https://i-base.info/htb/40970>
6. Turkova A et al. Neuropsychiatric manifestations and sleep disturbances in children and adolescents randomised to dolutegravir-based ART vs standard-of-care in the ODYSSEY trial. IAS 2021. Oral abstract OAB0505. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/404>
7. Jacobs TG et al. No age-related difference in dolutegravir metabolic glucuronidation ratio in children between 3 months and 18 years old in the ODYSSEY trial. IAS 2021. Poster abstract PEB194. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/674>
8. Turkova A et al. Weight gain in children and adolescents on dolutegravir vs standard of care in the ODYSSEY trial. IAS 2021. Poster abstract PEB202. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/1311>
9. HIV i-Base. Paediatric pipeline report, 2021. (in press). <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/1171>
13. Ankrom W et al. NNRTI MK-8507 does not alter the pharmacokinetics of the combined oral contraceptive levonorgestrel/ethinyl estradiol. IAS 2021. Poster abstract PEB169. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/688>
14. Hillier S et al. Safety and pharmacokinetics of oral islatravir once monthly for HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): week 24 analysis of a phase 2a trial. IAS 2021. Oral late breaker abstract OALC01LB03. <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/2361>
15. Young I et al. Next generation 3D-printed intravaginal rings for prevention of HIV and unplanned pregnancy. IAS 2021/ Poster abstract 1PEC312. <https://www.ias2021.org/the-programme>
16. ClnicalTrials.gov. Oral Islatravir (MK-8591) once-monthly as preexposure prophylaxis (PrEP) in men and transgender women who have sex with men and are at high risk for HIV-1 infection (MK-8591-024) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04652700>
17. ClnicalTrials.gov. Oral ISL QM as PrEP in cisgender women at high risk for HIV-1 infection (MK-8591-022) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04644029>

#### Ссылки «Ленакапавир для лечения МЛУ-ВИЧ»

1. Lenacapavir submitted to FDA as long-acting treatment for MDR HIV. HTB (July 2021). <https://i-base.info/htb/40859>
2. CROI 2021: First results using capsid inhibitor lenacapavir against MDR HIV: potential for six-monthly ART and PrEP. HTB (April 2021). <https://i-base.info/htb/40290>
3. ClnicalTrials.gov. Study to evaluate the safety and efficacy of lenacapavir in combination with an optimized background regimen in heavily treatment experienced participants living with HIV-1 infection with multidrug resistance. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04150068>
4. IAS 2021: lenacapavir studies show impressive results in naive, extensive drug resistance and potential as PrEP. HTB (July 2021). <https://i-base.info/htb/41003>

#### Ссылки на ислатравир

1. Merck acquires CMX157 and EFdA and starts phase 2 study for new NNRTI. HTB (October 2012). <https://i-base.info/htb/20318>
2. Orkin C et al. Week 96 analysis of viral blips from a phase 2b trial of islatravir and doravirine. CROI 2021. Poster abstract 416. <https://www.croiconference.org/abstract/week-96-analysis-of-viral-blips-from-a-phase-2b-trial-of-islatravir-and-doravirine/>
3. ClnicalTrials.gov. Randomized, double-blind, efficacy, and safety study of doravirine/islatravir (DOR/ISL) in treatment-naïve participants with (HIV-1) Infection (MK-8591A-020) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04233879>
4. ClnicalTrials.gov. Safety and efficacy of a switch to doravirine/islatravir in participants with HIV-1 (MK-8591A-017) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04223778>
5. ClnicalTrials.gov. Switch to doravirine/islatravir (DOR/ISL) in HIV-1 participants treated with bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) (MK-8591A-018) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04223791>
6. ClnicalTrials.gov. Open-label, follow-up of doravirine/islatravir for participants with HIV-1 infection (MK-8591A-033) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04776252>
7. ClnicalTrials.gov. Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) in Heavily Treatment-Experienced (HTE) Participants for Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection (MK-8591A-019) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04233216>
8. ClnicalTrials.gov. Doravirine/islatravir (DOR/ISL) in pediatric participants with HIV-1 who are <18 years of age and weigh ≥35 kg (MK-8591A-028) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04295772>
9. Dosing for once-weekly oral ART: islatravir plus MK-8507 studies due to start in 2021. HTB (12 March 2021). <https://i-base.info/htb/40158>
10. Single doses of MK-8507 reduce viral load by mean -1.5 log and support once-weekly dosing above 80 mg. HTB (14 October 2020). <https://i-base.info/htb/39085>
11. CROI 2021: Islatravir dosing for once-monthly and annual PrEP: if effective this could end HIV transmission. HTB (March 2021). <https://i-base.info/htb/40142>
12. Ankrom W et al. No pharmacokinetic interaction between novel NNRTI MK-8507 and Islatravir. IAS 2021. Poster abstract PEB171.

