



Межрегиональный научно-практический симпозиум
«ВИЧ-медицина и фармакоэкономика»
19 февраля 2015 года
Санкт-Петербург

**Как согласуются препараты
нового поколения с
необходимостью в назначении и
реалиями фармакоэкономики**

Н.В.Сизова, Е.В.Степанова

Основной целью АРВТ является увеличение продолжительности и сохранение качества жизни пациентов



Joseph

before treatment



Joseph

after 6 months of treatment

PHOTOS: Partners in Health, courtesy of Paul Farmer

Дополнительные цели ВААРТ

- **Снижение контагиозности пациента и предотвращение распространения им ВИЧ-инфекции**
- **Уменьшение финансовых затрат, связанных с госпитализацией пациента, лечением вторичных заболеваний, нетрудоспособностью пациента.**

Исследование HTRN 052: сравнение раннего и отложенного начала АРВТ в серодискордантных парах



*На основании 2 последовательно проведенных исследований, ≤ 250 кл/мм³.

- Первичная конечная точка: инфицирование партнера
- Первичная клиническая конечная точка: наличие у пациента определенных ВОЗ состояний, характерных для 4 стадии заболевания (легочный ТБ, тяжелые бактериальные инфекции, смерть)
- Все пары были проконсультированы по методам снижения риска и использованию презервативов

После публикации результатов всем партнерам, инфицированным ВИЧ, было предложено начать АРВТ. Однако более 100 пар наблюдались в динамике после публикации результатов

Исследование HPTN 052: у серодискордантных пар передача ВИЧ снижается на 96%



Cohen MS, et al. IAS 2011. Краткий обзор MOAX0102.

Cohen MS, et al. N Engl J Med. 2011;[заголовок издания Epub].

Сопоставление зоны применения высокоактивной антиретровирусной терапии, вирусной нагрузки населения и числа новых диагнозов ВИЧ в Ванкувере, Канада

Джей С. Дж. Монтанерет и др., Lancet (2010) 376:532-539

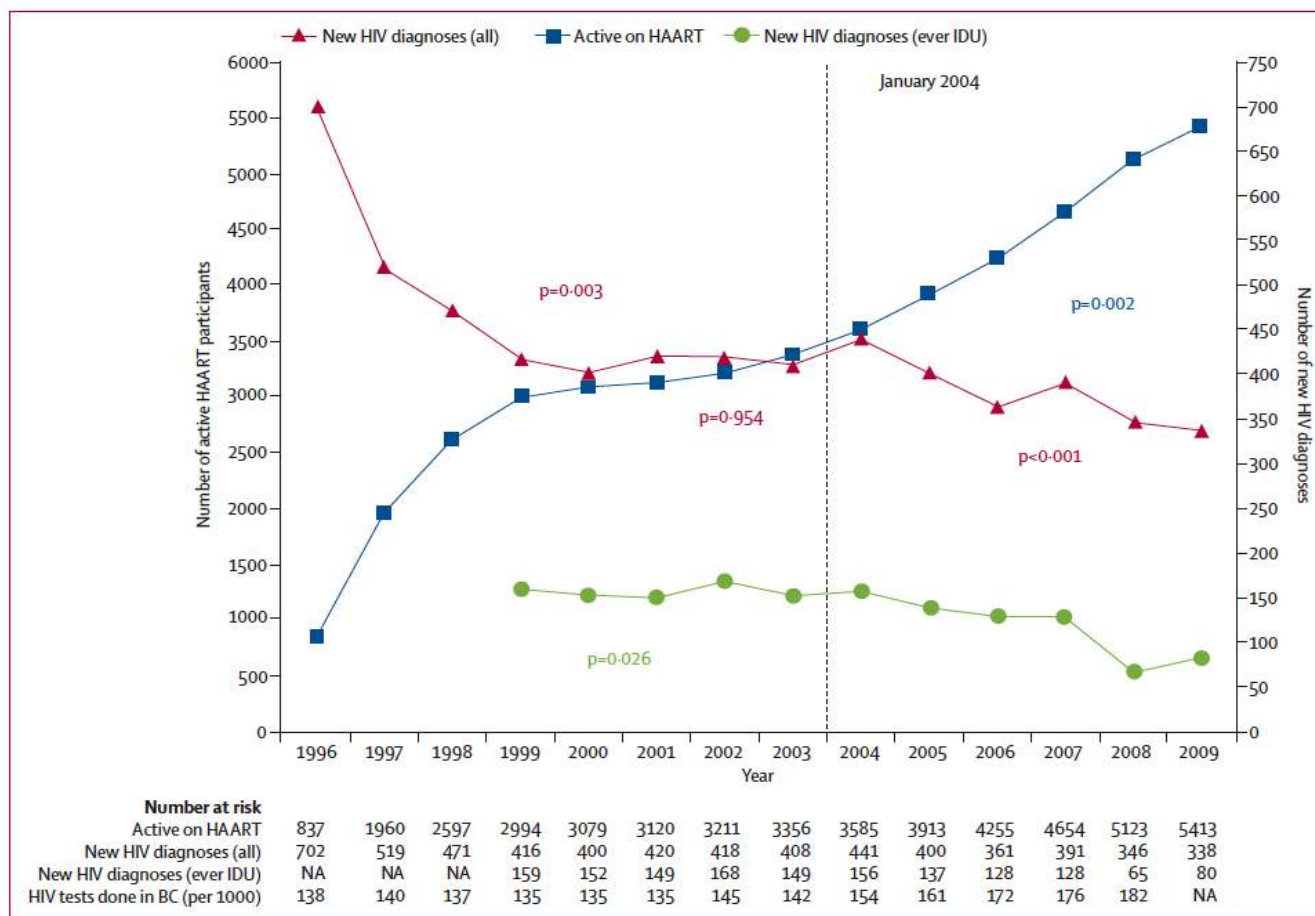


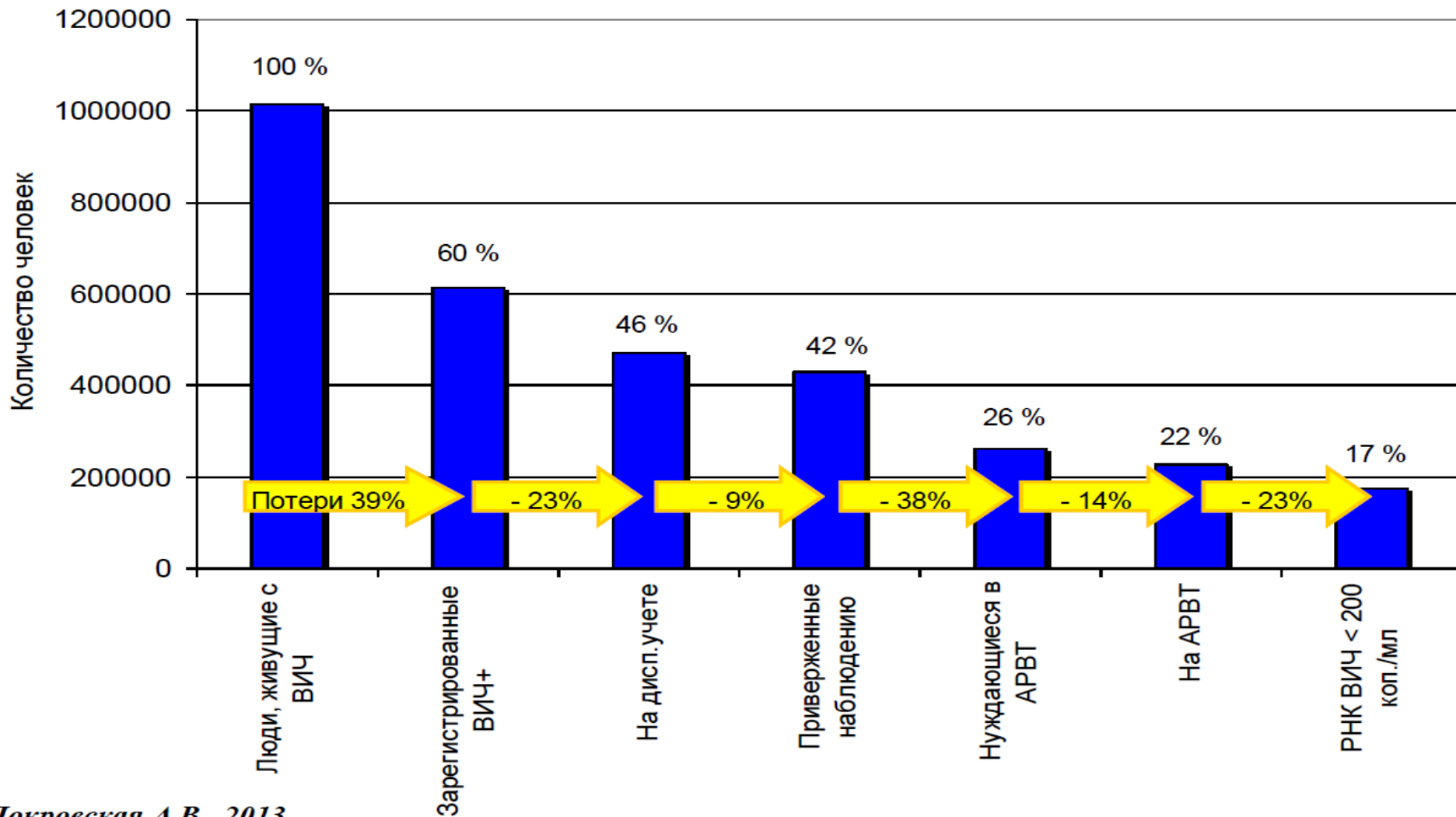
Figure 1: Number of active HAART participants and number of new HIV diagnoses per year in British Columbia, Canada, 1996–2009
 p values are for trend and were obtained from the generalised additive model. Injecting drug user (IDU) refers to individuals who have ever injected illicit drugs.
 HAART=highly active antiretroviral therapy. BC=British Columbia. NA=not available.

