



ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Перспективы использования препарата Ацеллбия® для импортозамещения препарата Мабтера® в рамках монотерапии CD-положительных В-клеточных неходжкинских лимфом

М.О. Лабеко, Ю.А. Белькова, С.Н. Козлов

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Смоленск

Цель. Изучить возможность импортозамещения препарата ритуксимаба Мабтера® (Ф.Хоффманн-Ля Рош, Швейцария) в монотерапии пациентов с CD-положительными В-клеточными неходжкинскими лимфомами (НХЛ) препаратом Ацеллбия® (БИОКАД, РФ).

Материал и методы. Выполнен поиск и систематический анализ проспективных сравнительных рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности препаратов ритуксимаба в терапии пациентов с В-клеточной НХЛ. Проведена клинико-экономическая оценка использования препаратов Мабтера® и Ацеллбия® в условиях российской системы здравоохранения методом анализа минимизации затрат.

Результаты. Экономия при замещении препарата Мабтера® препаратом Ацеллбия® при монотерапии одного пациента с CD-20-положительной фолликулярной НХЛ достигала 34 913 – 46 824 руб. для однократного применения и 139 654 – 187 294 руб. на курс лечения при сопоставимой эффективности и безопасности терапии.

Заключение. Использование препарата Ацеллбия® для импортозамещения препарата Мабтера® в терапии пациентов с CD-положительными В-клеточными фолликулярными НХЛ клинически и экономически целесообразно.

Ключевые слова. Ритуксимаб, неходжкинская лимфома, импортозамещение.

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5), 88-91.

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой неоднородную группу злокачественных опухолей лимфоидной ткани, которые при отсутствии эффективной терапии быстро прогрессируют и приводят к смерти. На долю НХЛ приходится 2,8% от всех злокачественных новообразований, при этом забо-

леваемость данной патологией ежегодно увеличивается, а летальный исход наступает у 170 000 больных [1,2].

Основой лечения НХЛ остаются лучевая и химиотерапия. Успехи в области молекулярной биологии и генной инженерии позволили применить в терапии В-клеточных лимфом моноклональные антитела к CD-антигену. CD20-поверхностный антиген является ранним маркером дифференцировки В-клеточной линии, однако он отсутствует на зрелых В-лимфоцитах, ранних популяциях В-клеток и стволовых клетках, что делает его подходящей мишенью для терапии НХЛ [3]. Одним из первых препаратов группы моноклональных антител, предназначенных для лечения НХЛ, стал ритуксимаб (Мабтера®, Ф.Хоффманн-Ля Рош), использующийся по указанному показанию с 1997 г. в США и с 1999 г. в России [4].

Использование генно-инженерных биологических препаратов значительно повышает эффективность иммунотерапии, увеличивает выживаемость пациентов и способствует замедлению прогрессирования заболевания [5], но высокая стоимость лекарственных средств ограничивает их доступность для пациентов. Так, в России в 2009 г. на государственные закупки дорогостоящих противоопухолевых препаратов, в том числе для лечения опухолевых заболеваний крови и лимфатической системы, было потрачено более 19 млрд руб. При этом в 2010 г. стоимость закупок препарата Мабтера® по программе «Семь нозологий» в оптовых ценах составила 124,6 млн долларов США [6].

В 2014 г. в нашей стране был зарегистрирован первый российский биоаналог ритуксимаба под торговым наименованием Ацеллбия® (БИОКАД) [7]. Эффективность и безопасность отечественного препарата в терапии В-клеточных НХЛ подтверждены в клиническом исследовании [8], однако экономические аспекты внед-

рения Ацеллбия® в практику не изучались.

Целью исследования было изучение возможности импортозамещения зарубежного препарата Мабтера® в рамках монотерапии пациентов с диагнозом В-клеточной НХЛ препаратом Ацеллбия®.

