Современное лечение ВИЧ-инфекции за 75 долларов в год: реальность и перспективы

21 сентября из Нью-Йорка, где была организована очередная сессия Генеральной Ассамблеи ООН, пришла приятная новость**: достигнуто соглашение о том, что в 92 странах мира скоро будет доступна новая терапия ВИЧ-инфекции по цене около 75 долларов США в год**. В этой статье мы поговорим о том, что это за терапия и насколько она актуальна, что это было за соглашение, дешево это или дорого – 75 долларов в год, и можно ли такого результата добиться в России и других странах Восточной Европы и Центральной Азии.

Как известно, для лечения ВИЧ-инфекции традиционно используется комбинация специальных препаратов, которые называются антиретровирусные (сокращенно АРВП или АРВ-препараты). Вирус может быстро мутировать, из-за чего какие-то препараты перестают полноценно действовать. Поэтому у врача в распоряжении должен быть набор достаточно большого количества разных лекарств, из которых подбирается терапия. При этом нужно помнить о том, что не каждый препарат можно назначить конкретному пациенту. Кому-то, например, определенное лекарство может быть противопоказано из-за специфических побочных эффектов или из-за несовместимости АРВП с другими лекарствами, которые принимает пациент.

Начиная с 1987 года, когда в США был одобрен первый препарат для лечения ВИЧ-инфекции (зидовудин), на рынке постепенно появлялось все больше разных опций. Какие-то из них относительно быстро выходили из использования (делавирдин, индинавир, нелфинавир), какие-то вытеснялись более безопасными препаратами постепенно (например, ставудин и диданозин). Но большинство АРВ-препаратов, когда-либо зарегистрированных и выведенных на рынок, применяются до сих пор, пусть и не повсеместно. В России сейчас, к примеру, зарегистрировано более 30 различных международных непатентованных наименований лекарств для лечения ВИЧ-инфекции.

АРВ-препараты принадлежат к разным классам, каждый класс препаратов воздействует на определенный цикл жизненного развития ВИЧ. Путем исследований было установлено, что наиболее эффективным способом справиться с ВИЧ является именно комбинация АРВ-препаратов разных классов. Этот принцип, известный под названием высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), был внедрен в 1996 году. На сегодняшний момент насчитывается 7 классов АРВ-препаратов:

- нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (сокращенно НИОТ);
- ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ);
- ингибиторы протеазы (ИП);
- ингибиторы интегразы (ИИ);
- ингибиторы CCR5 (маравирок);
- ингибиторы слияния (энфувиртид), и
- фармакокинетические усилители (кобицистат и ритонавир, который также относится к классу ИП).

Наиболее широко в лечении используются первые четыре класса – НИОТ, **Н**НИОТ, ИП и ИИ, плюс фармакокинетические усилители являются вспомогательными препаратами для ИП и ИИ. Если мы посмотрим любые современные рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции, то комбинации рекомендуемых схем терапии составлены именно из этих классов, как правило, по принципу *2 НИОТ + ННИОТ, ИП или ИИ (есть исключения).*

Классы препаратов появлялись на рынке постепенно. Первыми начали использоваться НИОТы (зидовудин в США был одобрен в 1987, диданозин – в 1991, ставудин – в 1994,

ламивудин – в 1995 и так далее). Затем, примерно в одно время (1995 – 1996) была подтверждена эффективность ИП и **Н**НИОТ (препараты и даты регистрации можно посмотреть здесь). По сути, их появление и сделало возможным внедрение принципа ВААРТ. Препараты класса ИИ считаются относительно инновационными – первый ингибитор интегразы ралтегравир был зарегистрирован в США в 2007 году.

НИОТы сегодня являются самым дешевым классом. Они появились на рынке первыми и почти повсеместно вышли из-под патентной защиты. Соответственно, в мире сейчас обращается очень много копий одних и тех же международных непатентованных наименований – дженериков.

Препараты группы **Н**НИОТ условно делятся на препараты «первого поколения» (невирапин, эфавиренз) и «второго поколения» (рилпивирин, этравирин). Первое поколение ННИОТ стоит дешево за счет присутствия на рынке дженериков. Рилпивирин и этравирин стоят гораздо дороже, поскольку находятся под патентной защитой.

