

Л. Е. Зиганшина¹, Р. Р. Ниязов², А. У. Зиганшин³**РЕГИСТРАЦИЯ, СТРАХОВОЕ ВОЗМЕЩЕНИЕ И МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РОССИИ**¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия;² НЦ экспертизы средств медицинского применения, Москва, Россия;³ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Проведен анализ существующих подходов к регистрации, страховому возмещению и применению биологических лекарственных средств в России на примере препаратов моноклональных антител и лекарственных средств, произведенных по технологии рекомбинантной ДНК. Описаны фармакоэкономические аспекты применения биологических лекарственных средств в Российской Федерации, проведено сопоставление с имеющимися рекомендациями ВОЗ по использованию таких препаратов.

Ключевые слова: биологические лекарственные препараты; лекарственное обеспечение; фармакоэкономика

Глобальная биофармацевтическая индустрия входит в новую эру. Произведенные 20 – 25 лет назад первые биологические лекарственные средства уже потеряли право на патентную защиту. Биологические “бестселлеры” с рыночной долей в десятки миллиардов долларов США лишились такой защиты в 2010 г., и этот процесс будет продолжаться и дальше. Транснациональные корпорации бьют тревогу — биоаналоги, произведенные преимущественно в Индии и Китае, угрожают многомиллиардным прибылям “Большой Фармы”. Прикрываясь защитой общественных интересов, крупнейшие транснациональные компании запустили широкомасштабные PR-кампании против производителей биоаналогов. Это беспокойство имеет определенное научное обоснование — биоаналоги не являются полными копиями оригинальных препаратов; однако очевидно, что забота о безопасности пациентов не единственная причина тревоги “Большой Фармы”.

У “Большой Фармы” на повестке дня находятся не менее 2 целей, затрагивающих биологические препараты. Во-первых, не допускать биоаналоги на сформировавшиеся рынки как можно дольше, особенно в государствах со слабой экспертизой биотехнологий. Эта PR-кампания нацелена на регуляторные ведомства таких стран, поскольку ограничивая конкуренцию со стороны воспроизведенных лекарственных средств, транснациональные корпорации обеспечивают себе достаточный уровень продаж. Во-вторых, препятствуя дальнейшему развитию биоаналогов, “Большая Фарма” нацелена на предотвращение продаж местными компаниями и вливания их инвестиций в исследования и разработку. Основную обеспокоенность вызывает то, что новые индийские и китайские биотехнологии, финансируемые за счет государства, могут представлять реальную угрозу, не только производя биоаналоги, но и создавая новые оригинальные лекарственные средства, патентоспособные во всем мире.

Ситуация с производством биологических лекарственных средств в Российской Федерации пока не явля-

ется предметом беспокойства “Большой Фармы”. Советское биотехнологическое наследие было почти полностью утеряно, а новые биотехнологические компании только начали появляться. В то же время за относительно короткий срок фармацевтический рынок нашей страны разросся до невероятных масштабов. В настоящее время зарегистрировано более 17 тыс. наименований лекарственных препаратов. При этом принципы и методы защиты населения от агрессии со стороны продвижения лекарственных препаратов отсутствуют или не эффективны. После коллапса советской регуляторной системы новая находится на различных этапах становления и развития. С 2005 г. была реформирована система бесплатного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан. В январе 2005 г. введена система Дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО) — государственная программа бесплатного снабжения уязвимых слоев населения лекарственными средствами. А в 2006 г. была запущена федеральная целевая программа “Здоровье”, нацеленная на повышение качества и доступности медицинской помощи, особенно лекарственных средств.

Целью нашей работы было проанализировать существующие подходы к регистрации, страховому возмещению и применению биологических лекарственных средств. В описательный анализ мы включили только некоторые моноклональные антитела и лекарственные средства, произведенные по технологии рекомбинантной ДНК (рДНК); ни одно из них не входит в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ. Мы также попытались описать некоторые фармакоэкономические аспекты применения различных биологических лекарственных средств в Российской Федерации.