Каскад помощи ВИЧ-инфицированным в разных странах

	ЛЖВ	Выявлено	Наблюдаются	На терапии	ВН<50
Австралия	27 674	86%	76%	66%	62%
Дания	6 500	85%	75%	62%	59%
Великобритания	98 400	н/д	70%	67%	58%
Нидерланды	25 000	н/д	68%	59%	53%
Франция	149 000	81%	74%	н/д	52%
Канада	72 000	71%	57%	51%	35%
США	1 148 000	82%	37%	33%	25%

Каскад помощи ВИЧ-инфицированным в

России, 2011 г.



Цель лечения

THE TREATMENT TARGET



90%

diagnosed



90%

on treatment



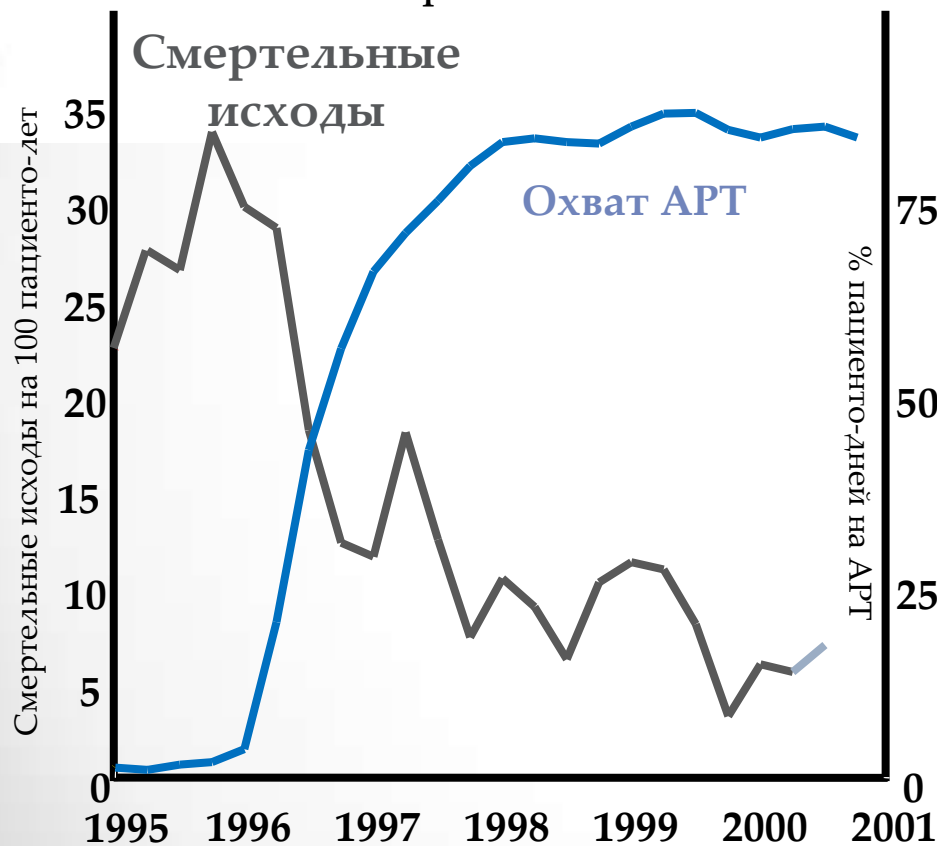
90%

virally suppressed

Смертность и охват АРТ:

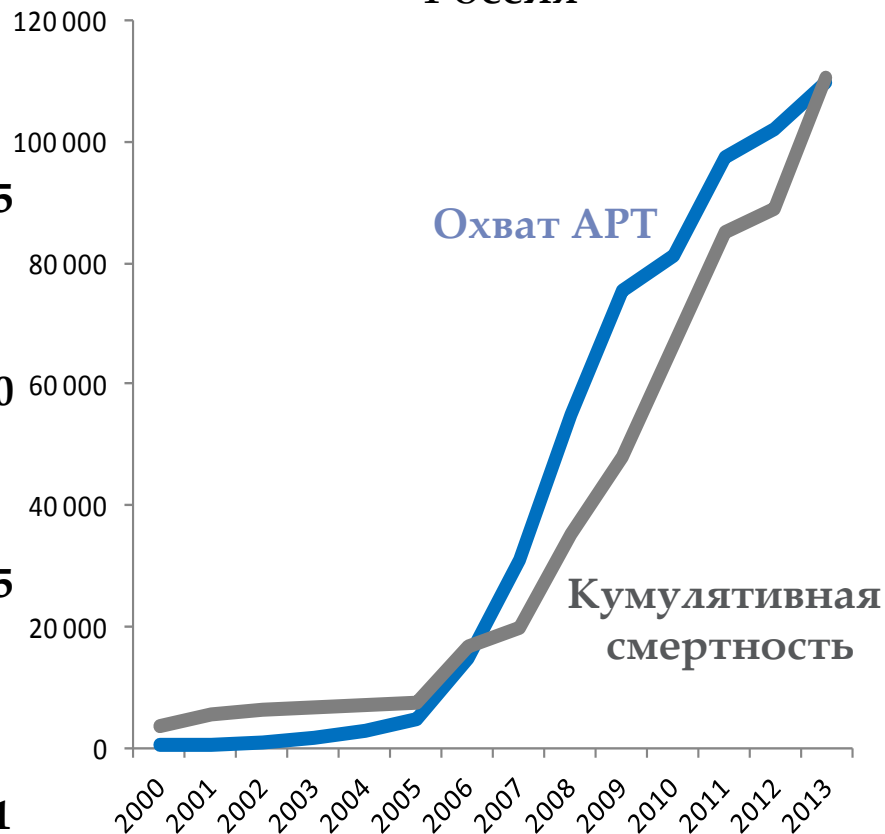
различие между Россией и Европой

Европа



Palella *et al.* 2001. 8th CROI abs 268B

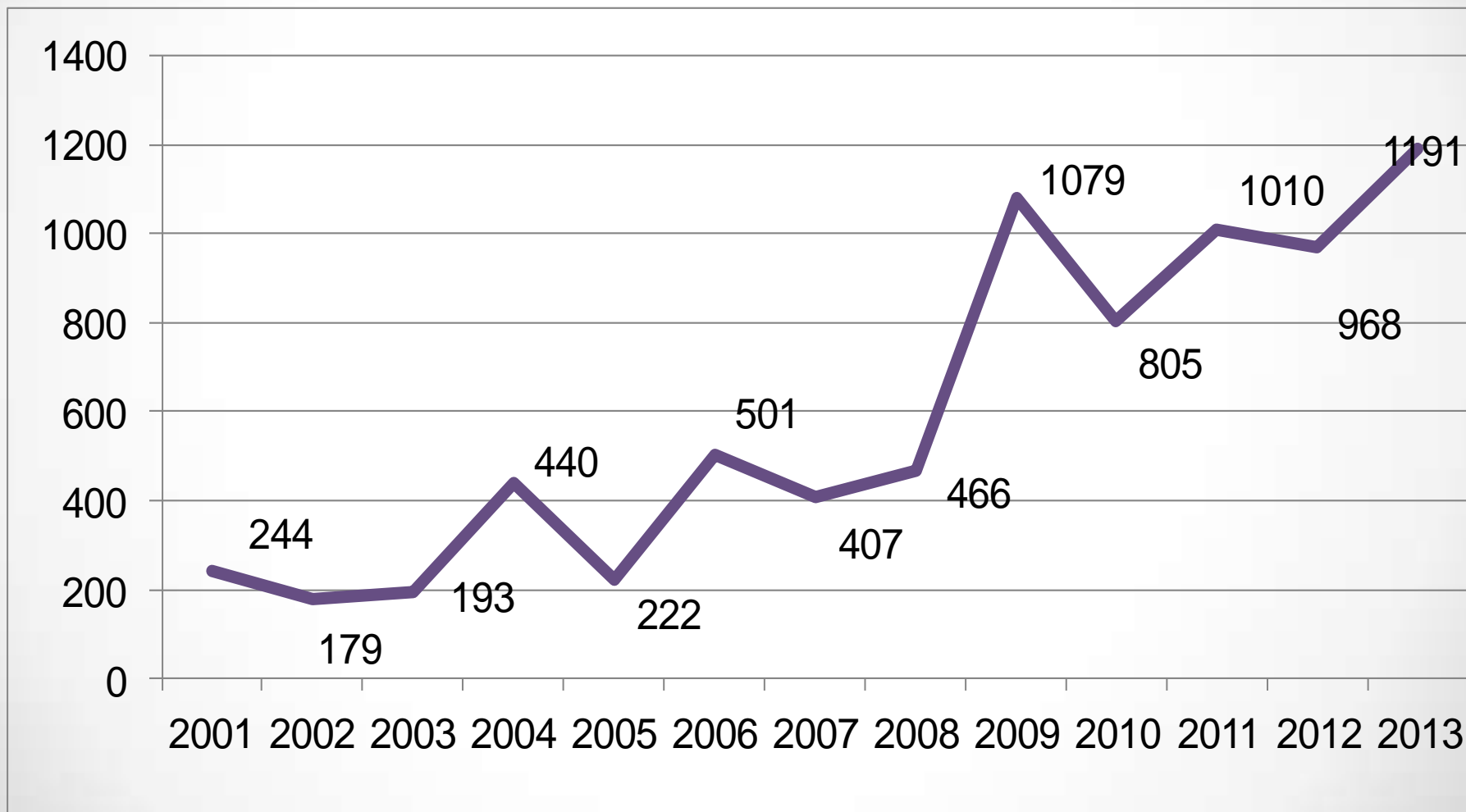
Россия



Данные Роспотребнадзора

Количество умерших с ВИЧ-инфекцией в

СПб 2001-2013 гг



Государственный реестр цен на лекарственные средства,
относящиеся к перечню жизненно необходимых и
важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП),
по состоянию на **09.02.2015 г.**

