

© Коллектив авторов, 2012

Л. Е. Зиганшина<sup>1</sup>, Р. Р. Ниязов<sup>1,2</sup>, А. У. Зиганшин<sup>3</sup>

## РЕГИСТРАЦИЯ, СТРАХОВОЕ ВОЗМЕЩЕНИЕ И МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РОССИИ

<sup>1</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия;

<sup>2</sup> НЦ экспертизы средств медицинского применения, Москва, Россия;

<sup>3</sup> 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 биотехно-

гии, 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 является 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 неэффективны. 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 рекомбинант-

ной 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 [1] 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) [2], 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 [3] 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 3 основных таблицах. По состоянию на 2008 г. на территории Российской Федерации были за-

Таблица 1

#### Регистрационные особенности 2 классов биологических лекарственных средств в Российской Федерации

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-2а	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-1а	рДНК	Ребиф, Авонекс	1997 / 1996	2
Интерферон бета-1b	рДНК	Бетаферон	1995 / 1993	3
Ленограстим	рДНК	Граноцит	1996 / НД	3
Пэгинтерферон альфа-2а	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
Эпоэтин альфа	рДНК	Эпрекс, Эпокомб, Эпокрин-Р	1990 / 1989	5
Эпоэтин бета	рДНК	Рекормон, Веро-Эпоэтин-Р, Эпостим-Р, Эритропоэтин-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.

регистрированы 13 лекарственных препаратов, представляющих собой моноклональные антитела, и 11 лекарственных препаратов, полученных с помощью технологии рДНК, первым из которых являлся эпоэтин 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 имен-

но: интерферон альфа-2b и его 6 биоаналогов, филграстим с 5 биоаналогами, эпоэтин альфа с 3 биоаналогами и эпоэтин бета с 4. 5 из 6 биоаналогов интерферона альфа-2b, 3 из 5 биоаналогов филграстима, 2 из 3 биоаналогов эпоэтина альфа и 3 из 4 — эпоэтина бета были разработаны и производятся в России (табл. 1).

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

Регистрация 2 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
Адалимумаб	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	Erbitux	Erbitux	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, Интрон А, Лайфферон, Лайфферон®, Реальдирон, Реальдирон, Реаферон-ЕС, Реаферон-ЛИПИНТ®
Пэгинтерферон альфа-2b	PegIntron	PegIntron, ViraferonPeg	ПегИнтрон
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	Biograstim, Filgrastim, Hexal, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio	Граноген®, Грасальва, Зарсио, Иммуграст®, Лейкостим®, Лейцита, Миеластра, Нейпоген, Нейпомакс, Нейтростим, Теваграстим, Филергим
Ленограстим	Не зарегистрирован	Не зарегистрирован	Граноцит
Эпоэтин альфа	Epopgen	Abseamed, Binocrit, Epopetin alfa Hexal	Аэприн, Бинокрит, Рэпоэтин-СП, Эпокомб, Эпокрин, Эпрекс, Эральфон
Эпоэтин бета	Не зарегистрирован	NeoRecormon	Веро-Эпоэтин, Мирцера, Рекормон, Эпостим, Эритроэтин, Эритрогим
Эптаког альфа [активированный]	Не зарегистрирован	NovoSeven	Коагил-VII, НовоСэвен

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

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 (ПегИнтрон) — 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.

Включение в государственные перечни 2 классов биологических лекарственных средств в России

Таблица 3

МНН	Перечень ДЛО								СОМП амбулат. / 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.

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, их 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 [5], 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 [6]. Обобщенные отношения шансов для исследований, в которых сообщалось 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 бронхиальной 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  $\beta_2$ -адреномиметиками; исследования по изучению долгосрочных эффектов омализумаба также отсутствуют [7]. 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 [8].

Обоснованность применения указанных лекарственных препаратов, подвергающих 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 “биоаналогов” 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 лекарственных 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.

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации [официальный сайт]. URL: <http://grls.rsmninzdrav.ru/> (дата обращения: 17.12.2011).

2. US Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research [официальный сайт]. URL: <http://www.access-data.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (дата обращения: июнь — июль 2008).
3. 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].
4. *How to carry out an ABC analysis of inventory* [интернет-сайт]. URL: <http://www.supplychainmechanic.com/?p=46> (дата обращения: 27.01.2009).
5. 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).
6. T. Bongartz, A. J. Sutton, M. J. Sweeting, et al., *J. Am. Med. As.*, 295(19), 2275 – 2285 (2006).
7. S. Walker, M. Monteil, K. Phelan, et al., *Cochrane Database Systemat. Rev.*, Art. No.: CD003559. DOI: 10.1002 / 14651858.CD003559.pub3 (2006).
8. M. Hahn and T. Schulz, *Der Hautarzt: Zeitschrift Dermatol., Venerol., Verwand. Gebiet.*, 56, 576 – 580 (2005).

Поступила 21.05.12

## CERTIFICATION, INSURANCE, AND MEDICINAL APPLICATION OF BIOTECHNOLOGICAL PREPARATIONS IN RUSSIA

L. E. Ziganshina<sup>1</sup>, R. R. Niyazov<sup>2</sup>, and A. U. Ziganshin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kazan Volga Region Federal University, Kazan, Tatarstan, 420012 Russia;

<sup>2</sup> State Scientific Center for Drug Expertise and Control, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Tatarstan, 420012 Russia;

The existing approaches to certification, insurance, and application of biotechnological preparations (biologically active additives) in Russia are analyzed by example of monoclonal antibodies and recombinant DNA preparations. Pharmacoeconomic aspects of using these preparations in the Russian Federation are described and compared to the WHO recommendations.

**Key words:** Biotechnological Drugs; Drug provision; pharmacoeconomics