Экспериментальная часть

Нами проведен поиск по официальной базе данных зарегистрированных лекарственных средств [5] с целью установления даты регистрации, зарегистрированных показаний к применению и цены за единицу лекарственной формы. Мы сравнили дату регистрации

лекарственного препарата в Российской Федерации и США (по данным FDA) [16], и факт регистрации оригинальных препаратов и биоаналогов в России, Европе и США по состоянию на июнь 2012 г. Мы использовали официальные документы: Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств [2] и перечни лекарственных средств, входящих в программу ДЛО в течение 8 лет (2005 – 2012 гг.), стандарты медицинской помощи — амбулаторной и стационарной. Мы рассчитали затраты на лекарственные препараты путем произведения цены одной лекарственной формы на рекомендуемую суточную дозу и длительность лечения. Мы использовали сведения из базы данных Федерального фонда обязательного медицинского страхования Российской Федерации (ФФОМС) за 2006 г. о количестве выписанных некоторых биологических лекарственных средств и затратах государства на них. Мы использовали методологию ABC-анализа [4] для оценки расходов выбранных биологических лекарственных средств за 2006 г. Мы также провели поиск по порталам, содержащим сведения о централизованных (государственных и муниципальных) закупках выбранных для обзора биологических лекарственных средств. Эта работа является первой попыткой описать влияние регуляторной политики на

применение биологических лекарственных средств и цены на них в Российской Федерации.

Результаты и их обсуждение

Основные результаты наших исследований представлены в основных таблицах. По состоянию на 2008 г. на территории Российской Федерации были зарегистрированы 13 лекарственных препаратов, представляющих собой моноклональные антитела, и 11 лекарственных препаратов, полученных с помощью технологии рДНК, первым из которых являлся эпозтин альфа (Эпрекс), зарегистрированный в 1990 г. Все 13 зарегистрированных моноклональных антител представляли собой зарубежные оригинальные препараты. Среди препаратов рДНК четверо являлись оригинальными молекулами, остальные — биоаналоги, а именно: интерферон альфа-2b и его 6 биоаналогов, филграстим, биоаналог эпозтина альфа с биоаналогом и эпозтин бета, 6 биоаналогов интерферона альфа-2b, 3 из 5 биоаналогов филгристима, 2 из 3 биоаналогов эпозтина альфа и 3 из эпозтина бета были разработаны и производятся в России (табл. 1).

К 2012 г. число зарегистрированных в России биологических препаратов или средств, условно называе-

Регистрационные особенности классов биологических лекарственных средств в Российской Федерации

Таблица 1

МНН	Вид	Торговые наименования и биоаналоги	Регистрации в РФ / Одобрение FDA	ЧПП, 2012 г.
Абциксимаб	мАТ	РеоПро	1998 / 1994	2
Адалimumаб	мАТ	Хумира	2006 / 2002	6
Алемтузумаб	мАТ	Кэмпас	2004 / 2001	1
Базиликсимаб	мАТ	Симулект	2006 / 1998	1
Бевацизумаб	мАТ	Авастин	2005 / 2004	5
Даклизумаб	мАТ	Зенапакс	1998 / 1997	1
Инфликсимаб	мАТ	Ремикейд	2001 / 1998	7
Омализумаб	мАТ	Ксолар	2007 / 2003	1
Ранибизумаб	мАТ	Луцентис	2008 / 2006	2
Ритуксимаб	мАТ	Мабтера	1999 / 1997	3
Трастузумаб	мАТ	Герцептин	2000 / 1998	2
Цетуксимаб	мАТ	Эрбитукс	2007 / 2004	5
Эфализумаб	мАТ	Раптива	2006 / 2003	1
Интерферон альфа-2a	рДНК	Роферон-А	1993 / 1986	13
Интерферон альфа-2b	рДНК	Интрон А, Альтевир-Р, Альфарона-Р, Лайфферон-Р, Реальдирон, Реаферон-ЕС-Р, Эберон Альфа Р	1996 / 1986	12
Интерферон бета-1a	рДНК	Ребиф, Авонекс	1997 / 1996	2
Интерферон бета-1b	рДНК	Бетаферон	1995 / 1993	3
Ленограстим	рДНК	Граноцит	1996 / НД	3
Пэгинтерферон альфа-2a	рДНК	Пегасис	2002 / 2002	2
Пэгинтерферон альфа-2b	рДНК	ПегИнтрон	2001 / 2001	2
Филграстим	рДНК	Нейпроген, Грасальва, Лейкостим-Р, Лейцита, Миеластра-Р, Нейпомакс-Р	1994 / 1991	5
Эпозтин альфа	рДНК	Эпрекс, Эпокомб, Эпокрин-Р	1990 / 1989	5
Эпозтин бета	рДНК	Рекормон, Веро-Эпозтин-Р, Эпостим-Р, Эритропозтин-Р, Эритростим-Р	1991 / -	5
Эптаког альфа [активированный]	рДНК	НовоСэвен	2001 / -	2