Торговое название	Форма выпуска	производитель	Цена (руб)
Зиаген (абакавир)	таблетки покрытые оболочкой 300 мг, 10 шт. - упаковки ячейковые контурные (6) - пачки картонные	Глаксо Вэлком Оперэйшенс - Великобритания	4202.9
Олитид (абакавир)	таблетки покрытые пленочной оболочкой 300 мг, 60 шт. - банка полимерная (1) - пачка картонная	ОАО "Фармасинтез" - Россия	4202
Зерит (ставудин)	капсулы 30 мг, 14 шт. - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные	Бристол-Майерс Сквибб Франция	2217.1
Стаг(ставудин)	капсулы 40 мг, 14 шт. - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные	ЗАО "Скопинский фармацевтический завод" - Россия	2242.95
Ставудин	капсулы 30 мг, 28 шт. - банки (1) - пачки картонные	ОАО "Фармасинтез" - Россия	893

Различные категории пациентов часто имеют специфические нерешенные проблемы

Группа пациентов	Проблема
Поздний презентер*	Быстрое повышение CD4 и контроль над ВИЧ, чтобы избежать оппортунистических заболеваний
Пожилые (≥50 лет)	Препараты с лучшей переносимостью (сопутствующая терапия)
Заболевания ЦНС	Препараты без лекарственных взаимодействий с препаратами для лечения патологии ЦНС
Женщины детородного возраста	Препараты не влияющие на оральные контрацептивы или противопоказанные при беременности и их оценка в клин.исследованиях
Дети/подростки	Оценка в клин.исследованиях. Хорошая переносимость для длительного приема, простой режим

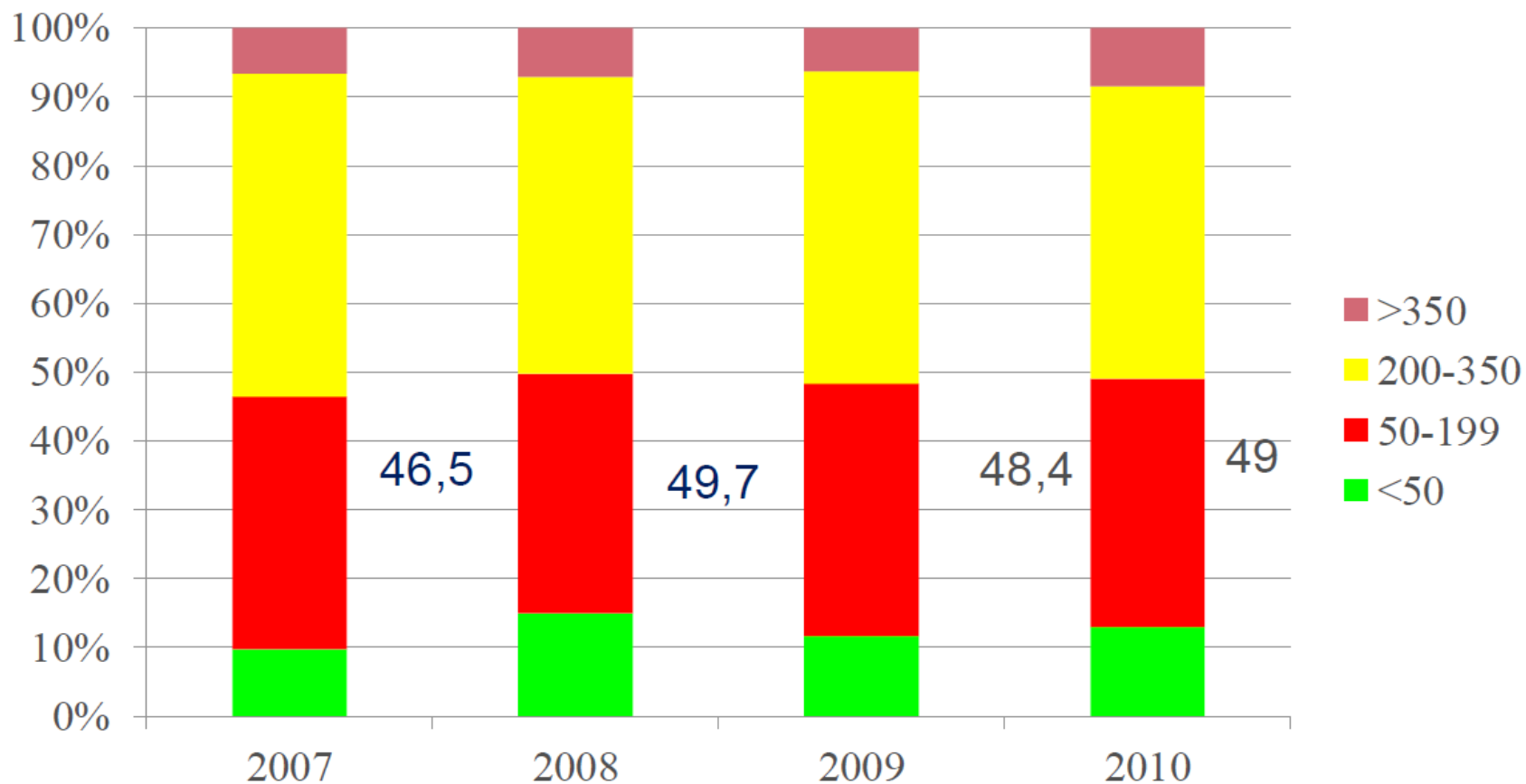
*CD4<350 кл/мкл и/или СПИД-индикаторное состояние

Рекомендованное определение конференции 'Позднее выявление ВИЧ в Европе' – март 2009 г.

- Существует необходимость оценки количества пациентов, нуждающихся в ВААРТ, но не получающих её в связи с поздней постановкой диагноза
- Лица с поздно установленным диагнозом требуют особого внимания
 - Примерно у 25% пациентов диагноз поставлен слишком поздно, чтобы можно было провести эффективное лечение¹
 - Для эффективной терапии такой группы пациентов требуется применение более чем стандартной комбинации препаратов
- Пациенты с поздно установленным диагнозом определяются следующим образом: это пациенты, у которых **на момент обращения** к врачу уровень **CD4** клеток составляет **350 /мкл и ниже** или **имеется СПИД-индикаторное заболевание**

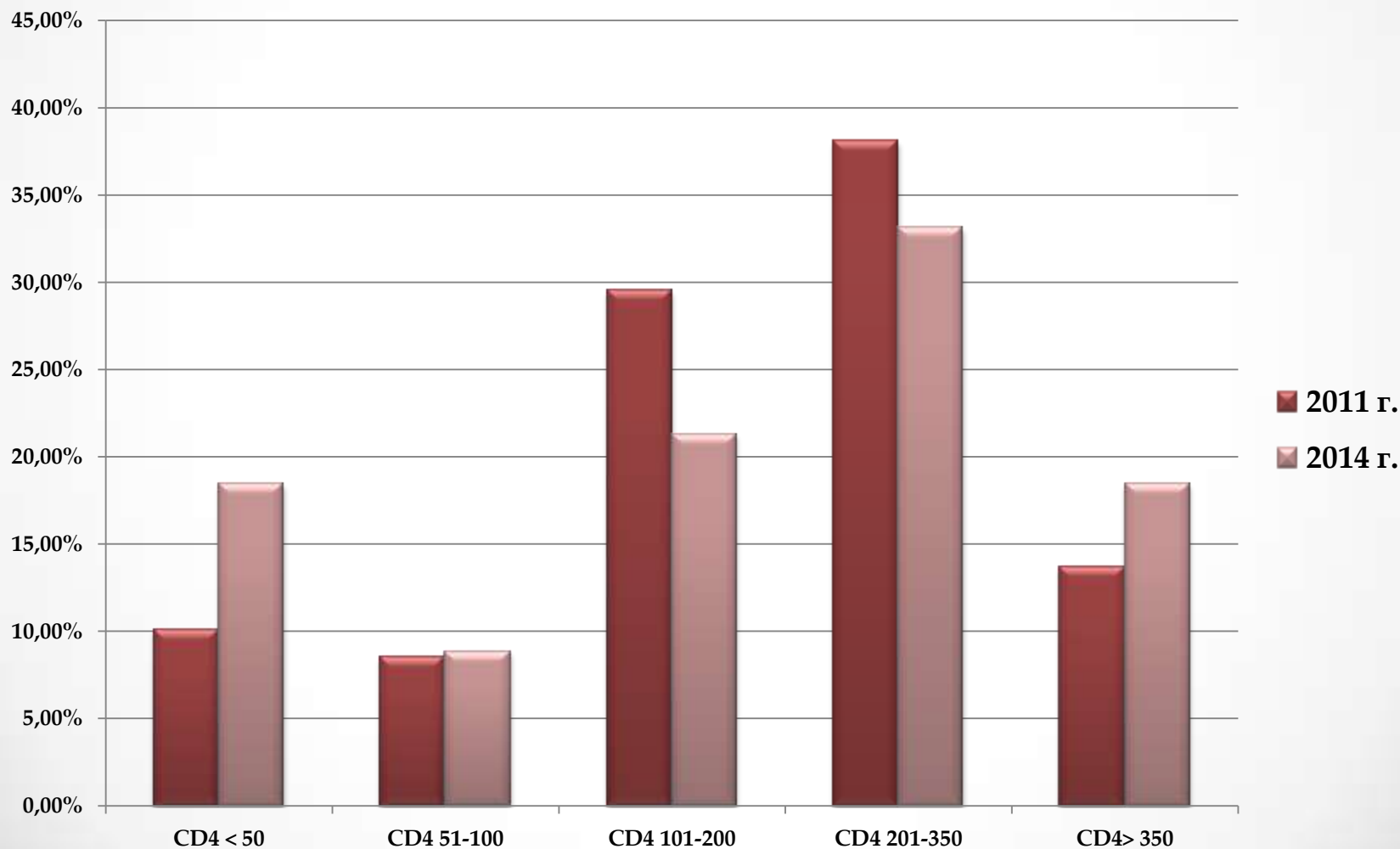
1. Lucas SB et al. Clin Med 2008;8:250–2