#### Ссылки на ленакапавир

1. Capsid inhibitor lenacapavir, dosed six-monthly, has high barrier to drug resistance and no cross-resistance to other classes. HTB (October 2020). <https://i-base.info/htb/39080>
2. Gilead announces licensing agreement for Rockefeller University bNABs. HTB (January 2020). <https://i-base.info/htb/37084>
3. ClnicalTrials.gov. Study to evaluate the safety and efficacy of GS-5423 and GS-2872 in combination with lenacapavir (GS-6207) in virologically suppressed adults with HIV-1 infection. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04811040>
4. Gilead and Merck/MSD to collaborate on long-acting HIV combination of lenacapavir and islatravir. HTB (April 2021). <https://i-base.info/htb/40280>
5. VanderVeen L et al. Activity and resistance characterization of the HIV capsid inhibitor lenacapavir. CROI 2021. Oral abstract 128. <https://www.croiconference.org/abstract/activity-and-resistance-characterization-of-the-hiv-capsid-inhibitor-lenacapavir>
6. Bester SM et al. Structural basis for viral resistance to long-acting HIV-1 capsid inhibitor GS-6207. CROI 2021. Poster 420. <https://www.croiconference.org/abstract/structural-basis-for-viral-resistance-to-long-acting-hiv-1-capsid-inhibitor-gs-6207>
7. Jogiraju v et al. Pharmacokinetics of lenacapavir, an HIV-1 capsid inhibitor, in hepatic impairment. CROI 2021. Poster 375. <https://www.croiconference.org/abstract/pharmacokinetics-of-lenacapavir-an-hiv-1-capsid-inhibitor-in-hepatic-impairment>
8. IAS 2021: lenacapavir studies show impressive results in naive, extensive drug resistance and potential as PrEP/ <https://i-base.info/htb/41003>
9. Bekerman E et al. Long-acting HIV capsid inhibitor effective as PrEP in a SHIV rhesus macaque model. CROI 2021. Poster 717. <https://www.croiconference.org/abstract/long-acting-hiv-capsid-inhibitor-effective-as-prep-in-a-shiv-rhesus-macaque-model>
10. ClnicalTrials.gov. Study to assess the effectiveness and safety of lenacapavir for HIV pre-exposure prophylaxis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04925752>

#### Ссылки на ингибитор созревания GSK254

1. Once-daily GSK254 maturation inhibitor as treatment for HIV multidrug resistance. HTB (March 2021). <https://i-base.info/htb/40180>
2. ClnicalTrials.gov. A dose-range finding clinical trial study in HIV-1 infected treatment-naïve adults. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04493216>
3. ClnicalTrials.gov. A clinical trial of GSK3640254 + dolutegravir (DTG) in HIV-1 infected treatment-naïve adults <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04900038>
4. ClnicalTrials.gov. GSK3739937 first-time-in-human (FTIH) study in healthy volunteers <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04493684>

