

# Улучшение доступности терапии ритуксимабом — Вызов для украинского здравоохранения

**В последнее десятилетие в медицинской практике все большее значение приобретает биологическая терапия. Появление биологических средств целенаправленного действия (таргетных препаратов) изменило подходы к лечению многих онкологических заболеваний. В то же время биологическая терапия остается недоступной для большинства пациентов, особенно в развивающихся странах, по причине высокой стоимости оригинальных препаратов, ограниченных ресурсов здравоохранения и невысоких доходов. По истечении срока патента в качестве дополнительной возможности появляются изготовленные по отличающимся технологиям биоподобные препараты, делающие терапию доступной для большего круга пациентов. Вслед за другими странами первый биоподобный препарат ритуксимаба производства компании Dr. Reddy's появился на отечественном фармацевтическом рынке и уже применялся у украинских пациентов. Однако ситуация с указанной терапией требует дополнительного прояснения, в чем и заключается цель этой статьи.**

Ориентируясь на современные тенденции в медицине, Dr. Reddy's — одна из лидирующих мировых фармацевтических компаний в сфере производства генериков — направила свои усилия в сторону биотехнологий. В настоящее время она входит в тройку крупнейших в мире производителей биоподобных препаратов. Генерические препараты этой компании представлены более чем в 100 странах мира, в т. ч. на жестко контролируемых по качеству лекарственных средств фармацевтических рынках США и ЕС. Препараты компании также хорошо знакомы врачам Индии, России, СНГ. Производство группы насчитывает 16 современных предприятий, 9 из которых регулярно проходят проверки, осуществляемые Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA). В настоящее время производственный центр Dr. Reddy's является одним из крупнейших в Азии. На заводах применяется широкий спектр технологий: производство пероральных и инъекционных медикаментов, средств местного действия, ингаляторов, гормональных и биологических препаратов, а также других готовых продуктов.

Dr. Reddy's придерживается нормативов систем контроля и обеспечения качества лекарственных средств каждой из стран, в которую осуществляет ввоз своей продукции. Большое внимание компания уделяет поддержанию деловой репутации. Она позиционирует себя как честного и прозрачного игрока на мировом фармацевтическом рынке, который борется за качество во всех аспектах своей деятельности и придерживается антикоррупционной политики. Глобальная миссия компании Dr. Reddy's — создание современных и доступных препаратов для лечения людей, ведь «здоровье не может ждать».

Компания Dr. Reddy's была создана в Индии, имеет производственные и исследовательские центры в разных странах мира, в их числе — научно-исследовательский центр в г. Кембридже (Великобритания), учрежденный в 2011 г. В 2012 г. компания продемонстрировала самый высокий прирост в индийской фармацевтической отрасли. В своей деятельности Dr. Reddy's активно использует знания, опыт и ресурсы всей глобальной сети, практикует бережное отношение к окружающей среде и стремится служить интересам общества.

## Позиция Dr. Reddy's в производстве биоподобных препаратов

Группа компаний Dr. Reddy's является производителем первого биопрепарата ритуксимаба (препарата Редитукс) на глобальном рынке. Биопрепарат был зарегистрирован более чем в 13 странах мира, в т. ч. в Украине, еще в 20 государствах проходит регистрацию (данные по состоянию на 2012 г.). В Индии накоплен большой опыт лечения этой молекулой (с 2006 г.), получены хорошие результаты, опубликованные в международных журналах и представленные на конгрессах.

В то же время сохраняется срок действия патента на способ производства оригинальной инновационной молекулы, что создает определенную путаницу и становится причиной судебных разбирательств в ряде стран, на рынках которых появился биопрепарат. Так, в феврале 2015 г. иск компании Genentech о запрете биопрепарата ритуксимаба был отклонен в России. Сегодня подобные проблемы существуют в нашей стране, ограничивая доступ к применению биопрепарата.