Распределение больных ВИЧ-инфекцией в РФ по количеству CD4-лимфоцитов на момент начала АРВТ

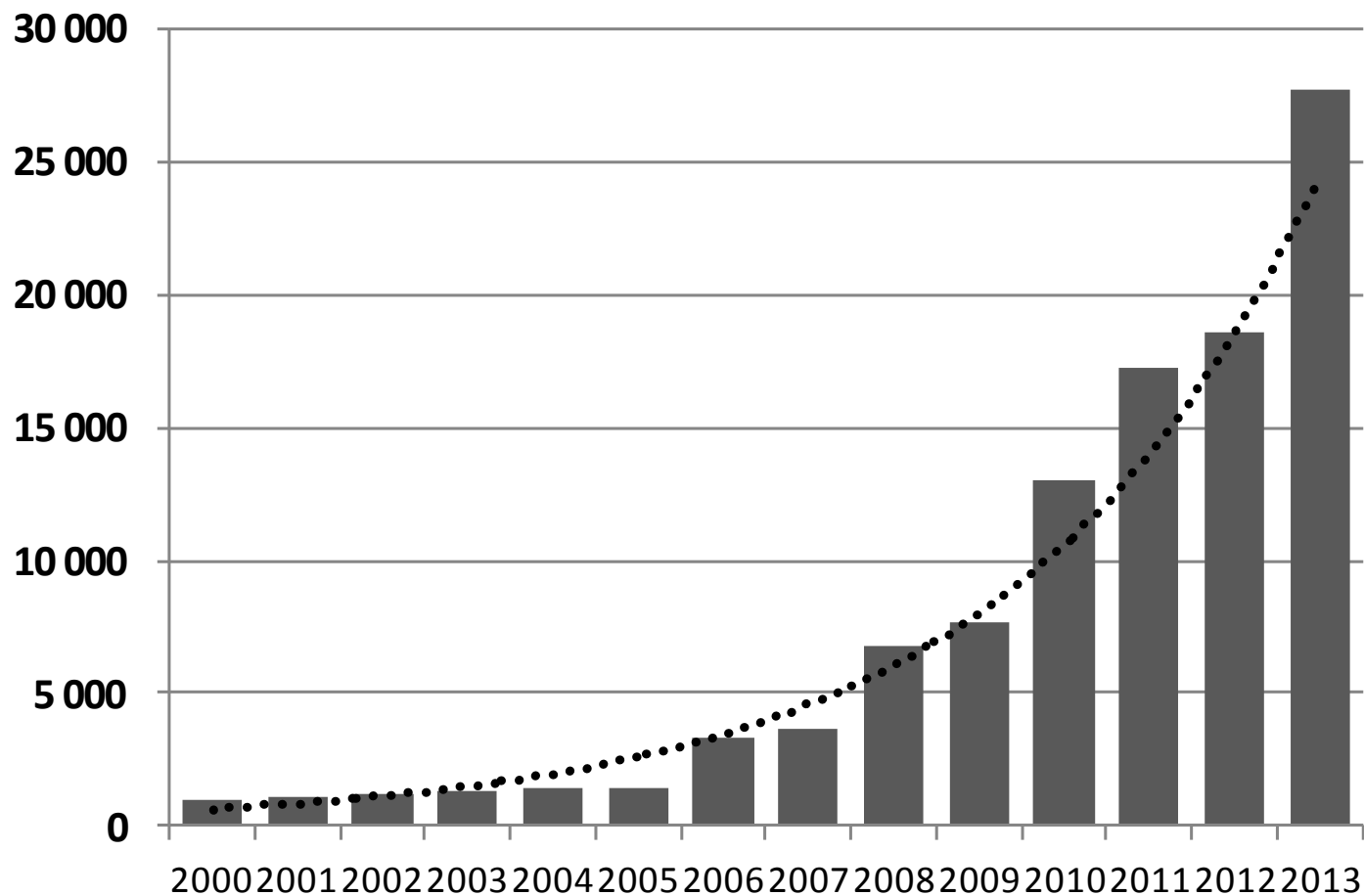


Информация получена из 83 территориальных центров СПИД: 2007 – 16735; 2008 – 17085; 2009 – 16772; 2010 – 20455 больных начали АРВТ

Иммунологическая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов, которым была назначена ВААРТ в 2011 г (n=1180) и за полгода 2014 г. (n=783)

