

ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

ПЕРЕХОД НА НОВЫЕ АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ
ПРЕПАРАТЫ В ПРОГРАММАХ
ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

ИЮЛЬ 2017



© WHO

Это краткое руководство содержит рекомендации по поэтапному переходу к новым рекомендованным ВОЗ схемам лечения ВИЧ-инфекции. Целевая аудитория: руководители государственных программ противодействия ВИЧ-инфекции, закупочные агентства, партнеры по реализации программ, и другие заинтересованные стороны. Цель этого документа – обеспечить бесперебойные поставки антиретровирусных (АРВ) препаратов; безопасно, быстро и эффективно внедрить консолидированные рекомендации ВОЗ по АРВ 2016 года и обеспечить плавный переход к оптимизированным схемам лечения АРВ препаратами.

ЗАЧЕМ ПЕРЕХОДИТЬ НА НОВЫЕ
АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ?

Руководства ВОЗ по антиретровирусным (АРВ) препаратам рекомендуют применять АРВ схемы с высокой эффективностью, высоким генетическим барьером к лекарственной устойчивости к ВИЧ (ЛУ-ВИЧ), низкой токсичностью и низкой стоимостью. Внедрение лучших схем лечения может повысить приверженность к лечению, усилить подавление вируса и улучшить качество жизни людей, живущих с ВИЧ. Эти преимущества могут снизить давление на системы здравоохранения, так как более низкие показатели вирусологической неудачи при использовании новых схем лечения могут снизить риск развития ЛУ-ВИЧ и передачи ВИЧ-инфекции. Кроме того, переход на новые, более дешевые АРВ-препараты может обеспечить существенную экономию национальных бюджетов здравоохранения во всем мире.

Введение оптимизированных схем лечения и лекарственных форм препаратов будет способствовать эффективной и продолжительной АРВ-терапии, улучшению качества услуг по лечению ВИЧ-инфекции и сокращению расходов.

Таблица 1 Резюме оптимизированных профилей новых АРВ препаратов согласно консолидированным рекомендациям ВОЗ 2016 года по АРВ: сравнительный анализ

Критерии оптимизации		DTG	EFV400	DRV/r	RAL
Эффективность и безопасность	Высокая антиретровирусная активность	✓	✓	✓	✓
	Низкая токсичность	✓	✓	✓	✓
	Высокий генетический барьер к устойчивости	✓	✗	✓	✗
Упрощение	Доступен в виде генерического комбинированного препарата с фиксированной дозировкой	✓	✓	✗	✗
	Небольшое суточное количество принимаемых таблеток	✓	✓	✗	✗
Гармонизация	Применение у беременных	?	?	✓	✓
	Применение у детей	?	✗	✓	✓
	Применение при ВИЧ-ассоциированном ТБ	?	?	✗	✓
	Незначительное взаимодействие с другими препаратами	✓	✗	✗	✓
Стоимость	Низкая стоимость	✓	✓	✗	✗

✓ да, ✗ нет, ? идут исследования

DTG = долутегравир; EFV400 = эфавиренц (уменьшенная доза); DRV/r = дарунавир/ритонавир; RAL = ралтегравир

КЛИНИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ КАСАТЕЛЬ-НО НОВЫХ АРВ ПРЕПАРАТОВ: КАКОВЫ ПРОБЕЛЫ В ЗНАНИЯХ?

С 2016 года ВОЗ начала рекомендовать применение новых альтернативных АРВ-препаратов в схемах лечения ВИЧ-инфекции: долутегравир (DTG) и эфавиренц 400 мг (EFV400) для терапии препаратами первого ряда и дарунавир/ритонавир (DRV/r) и ралтегравир (RAL) для терапии препаратами второго и третьего ряда.

ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ ПЕРВОГО РЯДА: DTG И EFV400

DTG ассоциируется с более хорошей переносимостью, более высокой антиретровирусной эффективностью, более низкими показателями прерывания лечения, более высоким генетическим барьером к резистентности и меньшим взаимодействием препаратов по сравнению с другими АРВ препаратами.

EFV400 обладает подобной эффективностью, но более безопасен по сравнению со стандартной дозировкой EFV (EFV600).