Материал и методы

Для получения данных о клинической эффективности и безопасности препарата Ацеллбия® в сравнении с препаратом Мабтера® в терапии пациентов с НХЛ выполнен поиск проспективных рандомизированных клинических исследований в следующих источниках: Государственный реестр разрешенных клинических исследований РФ, база данных клинических исследований EudraCT Европейского медицинского агентства, база данных клинических исследований Национального института здоровья США, база данных Medline, база данных Cochrane Collaboration, тезисы “Российского онкологического конгресса”, журнал “Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика”, а также различные ресурсы сети Интернет. Поиск проводился с 01.01.2000 г. по 01.01.2016 г. по ключевым словам: неходжкинская лимфома, В-клеточная лимфома, ритуксимаб, Ацеллбия®, Мабтера®, моноклональные антитела, терапия, *non-Hodgkin lymphoma, B-cell lymphoma, rituximab, Acellbia®, Mabthera®, monoclonal antibodies*.

Качество исследований оценивалось в баллах (0-5) в соответствии со шкалой Jadad [9] по следующим критериям: 1) наличие рандомизации; 2) описание схемы рандомизации и ее адекватность; 3) двойной слепой дизайн; 4) адекватность “ослепления” пациентов и исследователей; 5) описание досрочно выбывших из исследования, в том числе в связи с преждевременной отменой исследуемых режимов терапии. Результаты исследований, в которых прямо сравнивали эффективность препаратов Ацеллбия® и Мабтера®, а оценка по шкале Jadad составляла не менее 2 баллов, подвергались систематическому анализу.

Для сравнительной оценки экономической эффективности использования указанных препаратов в терапии пациентов с В-клеточными НХЛ в условиях российской системы здравоохранения был выполнен клинико-экономический анализ. В рамках анализа проводилась оценка только прямых затрат на монотерапию ритуксимабом эталонного пациента мужского и женского пола с учетом стандартной схемы дозирования [1], поскольку прочие затраты у пациентов считали идентичными.

Набор дозы препаратов сравнения осуществлялся из доступных в РФ единиц дозирования для одинаковой лекарственной формы (концентрат для приготовления раствора) с подбором минимально затратной комбинации. Стоимость оригинального препарата ритуксимаба и его биоаналога рассчитывали на основании цен, представленных в государственном реестре предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [10] по состоянию на 01.02.2017. Расчеты выполняли в программе Microsoft Excel 2010.

Результаты

Было выявлено одно клиническое исследование, отвечавшее заявленным критериям: BIORIX “Многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное проспективное исследование эффективности и безопасности ритуксимаба (ЗАО “БИОКАД”, Россия) и препарата Мабтера® (Ф.Хоффманн-Ля Рош, Лтд., Швейца-

рия) при их использовании в рамках монотерапии у больных CD-20-положительной фолликулярной неходжкинской лимфомой” [7,8]. В этом исследовании сравнивали эффективность и безопасность монотерапии препаратами Ацеллбия® и Мабтера® у 92 взрослых пациентов с CD20-положительными индолентными НХЛ I–IV стадии по классификации Ann Arbor при наличии как минимум одного измеримого опухолевого очага. Не допускалось включение больных с агрессивными формами CD20-положительных НХЛ, вторичной трансформацией лимфомы, MALT-лимфомой, предшествующим лучевым, химиотерапевтическим или гормональным лечением лимфомы, предшествующей терапией интерфероном или любыми препаратами на основе моноклональных антител.

Пациенты, включенные в исследование, были распределены на две группы (1:1), сопоставимые по демографическим и клиническим параметрам (возраст, пол, стадия и распространенность процесса, прогностические факторы и т.д.). Больные в 1-й группе получали препарат Ацеллбия®, во 2-й – препарат Мабтера®. Дозы ритуксимаба (375 мг/м²), путь введения (внутривенно медленно) и схема терапии (4 дозы на курс в день 1, 8, 15, 22) были идентичными.

Показатели эффективности препаратов сравнения представлены в табл. 1. Статистически достоверных различий ни по общей частоте ответа, ни по отдельным типам ответа на лечение (полный или частичный) выявлено не было. Анализ показателей безопасности терапии в рамках клинического исследования также продемонстрировал сопоставимую переносимость режимов сравнения. Нежелательные явления (НЯ) 3–4-й степени тяжести развились в общей сложности у 8 больных (по 4 случая в каждой группе). В ходе исследования были зарегистрированы 2 серьезных НЯ в группе препарата Мабтера®, но их связь с терапией была оценена исследователями как сомнительная. Достоверных случаев развития иммунного ответа в отношении обоих препаратов ритуксимаба не было.