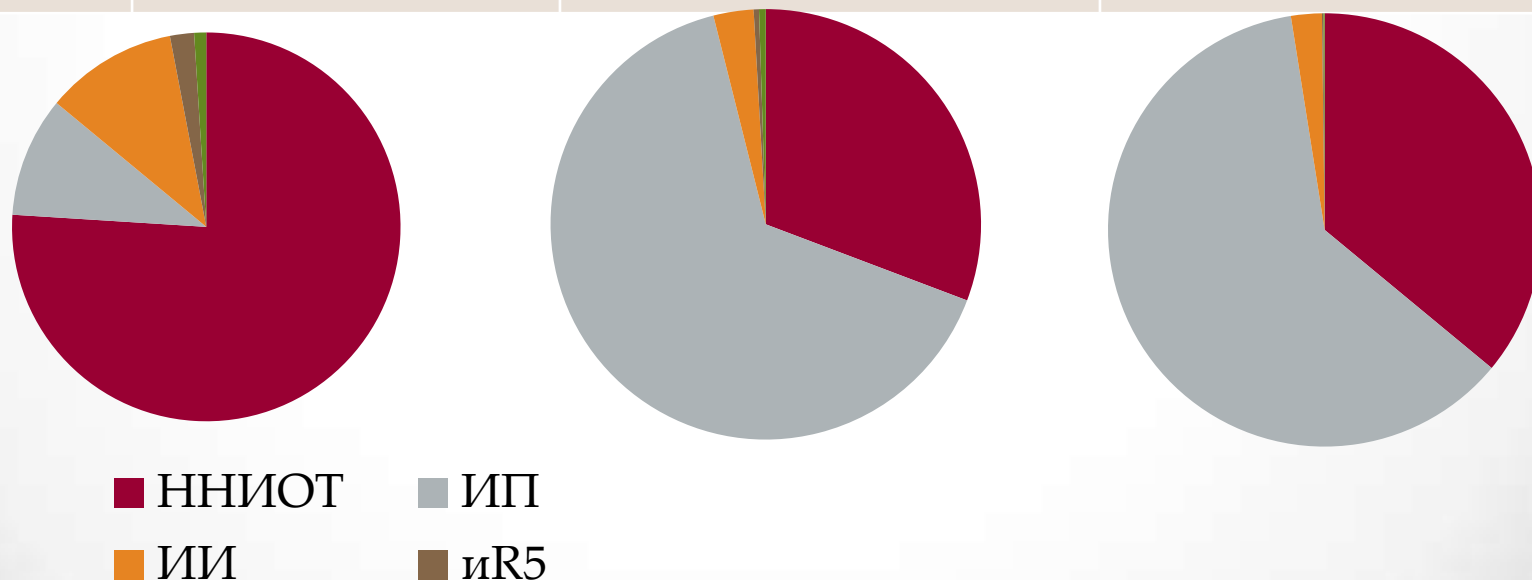


Постоянный рост случаев СПИД в РФ



Частота применения основы АРВП в схемах для лечения ВИЧ-инфекции

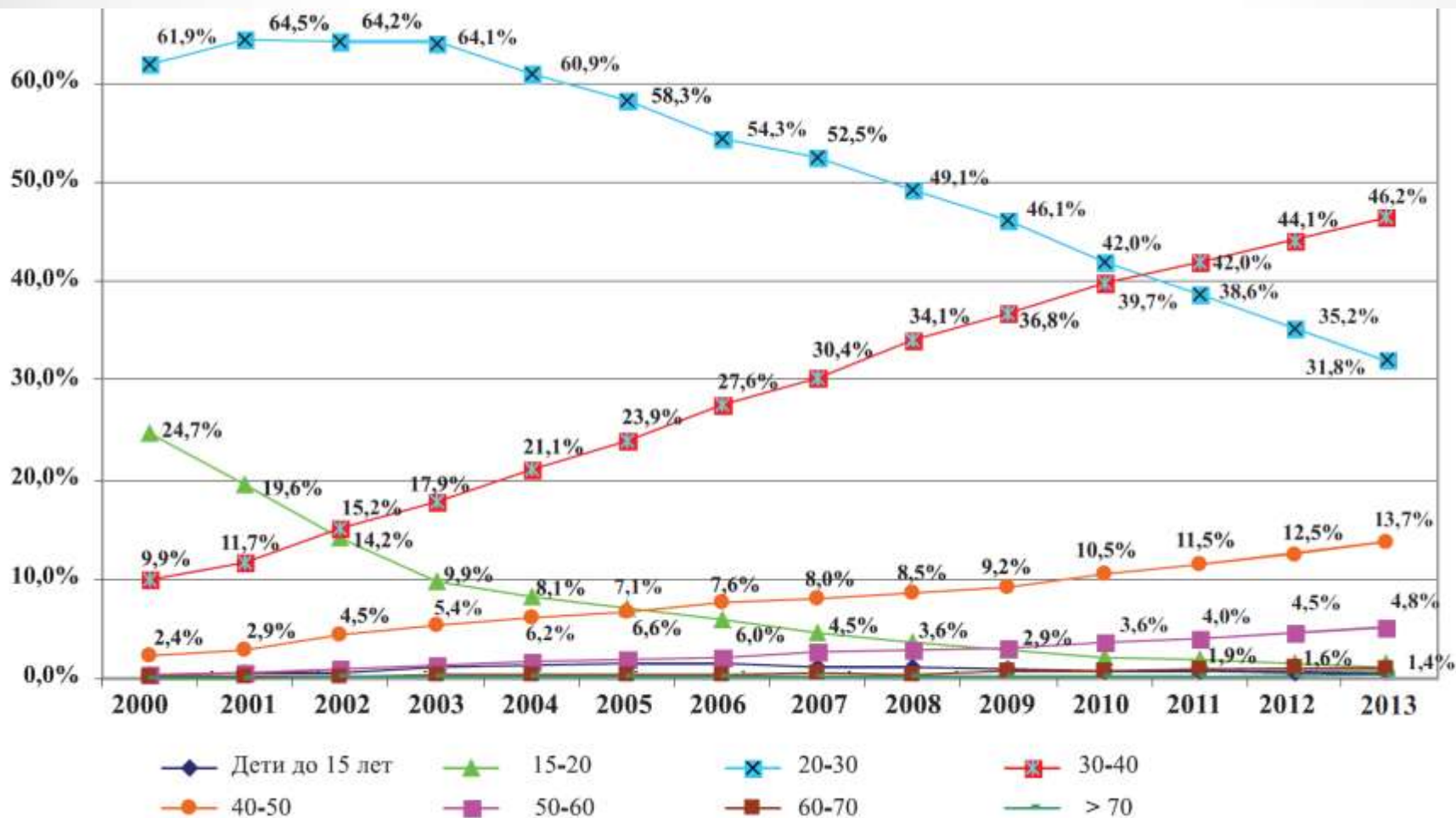
Группа	Европа	Россия	Санкт-Петербург
ННИОТ	76%	30,6%	36%
ИП	10%	65%	61,5%
ИИ	11%	3%	2,3%
иССР5	2%	0,4%	0,1%
ИС	1%	0,5%	0,1%



Стоимость прямых медицинских затрат на одного пациента в течение года в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции

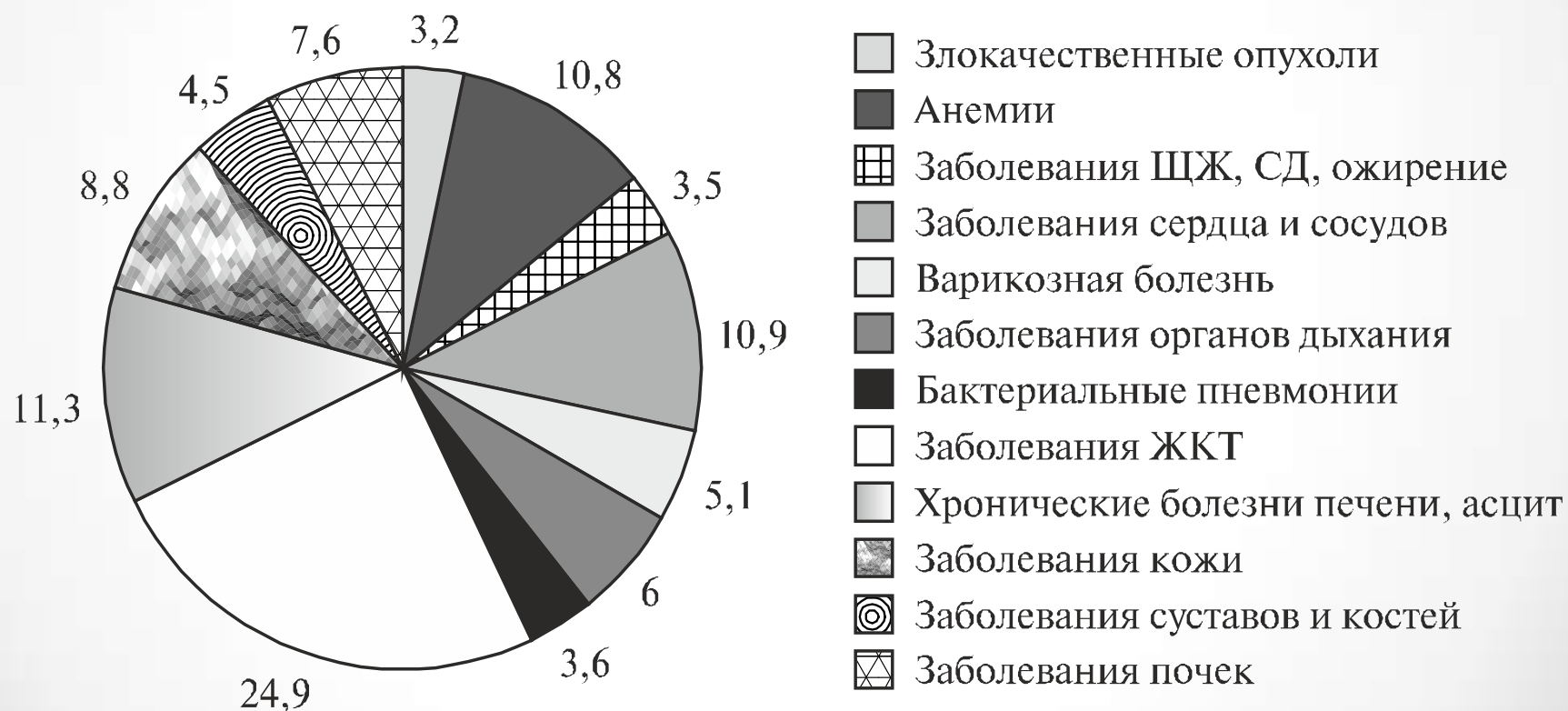
СТАДИИ ВИЧ- ИНФЕКЦ ИИ	Стоимость в течение года (тыс. руб.)				
	Лабораторное обследование	Медицинское сопровождение	ВААРТ	Лечение ОИ	ИТОГО
З	11,2	10,58	0	0	21,78
4А-4Б	24,34	17,64	105,4	0	147,38
4В	24,34	25,44	357	103,7	510,48

Распределение ВИЧ-инфицированных в России среди новых случаев ВИЧ-инфекции по возрасту на момент выявления в 2000-2013 гг.

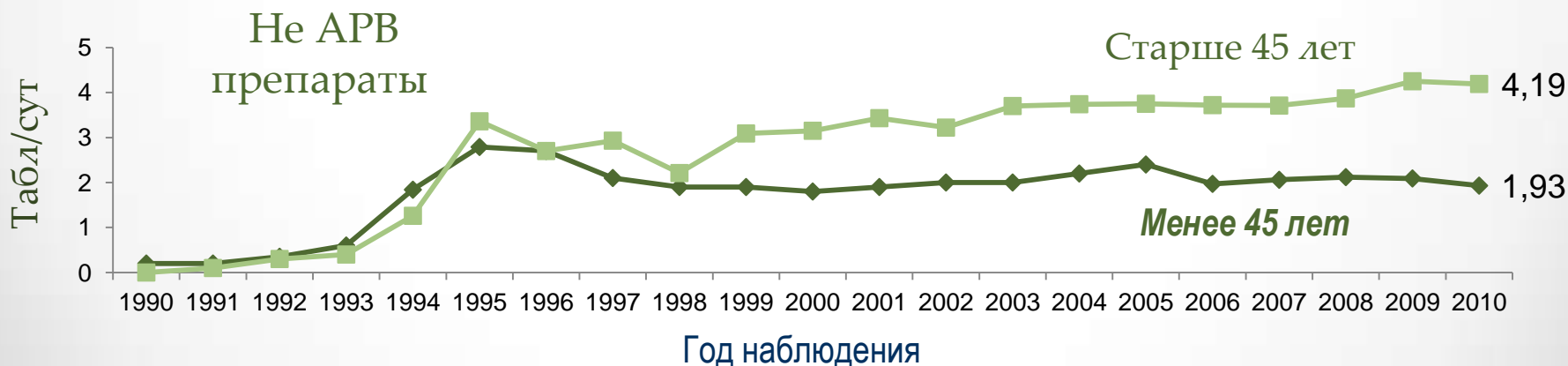
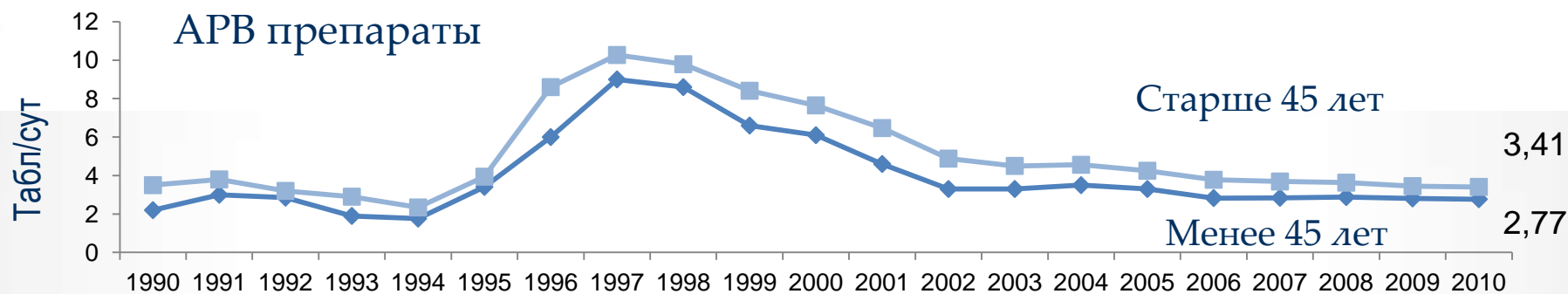


Новый для России виток эпидемии – вторичные и сопутствующие заболевания.