Эти два новых препарата первого ряда становятся доступными в странах с низким и средним уровнем доходов в виде генерических комбинированных препаратов с фиксированной дозировкой по более низким ценам, чем существующие сейчас предпочтительные схемы

лечения первого ряда. EFV400 теперь доступен в виде препарата с фиксированной дозировкой, состоящего из одной таблетки (TDF + 3TC + EFV400). DTG сейчас доступен как однокомпонентная формула для приема один раз в день. Генерические комбинированные препараты с фиксированной дозировкой TDF + 3TC + DTG должны стать доступными в начале 2018 года.

НОВЫЕ И ТЕКУЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ DTG И EFV400 СРЕДИ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ

Все еще недостаточно доказательств безопасности и эффективности DTG и EFV400 для некоторых групп населения, среди которых – маленькие дети, беременные, люди с ко-инфекцией туберкулеза (ТБ), которые получают лечение на основе рифампицина. Результаты текущих клинических исследований в этих группах будут получены через два-три года. Поскольку в этих группах расширяется применение DTG и EFV400, неотъемлемыми составляющими фармаконадзора должны стать активный мониторинг токсичности препарата и усиленное наблюдение за безопасностью применения при беременности. Новые данные свидетельствуют о том, что DTG также может быть потенциальным АРВ препаратом второго ряда в будущем.

DTG- и EFV400-содержащие схемы имеют клинические и программные преимущества по сравнению с действующими стандартными схемами АРТ первого ряда, но опыт их применения в странах с низким и средним уровнем доходов ограничен. Для некоторых групп населения необходимо собрать больше доказательств.

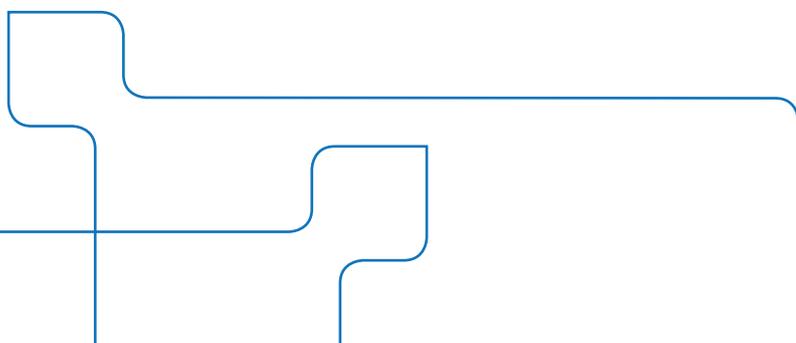


Таблица 2 Ожидаемые сроки завершения новых клинических испытаний DTG и EFV400

АРВ-препарат	2017	2018	2019		2020		
	3 Кв – 4 Кв	1 Кв - 2 Кв	3 Кв - 4 Кв	1 Кв - 2 Кв	3 Кв - 4 Кв	1 Кв - 2 Кв	3 Кв - 4 Кв
DTG	RADIO DAWNING ADVANZ-4	IMPAACT 1093	DOLPHIN 1 NAMSAL	DOLPHIN 2 D2EFT	INSPIRING	VESTED ODYSSEY ADVANCE	PANNA ING200336
EFV400	SSAT 062 SSAT 063	NAMSAL					

● Беременные ● Дети ● ТБ ● Взрослые

ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ ВТОРОГО РЯДА: DRV/R И RAL

Ко-формула DRV/r сравнима с другими усиленными ингибиторами протеазы в схемах терапии второго ряда, не имеет существенных различий в отношении побочных реакций и риска прерывания лечения, таким образом, способствуя ее применению в качестве альтернативы в схемах второго ряда. Она также одобрена для детей старше 3-х лет и рекомендуется для использования в схемах третьего ряда.

RAL одобрен для детей, взрослых и беременных, а также является эффективным и хорошо переносимым компонентом для использования в схемах второго и третьего ряда после неудачи лечения схемами на основе ингибиторов протеазы (ИП) у взрослых, подростков и детей.

Текущие высокие цены на лекарственные формы от компаний-производителей брендов, суточное количество принимаемых таблеток и отсутствие доступных генерических комбинированных препаратов с фиксированной дозировкой ограничивают ширококомасштабное использование RAL и DRVr в странах с низким и средним уровнем дохода.

