



Мабтера® для подкожного введения — инновация в онкогематологии

3 марта в Национальном музее медицины Украины в г. Киеве состоялась конференция, посвященная появлению на украинском фармацевтическом рынке инновационной лекарственной формы препарата Мабтера® (ритуксимаб), предназначенной для подкожного (ПК) введения.



Участников конференции приветствовала **руководитель отдела маркетинга компании «Рош Украина» Оксана Сурцева**. Она отметила, что место проведения конференции — Национальный музей

медицины — выбрано неслучайно, ведь появление новой лекарственной формы препарата Мабтера® — часть истории медицины в целом, и в частности компании Roche, которая основана в 1896 году в г. Базеле (Швейцария) Фрицем Хоффманном и его женой Адель Ля Рош. Сегодня это мультинациональная компания, насчитывающая 815 тыс. сотрудников более чем в 150 странах мира на всех континентах; семьи ее основателей до сих пор являются главными акционерами. Украинское представительство Roche открыто в 1998 г. Сегодня в онкологии и онкогематологии компания «Рош Украина» — лидер отечественного фармацевтического рынка.

В последние десятилетия все усилия Roche сосредоточены на инновациях с особым акцентом на поиск новых препаратов в онкологии, а также на развитие диагностики in vitro. В настоящее время компания инвестирует около 9 млрд швейцарских франков в научные исследования и проводит 123 клинических испытания по всему миру, являясь лидером по внедрению инноваций. Только с 2013 г. четырнадцать препаратов компании был присвоен статус «прорыв в терапии»; ежегодно на мировой фармацевтический рынок выпускается минимум один инновационный препарат. Благодаря упрощению процедуры регистрации в Украине препараты появляются с незначительной разницей во времени по сравнению со странами Европейского Союза, как это произошло и с новой лекарственной формой препарата Мабтера®, создание которой ориентировано на удобство пациентов, медицинского персонала, а также (что немаловажно в современных реалиях) на экономию ресурсов здравоохранения.

Клинические аспекты



О научных исследованиях, приведших к появлению новой лекарственной формы, и особенностях ее практического применения рассказала **заведующая научно-исследовательским отделением химиотерапии гемобластозов Национального института рака (НИР), доктор медицинских наук Ирина Крячок**. Она отметила, что препарат Мабтера® имеет широкое терапевтическое окно и предсказуемый профиль безопасности. Именно эти свойства позволили создать универсальную лекарственную форму, которая подходит всем пациентам и предназначена для ПК введения. Ее созданию предшествовала комплексная многофазовая исследовательская программа, включавшая доклинические и клинические исследования.

Чтобы подобрать оптимальную дозу и обеспечить действие, сопоставимое с таковым у внутривенной (ВВ) формы препарата, тщательно исследовалась фармакокинетика. В данном конкретном случае, поскольку речь шла об одной и той же молекуле, могло проводиться прямое сравнение разных способов введения препарата с использованием фармакокинетических конечных точек. Фармакокинетический профиль зависит от способа введения, поскольку ПК форма поглощается периферической лимфатической системой, прежде чем попадает в кровоток. Это приводит к различиям в уровнях максимальной концентрации, хотя они не сказываются на эффективности (количестве антител, которые связываются с рецепторами CD20). При этом минимальные концентрации моноклональных антител и время экспозиции препарата в сыворотке крови при ПК и ВВ введении совпадают.

Выбору оптимальной дозы для ПК введения было посвящено исследование фазы Ib SparkThera. Оно показало, что ПК введение фиксированной дозы 1400 мг не уступает по эффективности ВВ введению препарата Мабтера® в дозе 375 мг/м². Параметры фармакокинетики, связанные с эффективностью препарата, были сопоставимыми для обеих лекарственных форм на протяжении всего периода лечения. Новая лекарственная форма обладала хорошей переносимостью, наиболее распространенными побочными явлениями были покраснения или эритемы на месте введения.

Полученные результаты стали основанием для проведения двухэтапного рандомизированного исследования III фазы SABRINA. Целью первого этапа исследования было подтверждение эффективности фиксированной дозы препарата Мабтера® в индукционной терапии в сочетании с химиотерапией (ХТ) у больных фолликулярной лимфомой (ФЛ) и далее в поддерживающей терапии. Вторым этапом проводился с целью подтвердить, что изменение способа введения не снижает эффективности ритуксимаба. В рамках исследования пациенты получили 8 курсов R-CHOP или R-CVP. Первое введение ритуксимаба в обеих группах осуществлялось ВВ с последующим переходом на ПК форму в одной из групп. После этого проводилась поддерживающая терапия соответствующей формой препарата. Период наблюдения составил 96 недель. Характеристики пациентов были сопоставимы между группами.

Исследование SABRINA показало, что переключение на ПК форму не снижает эффективности лечения независимо от площади поверхности тела пациента. Уровень общего ответа был сопоставим между группами и составил 84% при ВВ и 90% при ПК введении, а частота полных ответов — 30 и 46% соответственно. При использовании ПК формы была выявлена тенденция к повышению эффективности лечения пациентов с небольшой площадью поверхности тела, хотя эти результаты не достигли уровня достоверности ввиду малого количества больных. По словам докладчика, этот факт очень интересен и нуждается в дальнейшем изучении. В целом исследование SABRINA показало, что ПК

форма позволяет вводить препарат в течение 5 мин вместо 2,5-6 ч без потери эффективности и изменения профиля безопасности.