Таким образом, на основании приведенных данных клинического исследования можно сделать заключение о сопоставимой эффективности и безопасности препаратов Ацеллбия® и Мабтера® у пациентов с CD-20-положительной фолликулярной НХЛ. В связи с этим экономическая эффективность их применения в терапии пациентов с В-клеточными НХЛ оценивалась путем анализа минимизации затрат. Рассчитывали пря-

ТАБЛИЦА 1. Сравнительная эффективность монотерапии препаратами Ацеллбия® и Мабтера® у пациентов с CD-20-положительной фолликулярной НХЛ, % [8]

Критерии сравнения	Ацеллбия® (n=46)	Мабтера® (n=46)
Общая частота ответа	40	37
Частичная ремиссия	26	34
Полная ремиссия	12	0
Полная ремиссия неподтвержденная	2	2
Стабилизация	51	49
Прогрессирование	9	15

ТАБЛИЦА 2. Сравнительная оценка затрат на монотерапию пациентов с CD-20-положительной фолликулярной НХЛ препаратами Ацеллбия® и Мабтера®

Препарат	Единицы дозирования	Стоимость единицы дозирования, руб.	Стоимость терапии, руб.					
			Мужчина (712,5 мг)			Женщина (600 мг)		
			Разовая доза		Курсовая доза	Разовая доза		Курсовая доза
			вариант №1	вариант №2		вариант №1	вариант №2	
Ацеллбия®	10 мг/мл, 10 мл	7 630,00	22 890,00	15 260,00	-	7 630,00	-	-
	10 мг/мл, 30 мл	22 890,00	-	45 780,00	-	-	45 780,00	-
	10 мг/мл, 50 мл	38 150,00	38 150,00	-	-	38 150,00	-	-
Итого			61 040,00	61 040,00	244 160,00	45 780,00	45 780,00	183 120,00
Мабтера®	10 мг/мл, 10 мл	13 570,08	40 740,23	-	-	13 570,08	-	-
	10 мг/мл, 50 мл	67 123,30	67 123,30	-	-	67 123,30	-	-
Итого			107 863,53	-	431 454,12	80 693,38	-	322 773,52
Разница			46 823,53	-	187 294,12	34 913,38	-	139 653,52

мые затраты на монотерапию ритуксимабом для эталонных пациентов обоего пола со среднестатистическими показателями площади поверхности тела: 1,9 м² для мужчины и 1,6 м² для женщины. Разовая доза, рассчитанная исходя из стандартного режима (375 мг/м²) и схемы терапии (4 дозы на курс: 1-й, 8-й, 15-й, 22-й день) [1,8], составила для эталонного пациента мужского пола 712,5 мг, женского пола – 600 мг. Затраты на 1 дозу и на курс терапии эталонного пациента мужского и женского пола препаратами Ацеллбия® и Мабтера® в режиме монотерапии представлены в табл. 2.

Стоимость упаковки препарата Ацеллбия® при единице дозирования 10 мг/мл, 10 мл составляла 7630 руб. Поскольку стоимость упаковок с дозой концентрата для приготовления раствора 30 мл и 50 мл возрастала пропорционально количеству активного вещества (22 890 руб. и 38 150 руб. соответственно), независимо от подбора единиц дозирования, затраты на курс монотерапии были одинаковы и составили 244 160,00 руб. для эталонного пациента мужского пола и 183 120,00 руб. для пациента женского пола.

Препарат Мабтера® представлен на рынке в двух формах дозирования (объемом 10 мл и 50 мл), что ограничивает возможности подбора дозы без остатка для ряда пациентов. В рамках проводившегося нами анализа оптимальный набор дозы препарата Мабтера® осуществлялся путем единственной комбинации флаконов, а стоимость курса монотерапии составила 431 454,12 руб. для эталонного пациента мужского пола и 322 773,52 руб. для пациента женского пола (табл. 2).

Стоимость курса монотерапии препаратом Ацеллбия® эталонного пациента как мужского, так и женского пола оказалась на 43% ниже таковой препаратом Мабтера® (разница в стоимости 187 294,12 руб. и 139 653,52 руб., соответственно).