#### Ссылки на альбурвиртид

1. China approves albuviride: a once-weekly injectable entry inhibitor. HTB

- (June 2018).  
<https://i-base.info/htb/34319>
- Dai L et al. Efficacy and safety of long acting HIV fusion inhibitor albuviridine in treatment-experienced HIV-1 infected patients: week 48 analysis from the randomized controlled phase 3 TALENT study. IAS 2021. Abstract PEB148.  
<https://conference.ias2021.org/media-52-efficacy-and-safety-of-long-acting-hiv-fusion-inhibitor-albuviridine-in-treatment-experienc>
  - Albuviridine in combination with 3BNC117 in patients with multi-drug resistant (MDR) HIV-1 Infection.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04560569>
  - Albuviridine in combination with 3BNC117 in virologically suppressed subjects with HIV-1 infection  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04819347>
  - Press release. Frontier Biotechnologies' First Long-acting Injectable (Aikening(R)), in a Two Drug Regimen for HIV, Proves Safe and Efficacious for Patients. (19 July 2021).  
<https://www.prnewswire.com/news-releases/frontier-biotechnologies-first-long-acting-injectable-aikening-r-in-a-two-drug-regimen-for-hiv-proves-safe-and-efficacious-for-patients-813835556.html>

**Ссылки на bNAbs**

- Caskey M. HIV-1 bNAbs: LOOKING AHEAD. CROI 2021. Oral abstract 36.  
<https://www.croiconference.org/abstract/hiv-1-bnabs-looking-ahead>
- Nussenzweig M. discovery and development of HIV broadly neutralizing antibodies. CROI 2019. Oral abstract 10.  
<http://www.croiwebcasts.org/console/player/41037>
- HIV i-Base. Pipeline report, March 2020.  
<https://i-base.info/htb/37221>
- Coming soon to a clinic near you? The antibody infusion pipeline. HIV R4P 2021.  
<https://programme.hivr4p.org/Programme/Session/34>
- Sobieszczyk M. Engineered bispecific bNAbs. HIV R4P 2021. RT01.02  
<https://programme.hivr4p.org/Programme/Session/34>
- ClinicalTrials.gov. 10E8.4/iMab bispecific antibody in HIV-uninfected and HIV-infected adults  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03875209>
- VRC01 antibody only prevents minority of HIV infections: AMP study results. HTB (24 February 2021).  
<https://i-base.info/htb/39977>
- Yang J et al. Population pharmacokinetics of VRC01LS in term infants and adults. CROI 2021.  
<https://www.croiconference.org/abstract/population-pharmacokinetics-of-vrc01s-in-term-infants-and-adults>
- Capparelli E et al. Safety and pharmacokinetics of VRC01LS and 10-1074 among children in Botswana. CROI 2021. Poster abstract 609.  
<https://www.croiconference.org/abstract/safety-and-pharmacokinetics-of-vrc01s-and-10-1074-among-children-in-botswana>
- Walsh S et al. Safety and single-dose pharmacokinetics of VRC07-523LS administered via different routes and doses. R4P 2021.  
<https://programme.hivr4p.org/Abstract/Abstract/799>
- Cunningham C et al. Safety and PK of potent anti-HIV monoclonal AB VRC07-523LS in HIV-exposed infants. HIVR4P 2021. Oral abstract OA0302.  
<https://programme.hivr4p.org/Abstract/Abstract/363>
- Mahomed S et al. Assessing the safety and pharmacokinetics of the monoclonal antibodies, VRC07-523LS and PGT121 in HIV negative women in South Africa: study protocol for the CAPRISA 012A randomised controlled phase I trial. BMJ Open 2019;9:e030283. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030283.  
<https://bmjopen.bmj.com/content/9/7/e030283.citation-tools>
- Doria-Rose N et al. Isolation of new CAP256-VRC26 lineage members reveals determinants of breadth and potency. HIVR4P 2021. PU0203.  
<https://programme.hivr4p.org/Abstract/Abstract/1253>
- Dual bNAb maintains viral suppression for median 21 weeks off-ART. HTB (November 2018).  
<https://i-base.info/htb/35248>
- ClinicalTrials.gov. 3BNC117 and 10-1074 in ART-treated Individuals.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03526848>