Странам, в которых ЛУ-ВИЧ к EFV или NVP до начала лечения составляет на национальном уровне 10% и более, на государственном уровне следует рассмотреть вопрос о переходе на DTG



УСИЛЕННЫЙ МОНИТОРИНГ БОРЬБЫ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Распространенность предварительного лечения ЛУ-ВИЧ к EFV и невирапину (NVP) постепенно растет среди людей которые начинают АРТ. Люди с предварительным лечением ЛУ-ВИЧ менее склонны к подавлению вируса и, более вероятно испытывают вирусную недостаточность, прекращают лечение и приобретают новые мутации резистентности, если они проходят лечение ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ). Учитывая уровни ВИЧ-инфекции, страны могут рассмотреть возможность введения новых классов АРВ-препаратов на основе своего странового контекста и распространенности предварительного лечения ЛУ-ВИЧ.

Каждой стране необходимо принимать решение о внедрении DRV/r или RAL в зависимости от доступности адекватных формул и цен на эти препараты.

УСИЛЕННЫЙ МОНИТОРИНГ ТОКСИЧНОСТИ И НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БЕЗОПАСНОСТЬЮ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Страны с низким и средним уровнем доходов имеют недостаточный клинический и программный опыт использования DTG и EFV400-содержащих схем АРТ. На данный момент не было выявлено никаких существенных новых проблем, связанных с безопасностью, однако при расширении использования DTG рекомендуется наблюдение за безопасностью применения при беременности и усиленный мониторинг неожиданных или связанных с долгосрочным лечением побочных эффектов препарата.

ВОЗ рекомендует странам в дополнение к рутинному мониторингу токсичности рассмотреть внедрение комбинации подходов активного мониторинга токсичности для удовлетворения конкретных потребностей программ лечения и профилактики ВИЧ-инфекции при переходе на новые АРВ препараты.

ВОЗ и Специальная программа научных исследований и подготовки специалистов в области тропических болезней (ИТБ) недавно создали центральную всемирную базу данных для наблюдения за безопасностью применения препаратов во время беременности в женских консультациях. Эта база данных содержит список переменных для наблюдения за безопасностью препаратов, а также словарь данных для обеспечения соответствия ключевых переменных, чтобы помочь странам создать проекты наблюдения со стандартизированными переменными и инструментами. Странам предлагается вносить собранные данные в эту базу данных, созданную для эпидемиологического надзора за безопасностью применения препаратов во время беременности.

Рисунок 1 ЛУ-ВИЧ к EFV или NVP до начала лечения среди начинающих АРТ первого ряда в выбранных странах