Обсуждение

Результаты фармакоэкономического анализа показали, что затраты на стандартный курс терапии В-клеточной НХЛ препаратом Ацеллбия® значительно ниже таковых для препарата Мабтера® для потенциального среднестатистического пациента вне зависимости от пола, что при сопоставимых показателях эффективности и без-

опасности позволяет считать применение препарата Ацеллбия® более выгодным с клинико-экономической точки зрения.

На современном этапе развития фармацевтического рынка России проблема импортозамещения является особенно актуальной и социально значимой и требует оперативного решения. В связи с этим в последние годы государством предпринят ряд попыток повышения конкурентоспособности российских фармацевтических компаний путем создания и выпуска качественных, высокоэффективных и безопасных лекарственных препаратов отечественного производства. Отмечается положительная динамика в решении проблемы импортозависимости, сопровождающаяся экономией средств государственного бюджета за счет сдвига структуры закупок с дорогих оригинальных препаратов на более доступные отечественные аналоги, сопоставимые по эффективности и безопасности [11].

В 2011 году стартовала программа “Фарма-2020”, главной целью которой заявлен уход от импортозависимости за счет увеличения доли инновационных фармацевтических производств в России [12]. За последние четыре года отечественные фармацевтические компании научились производить высокотехнологичные препараты, в том числе моноклональные антитела, цитокины и факторы роста, рекомбинантные вакцины и т.д. В сентябре 2013 года был запущен первый производственный корпус биофармацевтической компании ЗАО “Биокад” по выпуску в промышленном масштабе лекарственных средств на основе моноклональных антител на площадке “Нойдорф” ОЭЗ “Санкт-Петербург”. Таким образом, в результате реализации проекта на территории Российской Федерации организовано производство полного цикла лекарственных средств на основе моноклональных антител и осуществляется синтез субстанций для трех лекарственных препаратов (бевацизумаб, ритуксимаб, трастузумаб) [11].

В данной публикации приведены результаты первого исследования по оценке возможности импортозамещения ритуксимаба (Мабтера®) отечественным биоаналогом (Ацеллбия®) на основании комплексного клинико-экономического анализа. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что использование

препарата Ацеллбия® в условиях функционирования российской системы здравоохранения способствует наиболее рациональному расходованию средств государственного бюджета, не снижая эффективность и безопасность терапии. В частности, использование препарата Ацеллбия® вместо препарата Мабтера® для монотерапии НХЛ на модели эталонных пациентов сопровождалось экономией затрат до 43%.

Необходимо отметить ряд ограничений представленного клинико-экономического исследования.

Во-первых, оценка эффективности и безопасности препаратов ритуксимаба разных производителей проводилась на основании только одного клинического исследования BIORIX, в котором участвовали пациенты не со всеми формами В-клеточных НХЛ. Соответственно, оценка сопоставимости эффективности и безопасности Ацеллбии® и Мабтеры® применима только для пациентов с подтвержденным диагнозом CD20-положительной фолликулярной лимфомы II-IV стадии или лимфомой маргинальной зоны без какой-либо сопутствующей терапии.

Во-вторых, оценка экономической эффективности была произведена в условиях моделирования, что не в полной мере соответствует подлинной клинической практике. Реальные пациенты имеют различные массу тела, рост и площадь поверхности тела. Следует отметить, что при подборе оптимальной единицы дозирования для эталонного пациента мужского пола с площадью поверхности тела 1,9 м² во флаконе остается неиспользуемый остаток (87,5 мг). Данный остаток был одинаковым для обоих препаратов сравнения и не вошел погрешностей в расчеты их стоимости, однако наличие неиспользуемого остатка дорогостоящего препарата в клинической практике является экономической потерей стационара, осуществляющего закупку этого лекарственного средства. Наличие у препарата Ацеллбия® дополнительной формы дозирования, содержащей 300 мг действующего вещества, может стать значимым преимуществом, позволяя облегчить подбор единицы дозирования для конкретного пациента и сократить количество неиспользуемых остатков.

В-третьих, при расчете затрат учитывали рекомендованную стоимость препаратов без учета оптовых и розничных наценок, которые отличаются в разных регионах. Мы не ставили целью подсчитать выгоду для конкретного стационара, что затруднительно, учитывая существующую систему тендеров. Также мы не учитывали затраты на средства введения, заработную плату медицинскому персоналу и т.п., так как эти показатели считали одинаковыми для обоих препаратов.