Частота поражений органов и систем при ВИЧ-инфекции, 2010-2012 гг., % (n=4043)



Стареющая популяция ЛЖВС: увеличение назначений сопутствующей терапии



Лекарственные взаимодействия

ПРИ АНАЛИЗЕ МЕДИЦИНСКИХ КАРТ УСТАНОВЛЕНО: У 1 ИЗ 3 ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ (США, АЛБАНИ, 2011) ОТМЕЧАЛИСЬ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ¹⁹

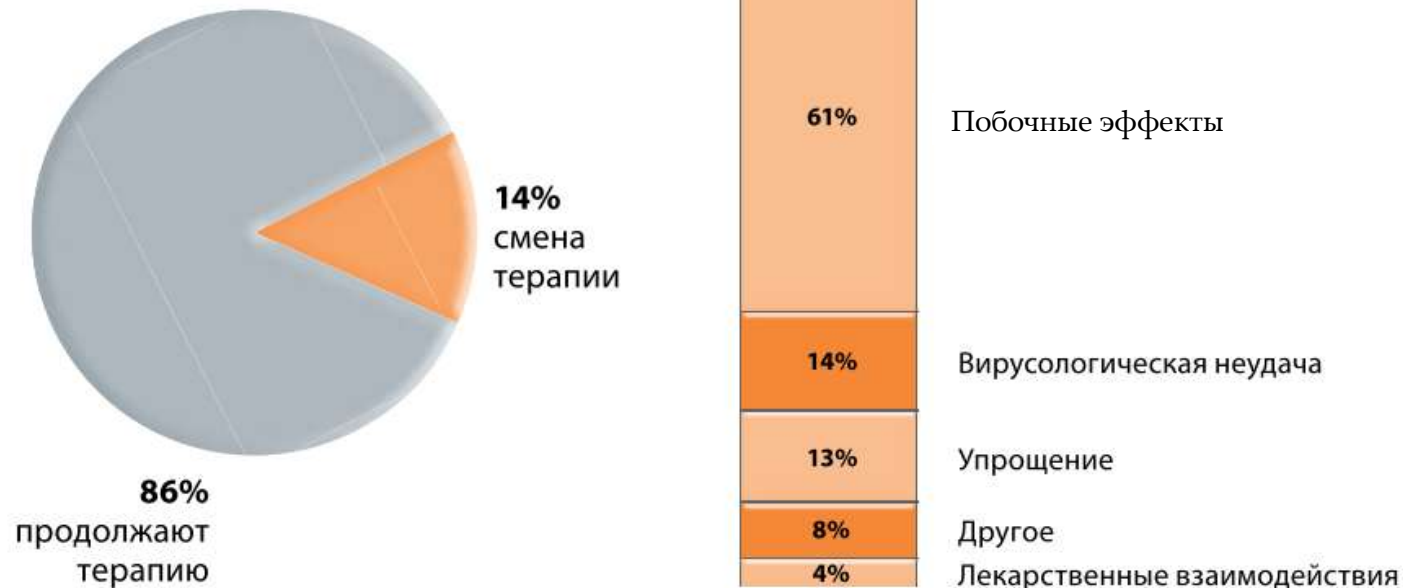
<p>Дизайн исследования</p> <p>Многие режимы на основе ингибиторов протеазы и ННИОТ склонны к развитию лекарственных взаимодействий, так как они метаболизируются в системе цитохрома P450¹⁹</p>		
<p>Результаты:</p>	<p>Результаты исследования 2011 г., обзор медицинских карт для выявления лекарственных взаимодействий</p>	
<p>Пациенты (%)</p>	<p>II</p>	
<p>Любые лекарственные взаимодействия</p>	<p>LI</p>	
<p>АРВ-зависимые лекарственные взаимодействия</p>	<p>LI</p>	
<p>клинически значимые АРВ-зависимые лекарственные взаимодействия</p>	<p>K</p>	
<p>Лекарственные взаимодействия, требующие коррекции дозы</p>	<p>LI</p>	



В том же исследовании, наиболее частыми препаратами помимо антиретровирусных препаратов, участвующими в клинически значимых лекарственных взаимодействиях, были статины, препараты для лечения эректильной дисфункции, препараты для снижения кислотности и метадон.¹⁹

Побочные эффекты остаются основной причиной изменения режима АРТ

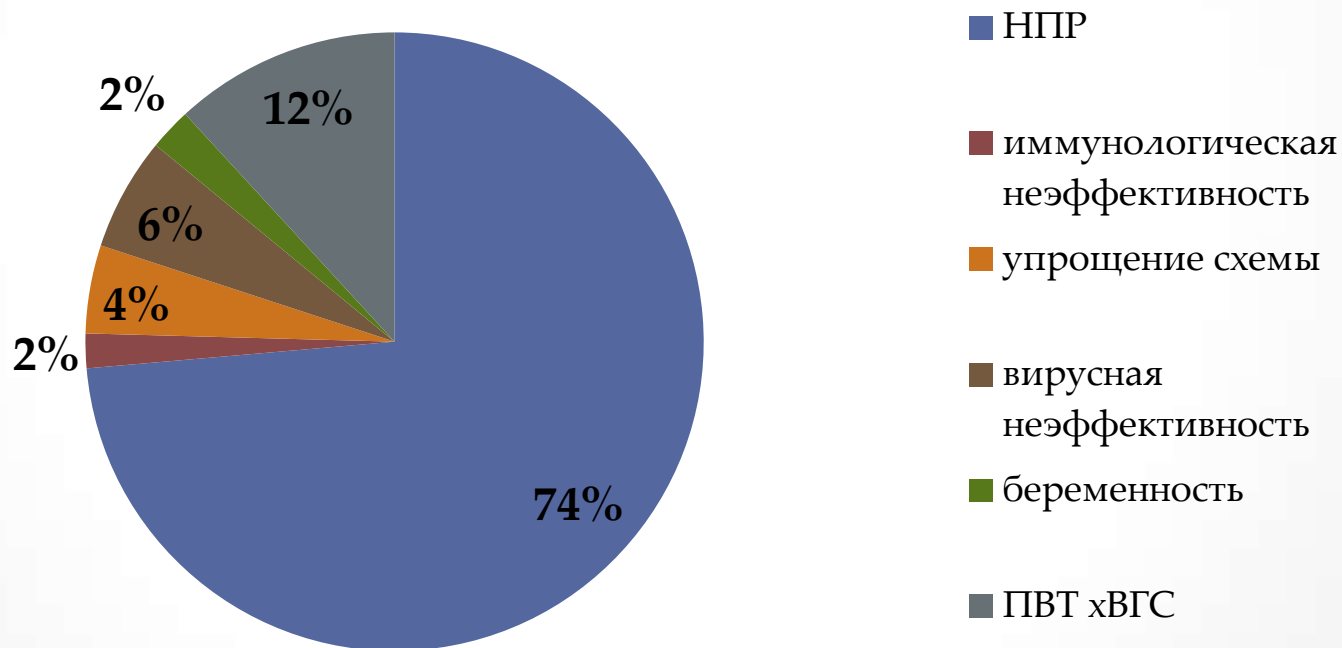
Причины изменения АРТ в когорте Вестминстер-Челси (n=3 333)



Основное число случаев смены терапии отмечалось уже через 6 месяцев после ее начала

Причины замены АРВП в 2011г.