Новая схема за 75 долларов США в год: комбинация долутегравира (DTG), тенофовира (TDF) и ламивудиина (3TC) в одной таблетке

Соответственно, наиболее доступная с точки зрения цены комбинация для лечения ВИЧ-инфекции на сегодняшний момент – *2 НИОТ + **Н**НИОТ первого поколения*. Именно ее рекомендует для начала терапии Всемирная организация здравоохранения, учитывая баланс клинических преимуществ и стоимости. 2 НИОТ – это тенофовир и ламивудин (или эмтрицитабин), а ННИОТ – это эфавиренз (в дозировке 600 мг или, как сегодня рекомендуется, 400 мг, для уменьшения побочных эффектов). Однако есть важная оговорка – в последнее время речь идет о том, чтобы уже *для начала лечения использовать вместо **Н**НИОТ препарат класса ИИ – долутегравир*. Как раз долутегравир и входит в состав **новой терапии, которую 92 странам предложили по цене около 75 долларов США в год – комбинации тенофовира (TDF), ламивудина (3TC) и долутегравира (DTG) в одной таблетке**.

Долутегравир также рекомендуют как один из препаратов резервной линии, которые используются для дальнейшего изменения схем лечения. Принцип смены препаратов заключается в общих чертах в следующем: другие классы начинают использовать, когда схема лечения становится неэффективной из-за мутаций вируса, или когда развитие побочных эффектов требует смены препаратов. Класс НИОТ, как правило, остается, но одни препараты могут заменяться другими – например, тенофовир меняется на абакавир. Традиционно для замены класса **Н**НИОТ сначала рекомендуют препараты класса ингибиторов протеазы (ИП). Они существенно дороже, чем первое поколение **Н**НИОТ. Некоторые из них в ряде стран до сих пор находятся под патентом. Далее, как правило, в ход идут препараты класса ингибиторов интегразы (ИИ). Сегодня на рынке зарегистрированы три ингибитора интегразы – элвитегравир, а также уже упомянутые ралтегравир и долутегравир. Именно долутегравир представляет собой большой интерес, прежде всего благодаря сочетанию клинических и экономических преимуществ.

Клинические преимущества лекарственного средства – это высокая эффективность (быстрое снижение количества вируса в крови до неопределяемого уровня), малое количество побочных эффектов и устойчивость к мутациям вируса. Согласно результатам

исследований, долутегравир по всем этим параметрам является одним из лучших препаратов для лечения ВИЧ-инфекции на сегодняшний день.

Важно отметить, что последние два фактора – снижение количества побочных эффектов и высокая устойчивость к мутациям – сегодня становятся все более актуальными. Терапия от ВИЧ-инфекции назначается пожизненно, потому желательно иметь в распоряжении те препараты, которые имеют минимальное количество побочных эффектов. Кроме того, комбинированная терапия ВИЧ-инфекции используется уже более 20 лет, и в мире становятся все более распространенными разновидности вируса, устойчивые к определенным препаратам и целым классам. В 2017 году Всемирная организация здравоохранения выпустила руководство, в котором странам с распространенностью мутаций выше 10% (речь идет, прежде всего, об устойчивости к ННИОТ), рекомендуется быстро начать использовать долутегравир в схемах первой линии. С учетом этих рекомендаций доступная терапия, включающая в себя долутегравир, является крайне актуальной. Также ВОЗ говорит о том, что наличие дешевой терапии в виде одной таблетки (комбинации с фиксированной дозой), является важным условием для широкомасштабного внедрения долутегравира как опции для начала лечения ВИЧ-инфекции.

ВОЗ рекомендует использовать долутегравир для начала лечения ВИЧ-инфекции в том числе в ситуации, когда в стране распространен вирус, устойчивый к ННИОТ (свыше 10%). При этом важен доступ к дешевым комбинированным препаратам (вся схема в одной таблетке)