Выводы

1. Препарат Ацеллбия® в дозе 375 мг/м² не уступает по эффективности и безопасности препарату Мабтера® в аналогичной дозе в режиме монотерапии пациентов с CD-20-положительной фолликулярной НХЛ.

2. Экономия при замещении препарата Мабтера® препаратом Ацеллбия® при монотерапии одного паци-

ента с CD-20-положительной фолликулярной НХЛ достигает 34 913,38 – 46 823,53 руб. для однократного применения и 139 653,52 – 187 294,12 руб. на курс лечения при сопоставимой эффективности и безопасности терапии.

3. Использование препарата Ацеллбия® (“БИОКАД”, РФ) для импортозамещения препарата Мабтера® (Ф.Хоффманн Ля Рош, Лтд., Швейцария) у пациентов с НХЛ в условиях российской системы здравоохранения является клинически и экономически целесообразным.

1. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. 2016; 2-419.
2. Шевченко А.И., Сидоренко А.М., Крахмальная Е.Р. Эпидемиология неходжкинских лимфом в XX и в начале XXI века. Патология 2014;3:4-9.
3. Крючок И.А., Филоненко К.С., Губарев А.А. и др. Эффективность терапии пациентов с неходжкинскими лимфомами с использованием препарата ритуксимаб. Онкогематология 2011;3:81-84.
4. Пресс-релиз компания “Ф.Хоффманн-Ля Рош” 28 марта 2014 г., Базель. Клиническая онкогематология 2014;ы(2):369-370.
5. Мисюрин В.А., Мисюрин А.В., Мисюрин А.Е. и др. Ацеллбия и Мабтера распознают CD20-положительные клетки с одинаковой эффективностью. Онкогематология 2015;4(10):56-9.
6. Макаркина О. В препарат вложили силу слова. Ритуксимаб от “Биокада” идет к регистрации заданным темпом. Фармацевтический вестник 2011; 30.
7. Алексеев С.М., Капланов К.Д., Иванов Р.А. и др. Современный подход к разработке и исследованию биоаналогов на примере первого российского препарата моноклональных антител – Ацеллбия® (ритуксимаб). Исследования и практика в медицине 2015; 2(1):8-12.
8. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01701232?term=NCT01701232&rank=1, обращение к ресурсу 10.02.2017.
9. Jada AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17:1-12.
10. Государственный реестр предельных отпускных цен. <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>, обращение к ресурсу 01.02.2017.
11. В рамках программы ФАРМА-2020 более 50 проектов реализуется в области биотехнологий. <https://gmpnews.ru/2016/11/v-ramkax-programmy-farma-2020-bolee-50-proektov-realizuetsya-v-oblasti-bioteknologij/>.
12. В программу “Фарма-2020” вложено 50 млрд рублей. <http://pharmapractice.ru/128516>.

Acellbia® as a substitution for MabThera® in the monotherapy for the CD-positive B-cell non-Hodgkin's lymphoma

M.O. Labeko, Y.A. Belkova, S.N. Kozlov

Aim. To assess the potential of Acellbia® (BIOCAD, Russia) as a substitution for MabThera® (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland) in the monotherapy for the CD-positive B-cell non-Hodgkin's lymphoma.

Material and methods. We searched for the prospective randomized clinical trials that evaluated the efficacy and safety of different brands of rituximab for the treatment of the B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Cost-minimization analysis of Acellbia® and MabThera® treatment was conducted from the perspective of the Russian healthcare system.

Results. One randomised controlled trial showed similar efficacy and safety of Acellbia® and MabThera® in the treatment for the CD-positive follicular non-Hodgkin's lymphoma. Substitution with Acellbia® for MabThera® was associated with cost-saving of RUB 34,913-46,824 for a single administration and RUB 139,654-187,294 for the course of therapy.

Conclusion. Substitution of MabThera® with Acellbia® in the monotherapy for the CD-positive B-cell follicular non-Hodgkin's lymphoma is justified clinically and economically.

Keywords. Rituximab, non-Hodgkin's lymphoma, import substitution.

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 88-91.