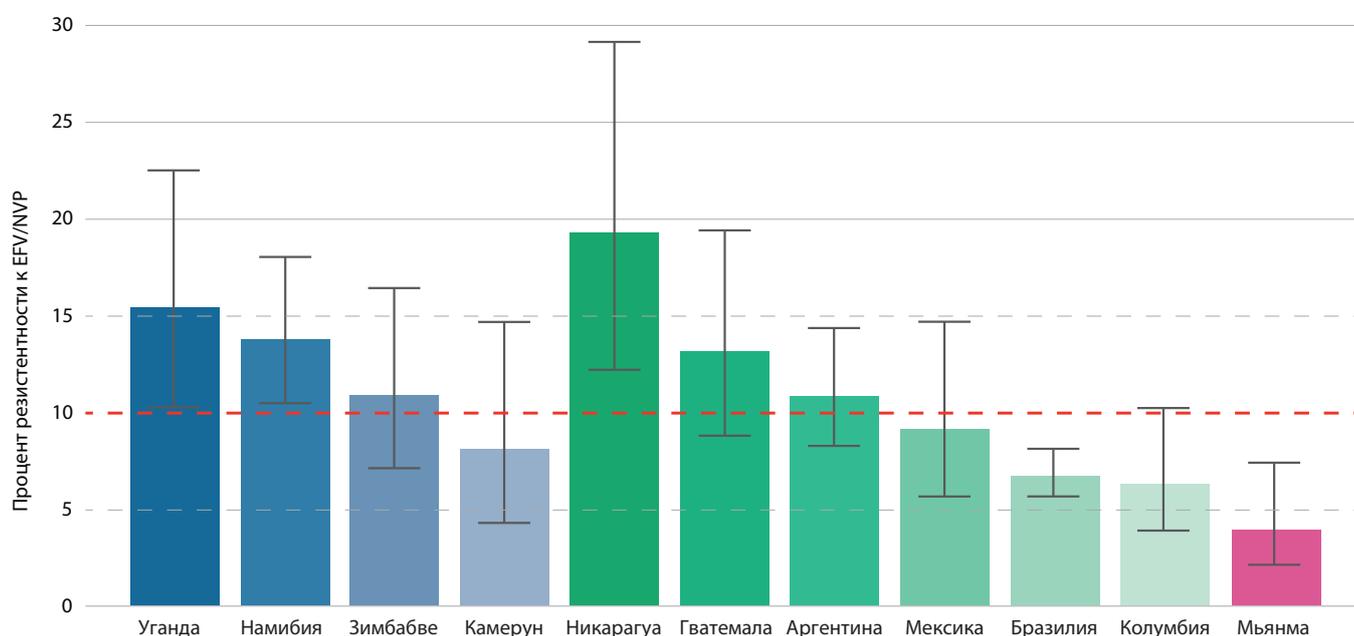


Таблица 3 Подходы к наблюдению за токсичностью и безопасностью применения при беременности, рекомендуемые для новых АРВ-препаратов

Группы населения	Новые АРВ-препараты и основные токсические эффекты	Подходы к наблюдению
Взрослые, подростки и дети	<ul style="list-style-type: none"> • DTG: токсичность центральной нервной системы, воспалительный синдром восстановления иммунной системы, неожиданная или долгосрочная токсичность • DRV/r: гепатотоксичность • RAL: токсичность центральной нервной системы, воспалительный синдром восстановления иммунной системы, миопатия, гепатотоксичность 	<ul style="list-style-type: none"> • Активный мониторинг токсичности АРВ препаратов
Беременные и кормящие женщины и младенцы	<ul style="list-style-type: none"> • Влияние на здоровье матери: • DTG: токсичность центральной нервной системы и воспалительный синдром восстановления иммунной системы • RAL: гепатотоксичность • Влияние на рождение (все новые АРВ препараты): выкидыши, преждевременные роды, мертворождение, низкий вес при рождении, низкая масса для гестационного возраста, значительные врожденные аномалии • Влияние на новорожденных (все новые АРВ препараты): рост и развитие, неожиданная токсичность 	<ul style="list-style-type: none"> • Реестр принимающих АРВ препараты во время беременности и наблюдение за врожденными аномалиями • Мониторинг пар «мать-ребенок» во время грудного вскармливания

ПРОГРАММНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ КАСАТЕЛЬНО НОВЫХ АРВ ПРЕПАРАТОВ: ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПЕРЕХОДОМ НА НОВЫЕ АРВ ПРЕПАРАТЫ, В СТРАНАХ С НИЗКИМ И СРЕДНИМ УРОВНЕМ ДОХОДОВ

Программы должны тщательно планировать и оговаривать темпы, при которых можно увеличить количество DTG и других новых АРВ препаратов. Это требует постепенного процесса перехода. Чтобы убедиться, что предполагается поставка препаратов, которая удовлетворит спрос, мы настоятельно рекомендуем поэтапный подход.

Необходимо учесть несколько моментов при планировании перехода на новые варианты лечения.

1. Страны должны сделать точные расчеты ЛУ-ВИЧ к EFV или NVP до начала лечения с использованием стандартизированных методов эпиднадзора, предложенных ВОЗ в помощь при переходе на DTG.

2. Соотношение перехода на использование новых АРВ препаратов также будет зависеть от наличия достаточного количества генерических комбинированных препаратов с фиксированной дозировкой и необходимости правильного использования текущих запасов лекарственных форм, содержащих EFV600. Люди не должны рисковать прерыванием лечения.

3. Лица, предоставляющие медицинские услуги, должны пройти обучение по применению новых продуктов, в том числе по решению вопросов с токсичностью и по корректировке доз DTG во время лечения ТБ с использованием рифампицина.

Необходимо регулярно проводить мониторинг долгосрочной токсичности и безопасности новых АРВ препаратов, пока не будет достаточно доказательств, подтверждающих, что их расширенное использование в программах общественного здравоохранения не создает чрезмерного риска.