Экономические преимущества тоже играют существенную роль. В первые годы использования АРВ-терапии в мире курс лечения за год стоил 10 – 15 тысяч долларов США. В 2001 году компания Cipla объявила о беспрецедентном на тот момент снижении цены – до 360 долларов за год. Затем цены упали еще ниже – до 100-150 долларов за год. Впрочем, конечно, далеко не везде и не на все схемы. Препараты класса ИП и ИИ продолжали стоить очень дорого, и в ряде стран стоят дорого до сих пор. Основная причина этого – отсутствие конкуренции из-за патентной защиты. Ингибитор интегразы ралтегравир, например, в России традиционно является одним из самых дорогих препаратов для лечения ВИЧ-инфекции. В 2017 году Минздрав РФ закупил его по цене около 370 тысяч рублей за годовой курс (примерно 6380 долларов США, если взять курс 58 рублей за доллар). И это только цена ралтегравира, без учета стоимость других АРВ-препаратов, с которыми он должен комбинироваться. Здесь мы подошли к ответу на один из ключевых вопросов нашей статьи. **Да, 75 долларов в год (менее 4500 рублей на пациента в год) – это очень дешево, особенно для полной схемы, содержащей новый препарат класса ингибиторов интегразы.** Для сравнения, схема тенофовир/ламивудин/эфавиренз, состоящая из гораздо более старых препаратов, которые уже не защищены патентами, в России в среднем стоит около 13 тысяч рублей, это почти в три раза больше.

Глобальное преимущество долутегравира над другими препаратами того же класса в экономическом плане заключается в том, что уже сейчас на рынке мира появились дженерики, которые обеспечивают конкуренцию и низкие цены. Это стало возможным благодаря тому, что владелец патента на долутегравир – компания ViiV Healthcare – предоставила другим компаниям лицензию на производство и продажу копий (дженериков) долутегравира, в том числе в комбинации с другими препаратами. Это лицензионное соглашение было заключено через Патентный пул лекарственных средств – организации, которая играет роль посредника между владельцами патентов на

оригинальные препараты и производителями дженериков. По условиям соглашения, дженерики долутегравира можно поставлять в 92 страны, в них есть и страны нашего региона – **Армения, Грузия, Кыргызстан, Молдова, Таджикистан, Туркменистан, Узбекистан, Украина.** Несколько из них, правда, включены в группу «роялти» – это значит, что компании должны платить процент от продаж на этих рынках. В число этих стран входит Молдова (5% от чистой суммы продаж), Армения, Украина (7,5% от чистой суммы продаж) и Таджикистан (10%). Соответственно, итоговая цена может быть немного выше 75 долларов США. В Украине, кстати, долутегравир уже доступен по цене 72 доллара за год (по некоторым данным, даже ниже, 60 долларов) – то есть, стоимость всей схемы, учитывая низкие цены на ламивудин и тенофовир, даже сейчас будет не так далека от тех самых пресловутых 75 долларов США за годовой курс. Есть надежда, что и другие страны региона, такие как Азербайджан, Беларусь, Казахстан и Россия, также проведут переговоры с патентообладателям и договорятся либо о доступе к дженерикам, либо о существенном снижении цен на оригинал.

Преимущество долутегравира в экономическом плане – наличие дешевых дженериков. По текущим условиям лицензионного соглашения, их можно поставлять, в том числе, в Армению, Грузию, Кыргызстан, Молдову, Таджикистан, Туркменистан, Узбекистан и Украину.

Внедрение комбинации тенофовира, ламивудина и долутегравира в одной таблетке в странах, включенных в лицензию – это вопрос договоренности между правительством, донорами, производителями дженериков и включения препарата в рекомендации. Согласно пресс-релизу, комбинация уже имеет предварительное одобрение FDA (американского агентства по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами), и для многих стран этот факт позволит ускорить процесс регистрации на рынке. При этом важно отметить, что в рамках гуманитарных программ, в том числе за счет средств Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией, можно импортировать лекарственные средства без регистрации. Также никто не мешает использовать долутегравир в комбинации с другими препаратами, например, с тем же тенофовиром и ламивудином, но по отдельности (не в одной таблетке). Долутегравир как отдельный препарат уже зарегистрирован практически во всех странах региона. Новую комбинацию сейчас выпускают на рынок компании Aurobindo и Mylan, а лицензию на долутегравир, согласно сайту Патентного пула, взяли еще несколько производителей дженериков. С ними и нужно в первую очередь вести переговоры. Вообще, если вернуться к соглашению, о котором было объявлено на Генеральной Ассамблее ООН – **это соглашение по цене, в котором участвуют правительства стран, несколько крупных доноров (в том числе Глобальный фонд для борьбы по СПИДом, туберкулезом и малярией и UNITAID) и фармацевтические компании**. Судя по всему, производителям дженериков предложили очень хорошие условия и гарантии поставок, благодаря которым они смогли обеспечить такую низкую цену.