Действующий в Украине патент защищает оригинальную инновационную молекулу, произведенную определенным образом, но не распространяет свое действие

на молекулу биопрепарата Dr. Reddy's, которая производится несколько иначе. Именно к такому выводу пришли украинские аттестованные патентные поверенные и судебные эксперты по результатам комплексного исследования в сфере объектов интеллектуальной собственности и биотехнологий, которое было проведено в Украине по запросу компании Dr. Reddy's в октябре текущего года. В частности, эксперты утверждают: «При изготовлении препарата Редитукс (Reditux) не был использован ни один из признаков изобретения по патенту Украины № 27946 или признаков, эквивалентным им». В исследовании показано, что для получения препарата Редитукс и химерного антитела анти-CD20 ритуксимаба, защищенного патентом Украины на изобретение № 27946, используются разные источники и разные способы. Это делает невозможным прогнозирование и достижение полной идентичности в последовательностях данных молекул и их свойствах. Таким образом, это неидентичные препараты, которые используются для решения одинаковой задачи, — лечения В-клеточной лимфомы у человека. Выполняя одну и ту же функцию, препараты получены разными технологическими путями, чему есть все необходимые подтверждения. В связи с этим принадлежащий компании Genentech патент на способ производства ритуксимаба не распространяется на способ производства биопрепарата. В настоящее время правовые вопросы ожидают судебного решения.

Медицинские аспекты проблемы комментируют ведущие специалисты.



**Директор Института патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины, главный гематолог и трансфузиолог НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Василий Леонидович Новак:**

— Посещение биотехнологического производства компании Dr. Reddy's, которая функционирует на самом высоком уровне, оставило хорошее впечатление.

Таргетный препарат моноклональных антител необходим для оказания современной медицинской помощи больным гематологического профиля, в первую очередь пациентам с CD20-положительными неходжкинскими лимфомами и хронической лимфоцитарной лейкемией. Хотя в Украине не зарегистрированы в полном объеме все показания биопрепарата ритуксимаб, мы все-таки рассчитываем на хороший результат его применения.

Препараты моноклональных антител действуют непосредственно в тех клетках, в которых произошли генетические изменения, что обеспечивает высокую эффективность и безопасность этой терапии. В Украине из 42 тыс. пациентов, страдающих заболеваниями крови, кроветворной и лимфоидной систем, более 17 тыс. нуждаются в лечении препаратами обсуждаемого класса. К сожалению, из-за отсутствия финансирования на их приобретение сегодня не все пациенты могут получить необходимую терапию.

В настоящее время в нашей стране применяется преимущественно оригинальный ритуксимаб. По инициативе НАМН Украины реализуется программа, в рамках которой приобретен оригинальный ритуксимаб. Объем финансирования этой монопрограммы в 2015 г. составляет 26,6 млн грн. В ее реализации принимают участие

4 государственных учреждения: Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины, Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины (г. Киев); Институт патологии крови и трансфузиологической медицины НАМН Украины (г. Львов), а также Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьевца НАМН Украины (г. Харьков).

На VI Съезде гематологов и трансфузиологов Украины, который состоялся в сентябре в г. Львове, индийскими коллегами был представлен опыт лечения 40 тыс. пациентов с использованием биопрепарата ритуксимаба, полученного в Индии. Для определения эффективности применения данного лекарственного средства у больных с другими лимфоидными неоплазиями наш институт как база Государственного экспертного центра МЗ Украины готов взять на себя обязательства по проведению пострегистрационного исследования биопрепарата ритуксимаба.



**Ведущий научный сотрудник отделения гематологии Института патологии крови и трансфузиологической медицины НАМН Украины (г. Львов), кандидат медицинских наук Лесь Миронович Лукавецкий:**

— Интересно наблюдать современное производство европейского уровня в условиях Индии. Оно составляет разительный контраст с окружающей обстановкой страны. Уровень

производства, которое мне довелось посетить в составе украинской делегации, вызывает уважение и доверие к работе компании. В штаб-квартире компании состоялось заседание международного совета экспертов, которое проходило на высоком профессиональном уровне с участием ведущих специалистов и разработчиков биопрепарата. Было приятно дискутировать со специалистами высокого научного ранга.

Коллега-онкогематолог, сотрудник одного из крупнейших индийских госпиталей, который имеет большой опыт применения биопрепарата ритуксимаба, привел интересные данные по применению этого медикамента в своей клинике. Среди индийских пациентов, которым назначают лечение ритуксимабом, 70% больных получают биоподобный препарат, а 30% — оригинальный. Собственный таргетный препарат, присутствующий в Индии, не покрывает 100% потребностей фармацевтического рынка. По словам индийских специалистов, выбор препарата (биопрепарата либо оригинального) осуществляет пациент после детального обсуждения с врачом. В целом индийские больные больше прислушиваются к мнению лечащего врача, чем пациенты в Украине. Мы это связываем с тем, что украинские пациенты имеют больший доступ к медицинской информации, формируют собственное мнение, основываясь на данных, полученных не от врача, а из литературы, и нередко отстаивают свое решение в диалоге с медицинским специалистом.