Примечания: R — биоаналог производится на территории Российской Федерации, ЧПП — число показаний к применению, одобренных на территории РФ.

мых “биоаналоги”, и комбинированных препаратов, содержащих биопрепараты в качестве компонента, возросло драматически — от 2 на 1 международное непатентованное название (МНН) до 4 – 7 – 12 и, наконец, 19 в случае интерферона альфа 2b (табл. 2). Ситуация в России существенно отличается от таковой в США и Европе, где число “биоаналогов”, если таковые имеются, не превышает 2 – 3 по каждой позиции. Только для филграстима в Европе зарегистрировано 6 аналогов. Это свидетельствует о неотложной целесообразности разработки отечественной нормативной базы по исследованиям, регистрации и использованию так называемых генерических версий биологических препаратов, а также регуляторных рекомендаций отечественным производителям по разработке и внедрению аналогов биологических лекарственных средств с полностью доказанной эффективностью и изученным профилем безопасности.

При сравнении даты первичной регистрации биологических препаратов на территории Российской Федерации с датой их одобрения FDA мы установили, что разница составила от 1 до 10 лет с медианой, равной 3 годам (табл. 1). Только 2 препарата — пэгинтерферон альфа-2a (Пегасис) и пэгинтерферон альфа-2b (ПегИнtron) — были зарегистрированы в России и США в один и тот же год. Интерферон бета-1a, эпоэтин альфа, даклизумаб и бевацизумаб были зарегистрированы в нашей стране спустя 1 год после их одобрения в США. Базиликсимаб был зарегистрирован в России через 8 лет после его одобрения FDA, интерфероны альфа-2a и альфа-2b были зарегистрированы в России соответственно через 7 и 10 лет после их одобрения FDA. Мы не обнаружили никакой закономерности между регистрацией изученных лекарственных препаратов на территории Российской Федерации и одобрением их FDA.

Регистрация классов биологических лекарственных средств в США, в Европе (централизованная процедура) и в России Таблица 2