Какие перспективы в этом плане есть в России? Здесь есть хорошие новости и не очень хорошие. Хорошие заключаются в том, что, во-первых, долутегравир в России зарегистрирован с июля 2014 года и уже применяется в клинической практике. То есть, **сама схема, пусть и не в одной таблетке, а в виде отдельных препаратов, в России уже доступна**. Регистрация комбинации в одной таблетке в ближайшие годы вряд ли возможна, в первую очередь потому, что долутегравир в России защищен патентом, и компания ViiV (точнее, GSK) едва ли позволит производителям дженериков зарегистрировать и продавать таблетку, содержащую долутегравир, в РФ. Это будет

крайне нелогично, особенно с учетом того, что у GSK, помимо долутегравира, есть свой комбинированный препарат Triumeq (долутегравир/абакавир/ламивудин), который она планирует выводить на рынок России в следующем году. Вообще, генерический долутегравир в ближайшие годы теоретически может появиться на рынке РФ в трех (не самых вероятных) ситуациях: 1) компания ViiV включает Россию в лицензию, 2) Россия выдает принудительную лицензию на долутегравир, 3) кто-то оспаривает патент или какая-то компания находит способ вывести на рынок дженерик, не нарушающий патент (основной патент, согласно базе данных Патентного пула, действует до 2029 года).

Вернемся к хорошим новостям: в сентябре 2017 года долутегравир был рекомендован к включению в *Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП)*. Если его включат в перечень (а пока все указывает на это), то, во-первых, он будет использоваться гораздо более широко, а, во-вторых, скорее всего, на него значительно снизится цена. В настоящий момент стоимость годового курса долутегравира составляет около 163 тысяч рублей в год (примерно 2 800 долларов США по курсу 58). Прибавляем стоимость годовых курсов ламивудина (около 1400 рублей в год по ценам 2017 года) и тенофовира (около 3500 рублей в год) и получаем стоимость той же схемы, но в виде отдельных препаратов, в размере **168 тысяч рублей или около 2 900 долларов США. Это почти в 39 раз больше, чем предложенная цена, и это, безусловно, не очень хорошая новость**. С другой стороны, это то, над чем можно работать. Как уже отмечалось, после включения в перечень ЖНВЛП цена на долутегравир должна значительно снизиться. Кроме того, есть исследования, которые показывают, что долутегравир – очень дешевый препарат в производстве, соответственно, имеется большой потенциал для снижения цены. Согласно презентации доктора Эндрю Хилла из Ливерпульского университета, расчетная **цена комбинации долутегравир, ламивудин и тенофовир алафенамид фумарат (TAF, более современная версия тенофовира, на рынке РФ пока не зарегистрирована) может составлять 60 долларов США в год**.

Стоимость схемы DTG + 3TC + TDF в России по текущим ценам: примерно 2 900 долларов США, из них около 2 800 – стоимость долутегравира. После включения в ЖНВЛП цена на препарат должна снизиться. Ориентиром для переговоров в следующем году можно взять цену 50 тысяч рублей за годовой курс DTG

Если посмотреть историю внедрения долутегравира в Бразилии, то там стоимость годового курса долутегравира сейчас составляет около 550 долларов США, и при этом схемы с долутегравиром получают более 100 тысяч человек. Расчеты, сделанные моим коллегой Денисом Годлевским из Фонда помощи при СПИДе (рекомендую почитать целиком его пост в Фейсбуке), показывают, что если сопоставить уровень доходов на душу населения Бразилии и России, то ориентировочная цена на долутегравир в России может составить около 750 долларов США в год (примерно 43 500 рублей). При этом стоимость схемы тенофовир/ламивудин/долутегравир будет составлять менее 50 тысяч рублей в год. Пусть она, повторимся, будет в виде отдельных препаратов.

Цену 50 тысяч рублей (чуть больше 4 тысяч рублей за упаковку) можно взять за ориентир при переговорах с компанией по принципу объем/цена в ближайшие годы, когда Минздрав России вновь централизованно будет закупать препараты для пациентов. Снижение цен на современные препараты в России (препараты классов ИИ, второго

поколения ННИОТ и более современных ИП – атазанавир и дарунавир) до сих пор остается очень актуальным с учетом того, что очень большое количество людей нуждаются в терапии, и что многим нужно менять старые препараты на новые – более эффективные и безопасные.

Редакция от 12.10.2017