Очевидно, что благодаря появлению качественных биоподобных препаратов больше пациентов смогут обеспечить себя современной терапией, расходуя на нее меньше финансовых средств. Доступ к лечению в гематологии и онкологии — очень серьезная проблема. В этом плане Украина похожа на Индию, поскольку государственное финансирование покрывает лишь незначительную часть существующих потребностей. В итоге пациенты в значительной степени оплачивают терапию сами, ищут спонсоров либо вообще отказываются от лечения. Поэтому важная задача украинских специалистов состоит в том, чтобы максимально удешевить терапию злокачественных заболеваний, не уменьшая при этом ее эффективности и качества.

Сегодня в мире существует множество генерических препаратов и биосимиляров, и при условии подтвержденного качества такие препараты играют значимую роль в медицинской практике, поскольку позволяют увеличить количество пролеченных пациентов. В любой стране часть больных отдает предпочтение оригинальным препаратам, а часть — генерикам и биопрепаратам. Если говорить о государственных закупках, то в этом отношении должна быть создана четкая и прозрачная система, формирование которой с учетом интересов больных — задача профессиональных советов специалистов, экспертных комиссий и т. д.



В моей практике пока отсутствует опыт применения биопрепарата ритуксимаба, но мои коллеги применяли его у украинских пациентов. Важно отметить, что сегодня оригинальный препарат ритуксимаба по сравнению с биоподобным имеет в списке утвержденных показаний большее количество нозологических единиц. Думаю, что в будущем показания биоподобного препарата и оригинального будут одинаковыми.



**Младший научный сотрудник отделения адьювантных методов лечения Национального института рака (г. Киев) Екатерина Сергеевна Филоненко:**

— Штаб-квартира и биотехнологическое производство компании Dr. Reddy's оставили только положительные впечатления. Современный уровень производственных линий компании, строгое соблюдение правил на всех технологических этапах производства препарата, наличие необходимых сертификатов внушают уверенность в качестве конечного продукта. Идеология компании, те усилия, которые руководство и сотрудники вкладывают в ее развитие, не оставляют безразличными. Приветливый персонал готов поделиться своими знаниями и мнением.

Исследования, представленные индийскими гематологами (профессор Хари Менон, доктор Рина Нейр), на консультативном совете экспертов по гематологии в г. Хайдарабаде в апреле 2015 г., а затем и на научных событиях в Украине, продемонстрировали сходные результаты терапии с использованием инновационного ритуксимаба и его биопрепарата производства компании Dr. Reddy's в отношении эффективности и переносимости.

Современная терапия В-клеточных неходжкинских лимфом невозможна без использования моноклональных антител против антигена CD20. Любая таргетная терапия, в т. ч. использование моноклональных антител, является дорогостоящей, но неотъемлемой частью современного лечения. К сожалению, ввиду недостаточного финансирования государством основную часть стоимости терапии пациенты покрывают самостоятельно. В целом можно говорить о том, что появление новой терапевтической опции — биопрепарата ритуксимаба — дает возможность улучшить доступ пациентов к лечению неходжкинских лимфом, снизить затраты на лечение. Появление более дешевых препаратов расширяет использование современной терапии, позволяет добиться улучшения выживаемости пациентов.

В целом системы здравоохранения Индии и Украины похожи, поэтому индийский опыт организации медицинской помощи больным с неходжкинскими лимфомами может быть актуальным и для Украины. В то же время действительно нуждающиеся пациенты в Индии получают существенную поддержку фармацевтических компаний, в т. ч. Dr. Reddy's.

Биопрепарат ритуксимаба (препарат Редитукс) все чаще используется в практике украинских врачей, в том числе в нашем учреждении. Он недавно появился на фармацевтическом рынке Украины, поэтому какие-либо глобальные выводы делать преждевременно.



**Начальник юридического отдела компании «Др. Редди'с Лабораторис Лтд.», адвокат Павел Владимирович Беспалов:**

— Что отличает этическую генерическую фармацевтическую компанию в вопросах вывода препарата на рынок от неэтической? Этическая фармацевтическая компания готовится к лончу препарата, не только изучая потребности пациентов, формируя маркетинговый бюджет, планируя продажи. Уровень этики компании определяет ее подход к соблюдению законодательства в области защиты прав интеллектуальной собственности, а также регистрации лекарственных средств. Первый аспект подчеркивает этику во взаимоотношениях с конкурентами, а второй — с пациентами, жизнь и здоровье которых определены Конституцией Украины как наивысшая социальная ценность.