- ClinicalTrials.gov. Evaluating a Combination of Immune-based Therapies to Achieve a Remission of HIV Infection (HIVACAR)  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03619278>
- ClinicalTrials.gov. A Randomised Placebo Controlled Trial of ART Plus Dual Long-acting HIV-specific Broadly Neutralising Antibodies (bNAbs). (RIO)  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04319367>
- ClinicalTrials.gov. 3BNC117-LS and 10-1074-LS in Viremic HIV-infected Individuals.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04250636>
- ClinicalTrials.gov. Safety, tolerability, and efficacy of IL-15 superagonist (N-803) with and without combination broadly neutralizing antibodies to induce HIV-1 control during analytic treatment interruption  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04340596>
- ClinicalTrials.gov. Combinatorial therapy with a therapeutic conserved element dna vaccine, MVA vaccine boost, TLR9 agonist and broadly neutralizing antibodies: a proof-of-concept study aimed at inducing an HIV remission.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04357821>
- Casazza J et al. Durable hiv-1 antibody production in humans after AAV8-mediated gene transfer. CROI 2021. Oral abstract 160.  
<https://www.croiconference.org/abstract/durable-hiv-1-antibody-production-in-humans-after-aav8-mediated-gene-transfer-2>
- Jefferys R. A step forward for AAV-mediated delivery of bNAbs. HTB (April 2020).  
<https://i-base.info/htb/37604>
- Safety and PK of bNAb elipovimab (GS-9722) support two-weekly dosing. HTB (March 2020).  
<https://i-base.info/htb/37310>
- Moldt B et al. Evaluation of bNAb sensitivity by genotyping and phenotyping for HIV clinical trials. CROI 2021 Poster 425.  
<https://www.croiconference.org/abstract/evaluation-of-bnab-sensitivity-by-genotyping-and-phenotyping-for-hiv-clinical-trials>
- Widge AT et al. A phase I dose-escalation trial of human monoclonal antibody N6LS in healthy adults. CROI 2020, Boston. Poster abstract 508.  
<https://www.croiconference.org/abstract/a-phase-i-dose-escalation-trial-of-human-monoclonal-antibody-n6ls-in-healthy-adults>
- ClinicalTrials.gov. A study to evaluate the antiviral effect, safety and tolerability of GSK3810109A in viremic HIV-1 positive adults.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04871113>
- ClinicalTrials.gov. VRC 609 Study: A phase 1, open-label, dose-escalation study of the safety and pharmacokinetics of a human monoclonal antibody, VRC-HIVMAB091-00-AB (N6LS), administered intravenously or subcutaneously with or without recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20) to HIV negative adults.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03538626>

**Ссылки для раздела «Выводы»**

- EMA supports use of dapivirine vaginal ring to prevent HIV in high-incidence countries. HTB (20 August 2020).  
<https://i-base.info/htb/38818>
- Jefferys R. PrEP and microbicides. TAG pipeline report 2021.  
[https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2021/07/pipeline\\_2021\\_hiv\\_PrEP\\_final.pdf](https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2021/07/pipeline_2021_hiv_PrEP_final.pdf) (PDF)
- Jefferys R. Research Toward a Cure and Immune-Based Therapies. TAG pipeline report 2021.  
[https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2021/07/pipeline\\_2021\\_hiv\\_cures\\_final.pdf](https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2021/07/pipeline_2021_hiv_cures_final.pdf)



*“This document has been translated into Russian by the EATG, and was made possible through a grant from ViiV Healthcare, Merck Sharp & Dohme and Janssen.  
 EATG acknowledges that the sponsors had no control or input into the structure or the content of the initiative”*