Таблица 4 Основные моменты, которые должны принять во внимание программы для безопасного перехода на новые APV препараты первого ряда

Критерии оптимизации	DTG-содержащие схемы лечения	EFV400-содержащие схемы лечения	Комментарии
Эффективность	Высокая эффективность, особенно в контексте ЛУ-ВИЧ к ННИОТ; ожидаются данные по эффективности при ВИЧ-ассоциированном ТБ	Новые данные предлагают соответствующие терапевтические уровни при беременности и во время лечения ТБ с применением рифампицина; обеспокоенность касательно эффективности при увеличивающейся ЛУ-ВИЧ к ННИОТ до начала лечения в странах с низким и средним уровнем доходов	Преимущество у DTG
Безопасность	Нет данных по долгосрочной безопасности для людей, живущих с ВИЧ. Ограниченные данные по безопасности для маленьких детей, беременных и пациентов с ВИЧ-ассоциированным ТБ	Эфавиренц используется в течении многих лет в странах с низким и средним уровнем доходов и подтвердил свою безопасность для ЛЖВ, включая беременных и людей с ТБ. Более низкие дозы переносятся лучше	Преимущество у EFV40
Упрощение	Доступна генерическая единая лекарственная форма, но комбинированные препараты с фиксированной дозировкой ожидаются вначале 2018 года; корректировка дозы необходима для ко-лечения ТБ (дозировка дважды в день)	Доступен генерический комбинированный препарат с фиксированной дозировкой; не нужна корректировка дозы	Преимущество у EFV400
Гармонизация	Стратегически предпочтительный выбор в долгосрочной перспективе	Ограничения на использование для всех групп населения: не применяется у детей	Преимущество у DTG
Стоимость	Дешевле EFV600, но более высокий потенциал для дальнейшего снижения стоимости: ожидается большая конкуренция генериков	Дешевле EFV600; низкий потенциал для дальнейшего снижения стоимости	Преимущество у DTG

ГЕНЕРИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ НОВЫХ АРВ ПРЕПАРАТОВ БУДУТ МЕНЕЕ ДОРОГОСТОЯЩИМИ, ЧЕМ НЫНЕШНИЕ ПРЕДПОЧИТАЕМЫЕ ВАРИАНТЫ В СТРАНАХ С НИЗКИМ И СРЕДНИМ УРОВНЕМ ДОХОДОВ

Ожидается, что стартовые цены на генерические комбинированные препараты с фиксированной дозировкой, содержащие DTG и EFV400, будут на 10-15% дешевле, чем текущие цены на TDF + 3TC+ EFV600 в странах с низким и средним уровнем доходов. Вместе с растущей конкуренцией генериков и увеличением объемов закупок ожидается дальнейшее снижение цен. Однако в странах с уровнем дохода выше среднего препараты

обычно защищены патентами, а формы DTG могут быть слишком дорогими для рентабельности их использования в качестве препарата первого ряда по сравнению со стандартным генериком – EFV600-содержащей формой. При таких условиях в качестве стратегий снижения стоимости можно рассмотреть прямые переговоры касательно стоимости DTG, поощрение конкуренции среди других производителей ингибиторов интегразы или обязательное лицензирование.

Таблица 5 Примеры сценариев и соображений для перехода к новым АРВ препаратам первого ряда

Потенциальный сценарий страны	Факторы, которые могут влиять на скорость принятия новых АРВ*	Действия на уровне страны, необходимые для поддержки внедрения новых АРВ
Быстрый переход к АРТ первого ряда на основе DTG	Страна с ЛУ-ВИЧ к ННИОТ до начала лечения $\geq 10\%$	В стране существует политика введения DTG
	Наличие недорогого генерического DTG в комбинированном препарате с фиксированной дозировкой	Система поставок подготовлена для перехода DTG зарегистрирован в стране
Поэтапный переход к АРТ первого ряда на основе DTG	Страна с ЛУ-ВИЧ к ННИОТ до начала лечения $< 10\%$	В стране существует политика введения DTG
	Низкая доступность недорогого генерического DTG в комбинированном препарате с фиксированной дозировкой	Система поставок не достаточно подготовлена для перехода
	Высокое бремя ВИЧ-ассоциированного ТБ, требующего лечения рифампицином Высокое бремя ВИЧ у беременных	DTG зарегистрирован в стране
Переход к АРТ первого ряда на основе DTG может быть отложен	Страна с ЛУ-ВИЧ к ННИОТ до начала лечения $< 10\%$	В стране нет политики введения DTG
	Недоступность недорогого генерического DTG в комбинированном препарате с фиксированной дозировкой	Система поставок не подготовлена для перехода DTG не зарегистрирован в стране
Переход к АРТ первого ряда на основе EFV400 может быть рассмотрен	Страна с ЛУ-ВИЧ к ННИОТ до начала лечения $< 10\%$	В стране нет политики введения DTG
	Доступность недорогого генерического EFV400 в комбинированном препарате с фиксированной дозировкой	Система поставок подготовлена для перехода
	Недоступность недорогого генерического DTG в комбинированном препарате с фиксированной дозировкой	EFV400 в комбинированном препарате с фиксированной дозировкой зарегистрирован в стране DTG не зарегистрирован в стране
Переход к АРТ первого ряда на основе EFV400 может/должен быть пересмотрен	Страна с ЛУ-ВИЧ к ННИОТ до начала лечения $\geq 10\%$	