МНН	США (FDA)	Европа (EMA)	Доступные биоаналоги в России*
Абциксимаб	ReoPro	Не зарегистрирован	РеоПро
Адалimumаб	Humira	Humira	Хумира
Алемтузумаб	Campath	MabCampath	-
Базиликсимаб	Simulect	Simulect	Симулект
Бевацизумаб	Avastin	Avastin	Авастин
Инфликсимаб	Remicade	Remicade	Ремикейд
Омализумаб	Xolair	Xolair	Ксолар
Ранибизумаб	Lucentis	Lucentis	Луцентис
Ритуксимаб	Rituxan (Genentech = Рош)	MabThera	Мабтера
Трастузумаб	Herceptin	Herceptin	Герцептин
Цетуксимаб	Erbix	Erbix	Эрбитукс
Интерферон альфа-2a	Roferon-A	Не зарегистрирован	Роферон-А
Пэгинтерферон альфа-2a	Pegasys	Pegasys	Пегасис
Интерферон альфа-2b	Intron A	Intron A	Аллергоферон®, Альтевир, Альфарона, Альфарона, Вагиферон®, Виферон, Генферон, Генферон Лайт, Генферон Лайт®, Генферон®, Гиаферон, Интерфераль, Инtron A, Лайфферон, Лайфферон®, Реальдирон, Реальдирон, Реаферон-ЕС, Реаферон-ЛИПИИТ®
Пэгинтерферон альфа-2b	PegIntron	PegIntron, ViraferonPeg	ПегИнtron
Интерферон бета-1a	Avonex, Rebif	Avonex, Rebif	Авонекс, Генфаксон, Ребиф Синновекс
Интерферон бета-1b	Betaseron (=Бетаферон), Extavia	Betaferon, Extavia	Бетаферон, Инфибета, Ронбетал, Экставиа
Филграстим	Neupogen	Biograftim, Filgrastim Hexal, Nivestim	
Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio	Граноген®, Грасальва, Зарси, Иммуграст®, Лейкостим®, Лейцита, Миеластра, Нейпоген, Нейпомакс, Нейтростим, Теваграстим, Филергим		
Ленограстим	Не зарегистрирован	Не зарегистрирован	Граноцит
Эпоэтин альфа	Erogen	Abseamed, Binocrit	
Epoetin alfa Hexal	Аэприн, Бинокрит, Рэпоэтин-СП, Эпокомб, Эпокрин, Эпрекс, Эральфон		
Эпоэтин бета	Не зарегистрирован	NeoRecormon	Веро-Эпоэтин, Мирцера, Рекормон, Эпостим, Эритропозитин, Эритроцитим
Эптаког альфа [активированный]	Не зарегистрирован	NovoSeven	Коагил-VII, НовоСэвен

* — данные Государственного реестра лекарственных средств (<http://grls.rosminzdrav.ru> дата обращения — июнь, 2012).

Число одобренных показаний к применению колебалось от 1 до 16, 16 — для интерферона альфа-2b. Интерферон альфа-2a одобрен по 13 показаниям к применению; филграстим, эпоэтин альфа и эпоэтин бета — по 5. У остальных биологических препаратов, включенных в анализ менее 5 одобренных показаний к применению, причем большинство из них одобрено по одному показанию; медиана — 2 (табл. 1 и 3).

В настоящее время почти все моноклональные антитела закупаются государством по высоким монопольным ценам оригинаторов. Информация о долгосрочном влиянии на исходы изученных биологических препаратов отсутствует. Мы не нашли публично доступных источников информации о мониторинге нежелательных явлений ни для оригинальных препаратов, ни для биоаналогов.

Огромные расходы на изученные биологические препараты, потенциально достаточные для достойной оплаты труда медицинских работников, не коррелируют с небольшим количеством пациентов, получающих (табл. 3). Для сравнения в табл. 3 включены сведения о рекомбинантных инсулинах. Наибольшие проблемы складываются вокруг рекомбинантных

интерферонов, польза которых для пациентов является предметом дискуссий. Включение их в перечни на возмещение затрат и обеспечение гарантии их снабжения нельзя считать рациональными расходами на здравоохранение. Более того, индивидуальные закупки биологических лекарственных препаратов, не включенных в вышеуказанные перечни, таких как адалимумаб (Хумира, код АТХ: L04AB04), нельзя считать наилучшим подходом к лечению пациентов: во-первых, монотерапия обострения ревматоидного артрита адалимумабом уступает по эффективности его комбинации с метотрексатом [6], во-вторых, в силу тяжелых нежелательных лекарственных реакций. Адалимумаб подпадает под категорию лекарственных препаратов “я тоже”, так как он не имеет преимуществ перед инфликсимабом, но стоит в 10 – 20 раз дороже него. Мета-анализ 9 рандомизированных контролируемых клинических исследований, включавших 5014 пациентов, показал, что по сравнению с плацебо при лечении пациентов анти-ФНО антителами значительно повышается частота злокачественных новообразований и тяжелых инфекционных осложнений [1]. Обобщенные отношения шансов для исследований, в которых сооб-