В отношении защиты прав интеллектуальной собственности важнейшими составляющими являются вопросы патентов и торговых марок. До вывода препарата на рынок этическая генерическая компания должна выполнить т. н. полный патентный поиск. Его суть сводится к тому, что патентные поверенные проводят поиск и готовят письменное заключение о том, нарушит ли препарат компании патентные права третьих лиц на территории Украины или нет. Патентный поиск может быть непростым делом, особенно в случаях, когда научная составляющая требует участия научных специалистов узкого профиля.

Отсутствие проведения полного патентного поиска в Украине чревато юридическими последствиями. Среди таковых в зависимости от обстоятельств могут быть: запрет на ввоз и продажу препарата, возмещение убытков держателю патента за весь период нарушения, прекращение регистрационного свидетельства, а также административная и уголовная ответственность.

Что касается торговых марок, этическая компания до подачи заявки на регистрацию должна определиться с наименованием препарата, провести поиск по торговым маркам на предмет отсутствия похожих наименований. Если такой поиск не увенчался успехом, наименование необходимо изменить и повторить поиск до тех пор, пока предложенное наименование окажется оригинальным. В противном случае не исключены заблуждение врача/пациента о связи с другим препаратом/производителем, потенциальные судебные разбирательства и риск запрета на использование ранее выбранного наименования препарата.

Компания также должна подать заявку на регистрацию торговой марки. Это необходимо, поскольку за время регистрации другая компания может занять данное наименование.

Что касается соблюдения законодательства в области регистрации лекарственных средств, важно отметить: на практике процедура регистрации лекарственного средства занимает в среднем 2-3 года. Постановление Кабинета Министров Украины «Об утверждении порядка регистрации лекарственных средств» менялось как минимум 7 раз с 2005 г.

Важно понимать, что юридически закон не имеет обратной силы. Другими словами, если после подачи документов и прохождения определенных этапов регистрации процедура менялась и требует дополнительных документов, такие документы не обязательны для подачи по старой процедуре, если переходный период прямо не предусмотрен

законодательством. Редитукс проходил регистрацию около 5 лет. Еще в 2008 г. были поданы первые документы, и только в 2013 г. он получил официальный статус зарегистрированного в Украине лекарственного средства.

Еще одним аспектом регистрации является декларация о том, что патентные права третьих лиц не нарушаются. Этот документ подается в процессе регистрации и интересен тем, что сегодня нет однозначного ответа на вопрос, может ли считаться сам факт регистрации препарата в Украине нарушением патентных прав правообладателя. Фактически препарат не импортируется и не продается, а осуществляются действия подготовительного характера для того, чтобы по истечении патентной защиты оперативно обеспечить нуждающихся пациентов препаратом по более низкой цене. Однако судебная практика в этом вопросе противоречива. Неудивительно, ведь даже подходы в этом вопросе в Европейском союзе и США различаются.

Этичным поведением в области регистрации представляются полное следование порядку регистрации и требованиям Министерства здравоохранения Украины, Государственного экспертного центра, исключение каких-либо инструментов неправомерного влияния на решения уполномоченных лиц, а также отсутствие конфликтов интересов.

В заключение считаю важным отметить, что компания «Др. Редди'с Лабораторис» является этической индийской фармацевтической компанией. Работая с ней в течение 2,5 лет, на собственном опыте убедился, что компания уделяет вопросам патентов надлежащее внимание и принимает решение о выходе препарата на рынок только в случаях, когда, проделав большую подготовительную работу, убеждена в отсутствии нарушения патентных прав третьих лиц.