(n=696)

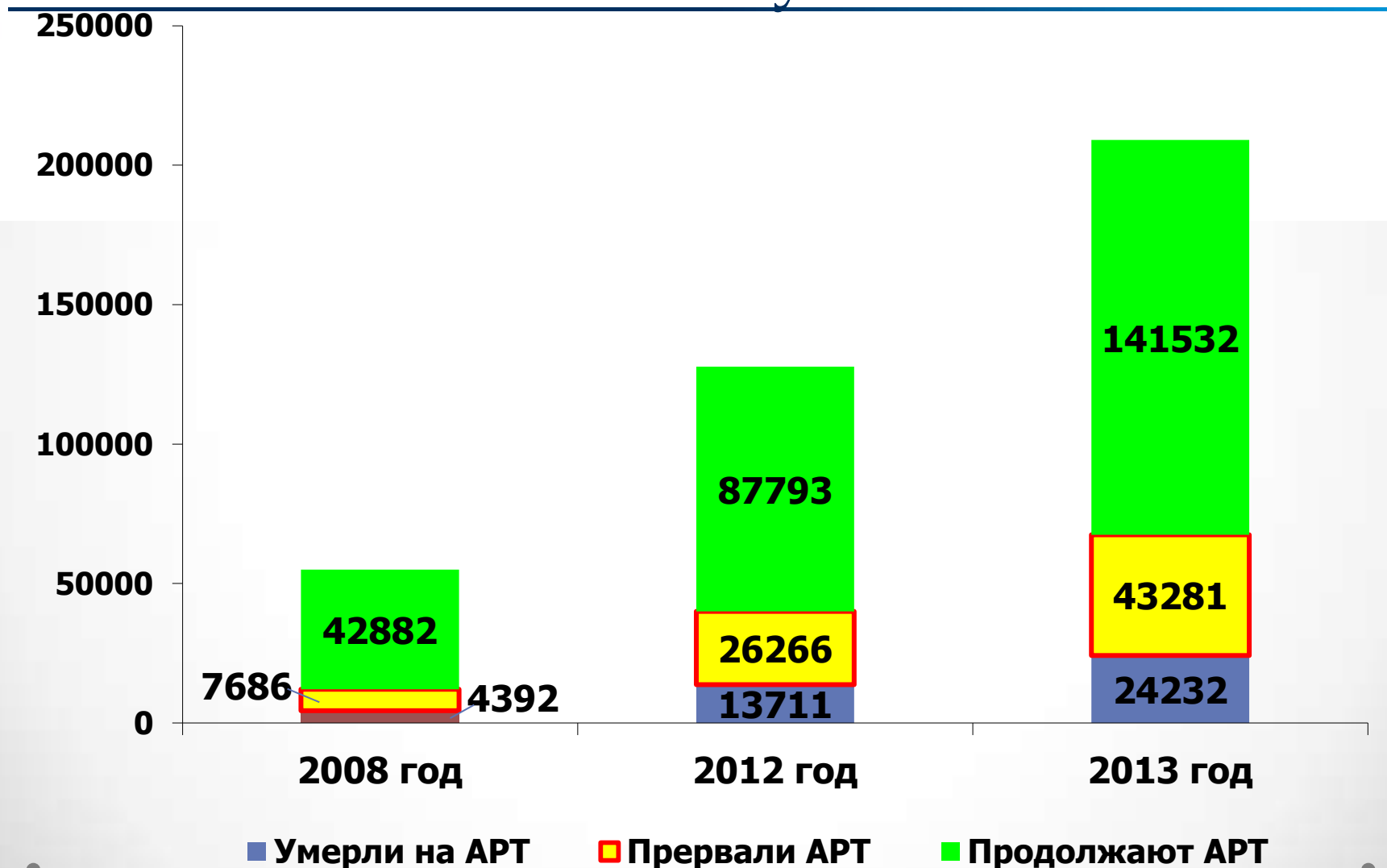


Токсические эффекты ВААРТ, явившиеся причиной изменения схем в поликлинике СПб Центра СПИД в 2012 году (n=747)

Наиболее частые НЯ у пациентов на АРТ в 2012 г. (n=747)



Контингенты пациентов, начавших получать АРТ



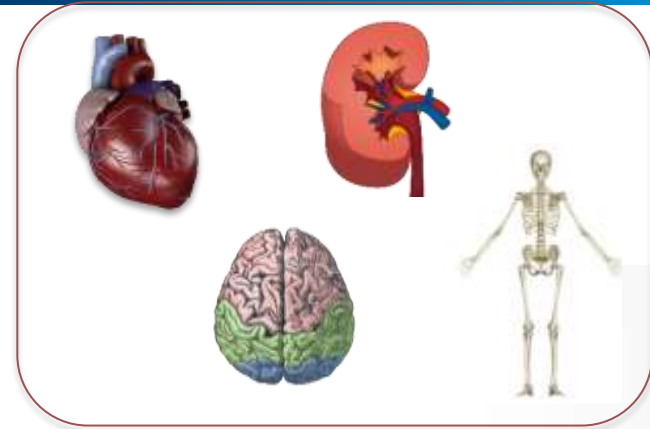
Потребность в новых АРВП?



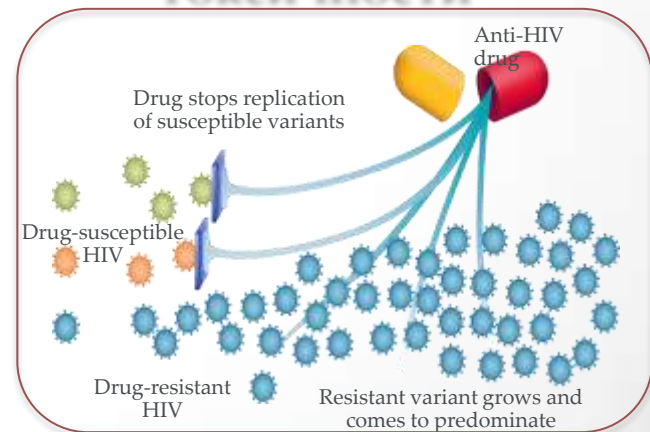
**Непереносимость 1-ой линии
терапии**



**Низкая приверженность
лечению**

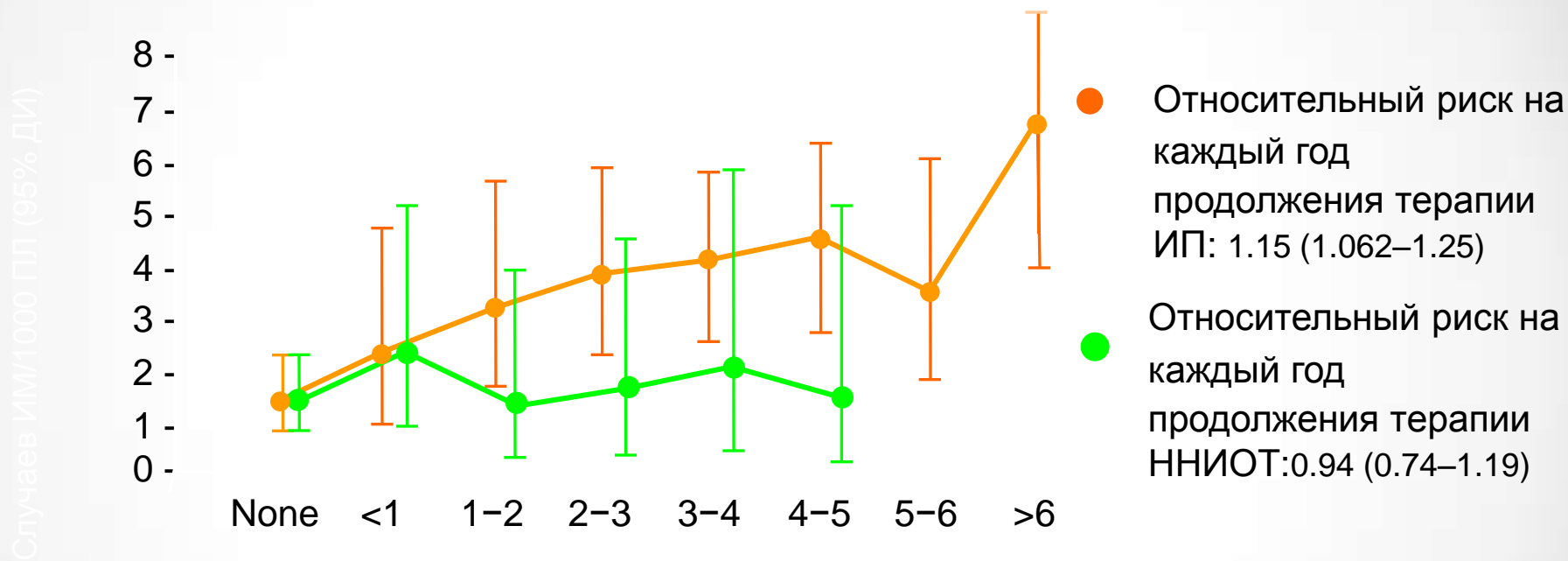


**Проблемы поздней
токсичности**



**Вирусологическая
неэффективность**

Зависимость частоты случаев инфаркта миокарда от продолжительности комбинированной АРВТ¹