Таблица 3

Включение в государственные перечни 2 классов биологических лекарственных средств в России

МНН	Перечень ДЛО								СОМП амбулатор. / стационар.	Перечень ОЛС ВОЗ
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012		
Абциксимаб	—	—	—	—	—	—	—	—	— / —	—
Адалимумаб	—	—	—	—	—	—	—	—	— / —	—
Алемтузумаб	—	—	—	—	—	—	—	—	— / —	—
Базиликсимаб	—	—	—	—	—	—	—	—	— / —	—
Бевацизумаб	—	+	+	+	—	—	—	—	— / +	—
Даклизумаб	—	—	—	—	—	—	—	—	— / —	—
Инфликсимаб	—	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Омализумаб	—	—	—	—	—	—	—	—	— / —	—
Ранибизумаб	—	—	—	—	—	—	—	—	— / —	—
Ритуксимаб	+	+	+	+	+	+	+	+	— / —	—
Трастузумаб	—	+	+	+	+	+	+	+	— / +	—
Цетуксимаб	—	—	—	—	—	—	—	—	— / —	—
Эфализумаб	—	—	—	—	—	—	—	—	— / —	—
Интерферон альфа-2a	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Пэгинтерферон альфа-2a	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Интерферон альфа-2b	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Пэгинтерферон альфа-2b	—	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Интерферон бета-1a	—	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Интерферон бета-1b	—	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Филграстим	+	+	+	+	—	—	—	—	+	—
Ленограстим	+	+	+	+	—	—	—	—	+	—
Эпоэтин альфа	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Эпоэтин бета	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Эптаког альфа [активированный]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—

Примечания: “+” — включен, “—” — не включен; СОМП — стандарты оказания медицинской помощи; ОЛС — основные лекарственные средства.

шалось о возникновении не менее чем 1 злокачественного новообразования в любой из сравниваемых групп, составило 3,3 (95 % ДИ: 1,2 – 9,1). Этот эффект оказался дозозависимым. Число больных, которых нужно пролечить, чтобы у одного из них развилось злокачественное новообразование в течение 6 – 12 мес (ЧБНЛ) составляет 154 (95 % ДИ: 91 – 500). Для тяжелых инфекционных осложнений ЧБНЛ составило 59 (95 % ДИ: 39 – 125) за 3 – 12 месячный период, то есть в течение 3 – 12 мес нужно пролечить 59 больных, чтобы у одного проявилось тяжелое инфекционное осложнение (при отсутствии дозозависимого эффекта).

Польза применения омализумаба для лечения бронхальной астмы не подтверждается данными о его преимуществе над существующими методами лечения, так как эффективность препарата доказана только в отношении плацебо. Не было ни одного исследования, в котором бы проводилось сравнение с ингаляционными глюкокортикоидами или глюкокортикоидами в комбинации с β_2 -адреномimetиками; исследования по изучению долгосрочных эффектов омализумаба также отсутствуют [17]. Традиционные лекарственные препараты для наружного применения, используемые для лечения бляшковидного псориаза в условиях стационара (при неэффективности амбулаторной терапии), по эффективности не уступают эфализумабу (Раптива), но затраты на них не менее чем в 2 раза ниже [3].

Обоснованность применения указанных лекарственных препаратов, подвергаящих пациентов риску нежелательных лекарственных реакций, по тяжести превышающих заболевание, на лечение которого они направлены, является сомнительной, а политика по их активному включению в терапевтическую практику еще более порочна, так же как и широкое внедрение “бианалогов” без проведения долгосрочных исследований по изучению их влияния на исходы заболеваний.

Ограничения исследования

Наше исследование было ограничено 2 классами биологических лекарственных средств, поэтому описанная картина не отражает всего многообразия явлений, существующих на рынке биологических лекарственных средств в Российской Федерации. Тем не менее мы надеемся, что наши данные отражают основные стороны и тенденции, наблюдающиеся в отношении биологических лекарственных средств в Российской Федерации.