**Бесспорно, в отношении оригинальных молекул накоплено больше доказательств — масштабные многолетние исследования и разработки, большой опыт применения, подтвержденный и в значительной степени прогнозируемый эффект. В онкологии, где речь идет о жизни человека, это важно учитывать.**

**Главное преимущество воспроизведенных молекул — их стоимость. В онкологии, наиболее дорогостоящей отрасли медицины, где цена вопроса часто неподъемна для пациента, это очень важно. Возможность снизить стоимость терапии означает, что лечение получают не только те пациенты, которые могут оплатить оригинальный препарат либо получить его в рамках государственной программы. Доступ к лечению расширяется. А это означает большее количество больных, получивших рекомендуемую терапию, а с ней и шанс на выздоровление или продление жизни. Если эффективность и безопасность биоподобного препарата подтверждены (а для биопрепаратов они строже, чем для генериков) и он зарегистрирован, врач может назначать его пациенту. Бюрократические моменты должны быть решены в интересах пациентов, тем более в Украине в условиях кризиса.**

**Сегодня препарат Редитукс имеет действующую регистрацию в Украине, специалисты-медики говорят о необходимости проведения ограниченных клинических исследований этого препарата в нашей стране. Во избежание путаницы по всем вопросам, которые могут возникнуть у врачей, компания Dr. Reddy's просит обращаться непосредственно в ее украинское представительство.**

Материал предоставлен  
компанией «Др. Редди'с Лабораторис Лтд.»



## ДЛЯ СПРАВКИ

### Выдержки из инструкции для медицинского применения препарата Редитукс™

**Состав. Действующее вещество:** ритуксимаб; 1 мл концентрата для инфузий содержит 10 мг ритуксимаба.

**Лекарственная форма:** концентрат для раствора для инфузий.

**Показания.** *Неходжкинские лимфомы.* Рецидивирующие или резистентные к химиотерапии В-клеточные CD20-позитивные неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности или фолликулярные. CD20-позитивные диффузные В-крупноклеточные неходжкинские лимфомы в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР.

Фолликулярные лимфомы III-IV стадии, устойчивые к химиотерапии или рецидивирующие после химиотерапии.

Ранее не леченные фолликулярные лимфомы III-IV стадии в комбинации с CVP-химиотерапией.

Поддерживающая терапия рецидивной/резистентной фолликулярной лимфомы, которая реагирует на индукционную терапию с химиотерапией с/без ритуксимаба.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность к активной субстанции, или любому наполнителю, или мышьяку. Активные острые инфекции; тяжелая сердечная недостаточность.

**Способ применения и дозы.** *Стандартный режим дозирования.* Подготовленный раствор ритуксимаба в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> следует вводить внутривенно инфузионно (медленно) через отдельный катетер 1 раз в неделю. Нельзя вводить внутривенно струйно или болюсно.

*Первое вливание каждого курса.* Рекомендованная начальная скорость вливания составляет 50 мг/ч; после первых 30 мин ее можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин к максимальному значению 400 мг/ч.

*Второе вливание каждого курса.* Следующие дозы ритуксимаба можно вливать с начальной скоростью 100 мг/ч и увеличивать на 100 мг/ч каждые 30 мин к максимальному значению 400 мг/ч.

*Неходжкинская или фолликулярная лимфома.* При монотерапии Редитуксом рекомендованная доза составляет 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение 4 нед. При комбинированном лечении из CVP-химиотерапией рекомендованная доза Редитукса составляет 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждого цикла химиотерапии, после внутривенного введения кортикостероидного компонента химиотерапии, 8 циклов (21 день/цикл).

*Повторное введение в случае рецидива.* Рекомендованная доза ритуксимаба для пациентов, которые отреагировали на первый курс терапии, составляет 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение 4 нед.

*Поддерживающая терапия.* Больным, у которых был получен ответ на индукционную терапию, Редитукс назначают в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз на 3 мес в не более 2 лет или к прогрессированию заболевания.

*Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома.* В комбинации с СНОР-химиотерапией рекомендованное дозирование составляет 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждого цикла химиотерапии, после внутривенного вливания кортикостероида в течение 8 циклов. Другие компоненты схемы СНОР вводят после вливания Редитукса.

Редитукс не рекомендован к применению у детей в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

**Категория отпуска:** по рецепту.

Р. П. UA/12905/01/01; от 25.04.2013 № 343.

1RED\_24.11.2015\_ONCO

Информация о лекарственном средстве предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением следует ознакомиться с инструкцией для медицинского применения.

**За дополнительной информацией обращайтесь по адресу:** • Представительство в Украине «Др. Редди'с Лабораторис Лимитед» • г. Киев, Столичное шоссе, 103, БЦ «Европа», 11-й этаж, офис 11Б

• Тел.: +38 (044) 207-51-97 • Производитель «Др. Редди'с Лабораторис Лимитед», Индия. • www.dreddys.com