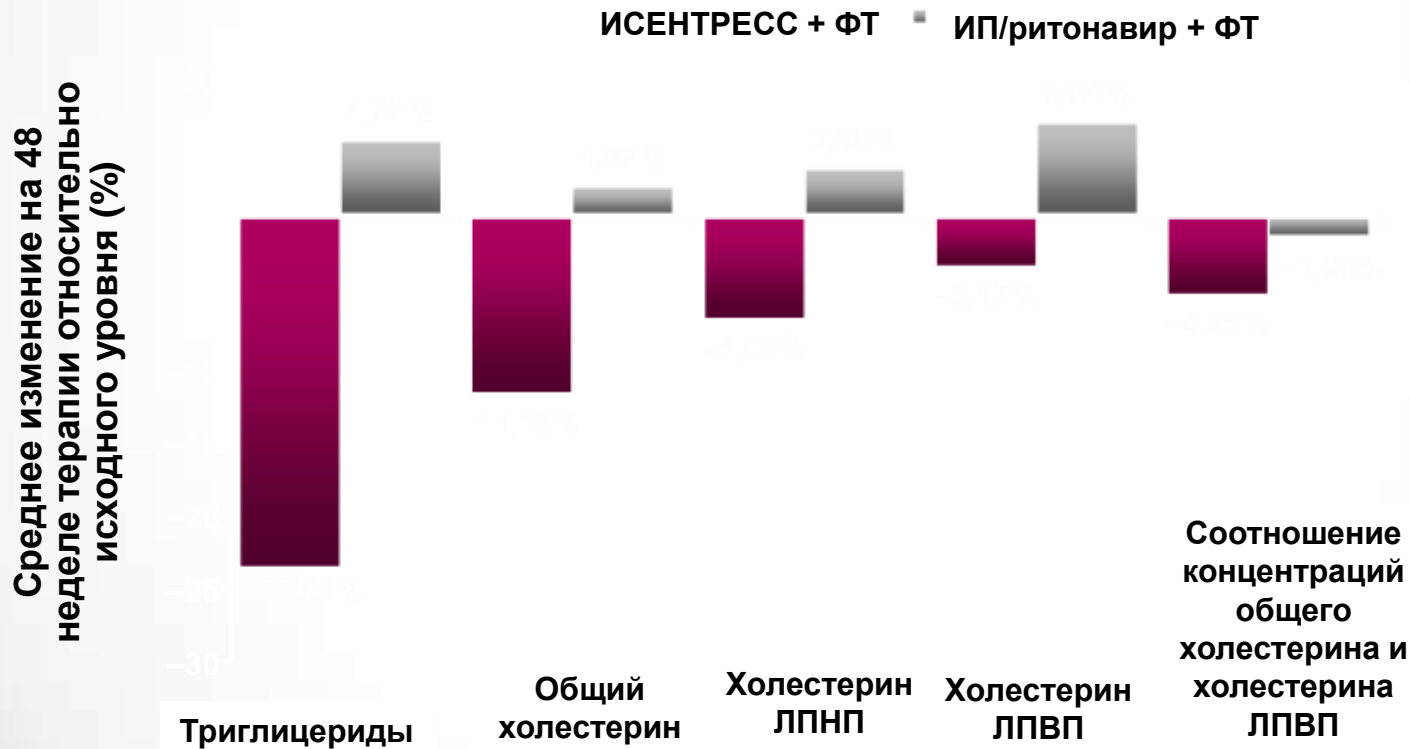


								Всего	
ИП: Случаев ИМ	16	7	12	19	25	23	12	22	136
РУФУ	11,815	3108	3808	5144	6108	5199	3525	3306	42,013
ННИОТ: Случаев ИМ	16	6	3	3	3	2			33
РУФУ	11,815	2585	2294	1980	1525	1424			21,623

ИСЕНТРЕСС™ (ралтегравир, MSD) снижал

концентрацию холестерина и триглицеридов

У пациентов, переведенных с режима терапии на основе ИП/ритонавира на режим терапии на основе ИСЕНТРЕССа отмечалось достоверное снижение концентрации липидов в сыворотке крови.



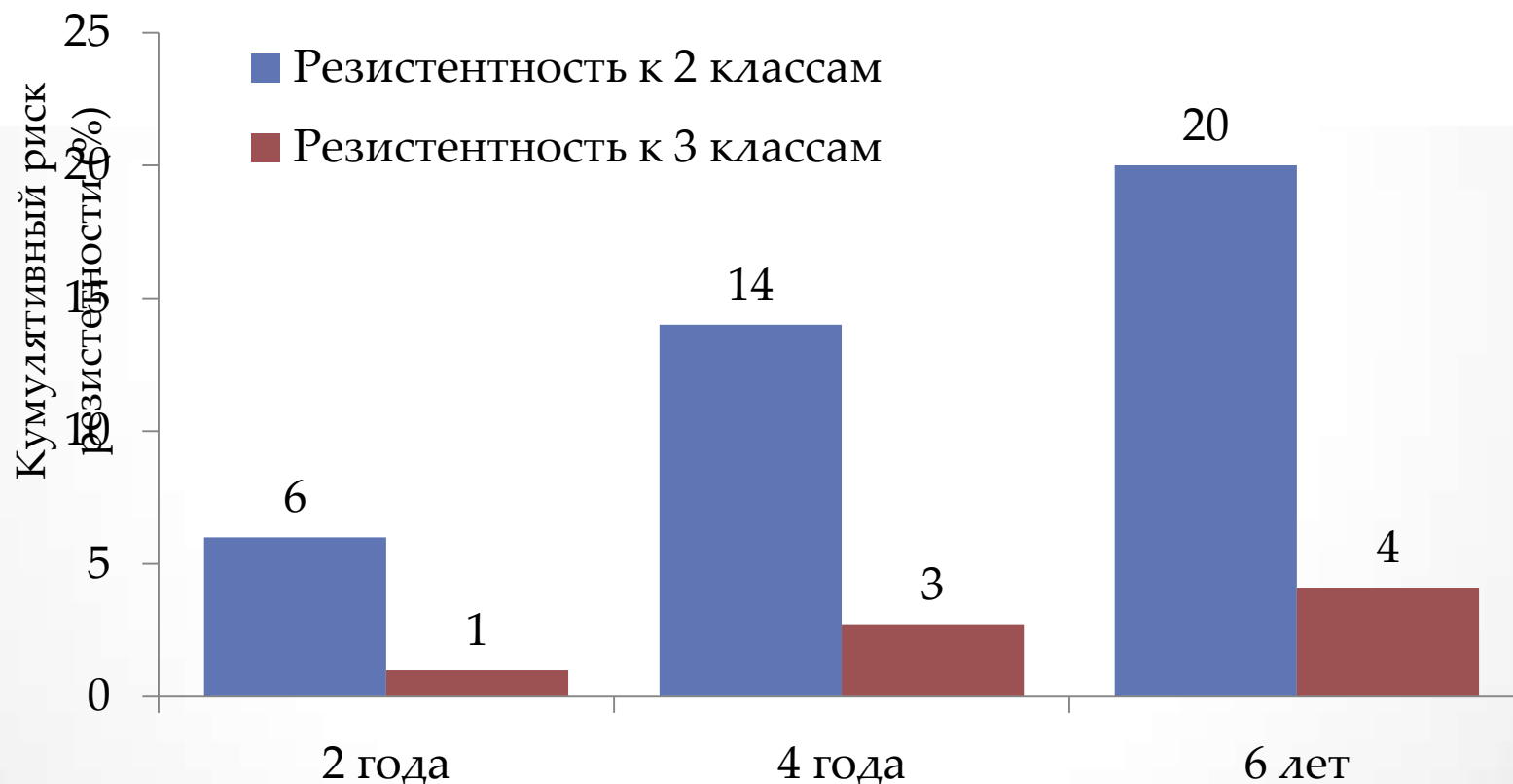
ФТ = фоновая терапия; ЛПВП = липопротеины высокой плотности; ЛПНП = липопротеины низкой плотности; ИП = ингибитор протеазы; SPIRAL = перевод стабильных ВИЧ-инфицированных пациентов с ИП на ралтегравир.

Адаптировано с разрешения из: Martinez E et al. AIDS. 2010 May 12. [Сначала опубликована в электронном виде]

ИСЕНТРЕСС – зарегистрированная торговая марка компании Merck Sharp & Dohme Corp., являющейся подразделением Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

Множественная резистентность к разным классам АРВП повышается со временем

N = 4 306 на первом режиме ВААРТ (57% ННИОТ, 39% ИП, 4% 3 НИОТ)
Кумулятивный риск вирусологической неудачи к 6 годам: 38%



Новые препараты нужны для:

- Преодоление резистентности
- Достижение долгосрочной переносимости и безопасности
- Упрощение режима приема препаратов
- Уменьшение стоимости

Новые стратегии:

Режимы не содержащие НИОТ

ННИОТ/ИП

ИИ/ИП

ИП/ССР5ингибитор

ИП/ССР5ингибитор/ССР2ингибитор

Моноterapia ИП

Переключение для снижения нагрузки таблетками

- Снижение количества таблеток может улучшить переносимость лечения
- Стратегии:
 - Монотерапия бустированным ИП
 - Позволяет избежать токсичности НИОТ; снижение стоимости
 - Текущие клинические исследования переключения на бустированные ИП + только ЗТС
 - Переключение с 2 НИОТ + 3-й препарат на ATV/RTV + ЗТС в качестве поддерживающей терапии (SALT)^[1]
 - Переключение с LPV/RTV + 2 НИОТ на LPV/RTV + ЗТС^[2]

1. ClinicalTrials.gov. NCT01307488. 2. ClinicalTrials.gov. NCT01471821.

Рекомендации EACS 2013 г.: стратегия изменения терапии при вирусной супрессии

- Принципы
 - Замена ИП/r на ННИОТ для упрощения режима, предотвращения или коррекции метаболических нарушений и улучшения условий для соблюдения режима терапии
 - NVP и RPV имеют преимущество в связи с метаболическими свойствами
 - EFV и RPV имеют преимущество при включении в состав трехкомпонентных комбинированных препаратов с фиксированной дозой (атрипла, эвиплера)

Рекомендации EACS 2013 г.: стратегия изменения терапии при вирусной супрессии

Руководство EACS по лечению ВИЧ-инфекции

- Другие варианты
 - При непереносимости НИОТ, для упрощения режима терапии или при лечении наркоманов с документированными частыми пропусками приема препаратов сАРТ возможно применение монотерапии ИП/г с DRV/г 1 раз в сутки или LPV/г 2 раза в сутки
 - Применение такой схемы возможно только при лечении пациентов без признаков неэффективности ИП в предшествующем периоде, при уровне ВН < 50 копий/мл в течение как минимум 6 месяцев и при отсутствии хронического гепатита В

Заключение:

- В России имеется большое количество ЛЖВ и количество новых инфицированных пациентов увеличивается с каждым годом
- Несмотря на запуск национальной программы по ВИЧ-инфекции в 2006 г., постоянно растет смертность и количество случаев СПИД среди ЛЖВС в России
- Для изменения эпидемиологической ситуации необходим больший охват АРВТ
- Для удержания пациента на терапии схема должна оставаться **эффективной и безопасной в течение длительного времени для этого необходимо использовать современные менее токсичные препараты**

Благодарю за внимание!

...