Таким образом, биологические лекарственные средства регистрируются на территории Российской Федерации со все возрастающей скоростью. Доступность биологических лекарственных средств для отдельных категорий граждан обеспечивается государством за счет бюджета в рамках программ льготного лекарственного обеспечения. Лекарственная политика не учитывает имеющиеся данные о риске и пользе применения вновь регистрируемых биологических ле-

карственных средств. Система наблюдения за исходами применения обеспечиваемых за счет государства биологических лекарственных средств не налажена, поэтому влияние лекарственной политики и стоимостной эффект остаются неизвестными. Замещение биоаналогами ограниченного числа биологических лекарственных средств было введено без какого-либо документально зафиксированного мониторинга нежелательных явлений.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. T. Bongartz, A. J. Sutton, M. J. Sweeting, et al., *J. Am. Med. As.*, **295**(19), 2275 – 2285 (2006).
2. *Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств*, Утверждено Распоряжением Правительства Российской Федерации от 29 марта 2007 г. № 376-р // Справочно-правовая система “Консультант” [электронный ресурс].
3. M. Hahn and T. Schulz, *Der Hautarzt: Zeitschrift Dermatol., Venerol., Verwand. Gebiet.*, **56**, 576 – 580 (2005).
4. MI>How to carry out an ABC analysis of inventory [интернет-сайт]. URL: <http://www.supplychainmechanic.com/?p=46> (дата обращения: 27.01.2009).
5. *Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации* [официальный сайт]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 17.12.2011).
6. F. Navarro-Sarabia, R. Ariza-Ariza, B. Hernandez-Cruz and I. Villanueva, *Cochrane Database Systemat. Rev.*, Art. No.: CD005113. DOI: 10.1002 / 14651858.CD005113.pub2 (2005).
7. Тендер Трекер: Информация о государственных заказах Российской Федерации [интернет-портал]. URL: <http://www.tetre.ru/tender/139505/> (дата обращения: июнь — июль 2008 г.).
8. Тендер Трекер: Информация о государственных заказах Российской Федерации [интернет-портал]. URL: <http://www.tetre.ru/tender/31160/> (дата обращения: июнь — июль 2008 г.).
9. Тендер Трекер: Информация о государственных заказах Российской Федерации [интернет-портал]. URL: <http://www.tetre.ru/tender/134700/> (дата обращения: июнь — июль 2008 г.).
10. Тендер Трекер: Информация о государственных заказах Российской Федерации [интернет-портал]. URL: <http://www.tetre.ru/tender/104810/> (дата обращения: июнь–июль 2008 г.).
11. Тендер Трекер: Информация о государственных заказах Российской Федерации [интернет-портал]. URL: <http://www.tetre.ru/tender/134841/> (дата обращения: июнь — июль 2008 г.).
12. Тендер Трекер: Информация о государственных заказах Российской Федерации [интернет-портал]. URL: <http://www.tetre.ru/customer/10155/> (дата обращения: июнь — июль 2008 г.).
13. Тендер Трекер: Информация о государственных заказах Российской Федерации [интернет-портал]. URL: <http://www.tetre.ru/tender/151609/> (дата обращения: июнь — июль 2008 г.).
14. Тендер Трекер: Информация о государственных заказах Российской Федерации [интернет-портал]. URL: <http://www.tetre.ru/customer/4992/> (дата обращения: июнь — июль 2008 г.).
15. Тендер Трекер: Информация о государственных заказах Российской Федерации [интернет-портал]. URL: <http://www.tetre.ru/tender/54874/> (дата обращения: июнь — июль 2008 г.).

16. US Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research [официальный сайт]. URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (дата обращения: июнь — июль 2008).
17. S. Walker, M. Monteil, K. Phelan, et al., *Cochrane Database Systemat. Rev.*, Art. No.: CD003559. DOI: 10.1002 / 14651858.CD003559.pub3 (2006).

Поступила 21.05.12

Резюме!