* Необходимо также принимать во внимание другие программные факторы, например, готовность пациента и врача к приему новых препаратов, уровень подавления вирусной нагрузки среди пациентов на АРТ, способность проводить мониторинг токсичности препаратов, надзор и контроль качества программ.

ПЕРЕХОДЯТ ЛИ СТРАНЫ НА НОВЫЕ АРВ ПРЕПАРАТЫ? КАКИЕ ПОДХОДЫ БЫЛИ ПРИНЯТЫ?

Этот переходный процесс уже начался, и более чем 20 стран включили в свои национальные руководства DTG в качестве опции для первого ряда. Подход, который приняли некоторые страны, состоял в следующем: начинать переводить людей, начинающих принимать АРТ первого ряда, и/или тех, которые уже получают АРТ, но демонстрируют непереносимость или имеют противопоказания к ННИОТ. Ботсвана и Бразилия уже используют DTG в масштабах страны, а Кения, Нигерия и Уганда запускают пилотные программы поэтапного внедрения. Не все страны будут иметь возможность перейти к этим новым АРВ препаратам одновременно.

КАК ВОЗ МОЖЕТ ПОДДЕРЖАТЬ СТРАНЫ ПРИ ПЕРЕХОДЕ НА НОВЫЕ АРВ ПРЕПАРАТЫ?

ВОЗ оказывает техническую поддержку консультируя страны для обеспечения безопасного перехода путем:

- Оценки данных по эффективности и безопасности в клинических исследованиях с новыми АРВ препаратами
- Предоставления руководств и инструментов для мониторинга токсичности АРВ препаратов и ЛУ-ВИЧ
- Предоставления консультаций о том, как поэтапно вводить новые АРВ-препараты
- обмена опытом между разными странами

Таблица 5 Протоколы перехода к DTG в пяти странах, где препарат уже используется

Страна	Критерии приемлемости DTG					Беременность во время применения DTG	ТБ во время применения DTG	Использование вирусной нагрузки для замены DTG	Наблюдение за беременной принимавшей DTG, и плодом до родов и рождения	Стандартное определение воспалительного синдрома восстановления иммунной системы
	Ранее не получавшие АРТ	Непереносимость ННИОТ	Расположенность/противопоказания к ННИОТ	Беременные	ВИЧ/ТБ					
Ботсвана	✓	✓	✗	✓	✓	Оставить DTG	Оставить DTG (удвоить дозу)	✗	✓	✗
Бразилия	✓	✓	✗	✗	✗	Перейти на RAL	Перейти на RAL	✗	✓	✓
Кения	✗	✓	✗	✗	✗	Перейти на EFV	Оставить DTG (удвоить дозу)	✓	✓	✗
Нигерия	✗	✓	✓	✗	✗	Перейти на EFV или ATV/r	Перейти на EFV или LPV/r	✓	✓	✓
Уганда	✓	✓	✗	✗	✓	Перейти на EFV или ATV/r	Оставить DTG (удвоить дозу)	✓	✓	✓

* Также после рождения следить за младенцами, подвергавшимися действию DTG.

ATV/r = атазанавир/ритонавир; DTG = долутегравир; EFV = эфавиренц; LPV/r = лопинавир/ритонавир, RAL = ралтегравир

За дополнительной информацией обращайтесь:
Всемирная организация здравоохранения
Департамент по ВИЧ/СПИДу
проспект Аппия 20
1211 Женева 27
Швейцария

E-mail: hiv-aids@who.int
www.who.int/hiv
ВОЗ/ВИЧ/2017.20
© WHO 2017.
Некоторые права защищены.
Эта работа доступна в рамках лицензии CC BY-NC-SA 3.0 IGO



КРАТКОЕ РУКОВОДСТВО

ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