В настоящее время ПК форма ритуксимаба активно изучается. В исследовании Ib/III фазы SAWYER анализируется эффективность ее применения в первой линии терапии больных с хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ). В исследовании IIb фазы MabCute изучается пролонгированная терапия (индукционная терапия + 2 года поддерживающей терапии) при рецидивирующих индолентных неходжкинских лимфомах (НХЛ). В исследовании IIb фазы MabEase изучается эффективность ПК формы в первой линии терапии CD20-позитивной диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

В Украине Мабтера® ПК утверждена по показаниям: терапия пациентов с ранее не леченной ФЛ III-IV стадии в комбинации с ХТ; поддерживающая терапия больных с ФЛ после достижения ответа на индукционную терапию; лечение диффузной В-крупноклеточной лимфомы в комбинации с ХТ по схеме СНОР. Мабтера® для ПК введения выпускается во флаконах объемом 11,7 мл, содержащих 1400 мг ритуксимаба, что соответствует 1 дозе для введения пациенту. Препарат готов к использованию сразу после вскрытия флакона. Инъекция проводится в брюшную стенку подкожно в течение 5-7 мин, и еще 15 мин пациент должен находиться под наблюдением.

Первая доза ритуксимаба всегда вводится ВВ под наблюдением врача, что позволяет контролировать состояние пациента и при необходимости прервать терапию. Это связано с тем, что первое введение может сопровождаться синдромом высвобождения цитокинов, синдромом быстрого лизиса опухоли, анафилактическими и другими реакциями гиперчувствительности. Пациенты, которым первая доза не была введена полностью в связи с развитием инфузионных реакций, все последующее лечение ритуксимабом должны получать ВВ.

Завершая свое выступление, И. Крячок отметила, что к настоящему времени препарат Мабтера® в фиксированной дозе для ПК введения уже получили 2,7 млн пациентов во всем мире, в том числе в Украине (в рамках клинического исследования).

Увлекательная фармакоэкономика

Финансовая токсичность лечения может быть снижена тремя способами: появлением дешевых лекарственных средств с аналогичными показаниями, использованием максимально эффективных препаратов, а также оптимизацией существующих методов и схем лечения.



Тему воспроизведенных биологических препаратов обсудил **кандидат медицинских наук Константин Закон (ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины»)**. Он напомнил, что в современных регуляторных документах ЕС в области биотехнологий указано: воспроизведенные биопрепараты не являются генериками, поэтому необходимо проведение исследований, подтверждающих их соответствие референтному инновационному

препарату с точки зрения качества, эффективности и безопасности. Подтверждение биоэквивалентности — длительный процесс, предполагающий аналитические, доклинические, клинические и сравнительные исследования: очевидно, что не все «копии» выпускаются на фармацевтический рынок с соблюдением всех этих норм.

Сегодня на мировом фармацевтическом рынке выделяют такие категории биологических препаратов:

- инновационный биологический препарат (который выступает в качестве референтного в сравнительных исследованиях);

- биосимиляр — аналог, прошедший многоступенчатые исследования и подтвердивший биоэквивалентность референтному препарату;

- биологический препарат-последователь (me-too biologic), или биологический неинновационный продукт (non-innovator biologic) — молекулы, которые были созданы после окончания срока действия патентной защиты и не проверялись в ходе сравнительных исследований;

- биологический препарат второй генерации / биобеттер (second generation biologic) — биопрепарат, который был структурно или функционально изменен для достижения большей эффективности или повышения безопасности лечения;

- несопоставимый биологический препарат (non-comparable bioterapeutic products, NCB) — препараты-«копии», которые были зарегистрированы до введения научно обоснованных регуляторных механизмов и не соответствуют современным требованиям к биосимилярам.

В соответствии с современными регуляторными нормами, все биобеттеры, а также воспроизведенные препараты, биоэквивалентности которых не доказана, рассматриваются как отдельные лекарственные средства — результаты исследований и показания к применению инновационного препарата не могут быть на них экстраполированы.

Производство биологической молекулы для использования в медицине — сложный высокотехнологический процесс, в котором воспроизводятся только начальный этап, предполагающий использование для синтеза одного и того же гена (последовательности нуклеотидов). На дальнейших этапах возможны различия, влияющие на клиническую эффективность и безопасность. Биологическая молекула проходит целый ряд посттрансляционных преобразований (гликозилирование, фосфорилирование, связывание с молекулами липидов, расщепление), которые напрямую связаны с ее биологической активностью и способностью проникать через мембраны клеток. Известны случаи повышенной иммуногенности воспроизведенных биопрепаратов, которые могут быть связаны со структурными отличиями, степенью гликозилирования, особенностями клеточной линии, использованной для производства молекул, наличием в препарате посторонних примесей, составом упаковки и другими факторами. Развитие иммунных реакций может сопровождаться симптомами (вплоть до анафилаксии) либо протекать бессимптомно, но с изменениями фармакокинетики и противоопухолевой эффективности препарата. Неслучайно исследования

Продолжение на стр. 12.

Мабтера® для подкожного введения — инновация в онкогематологии

Продолжение. Начало на стр. 11.

биоэквивалентности предполагают многоступенчатое изучение иммуногенности, включая скрининг нейтрализующих антител. Доклинические исследования не позволяют предсказать все возможные реакции — для этого необходимы масштабные постмаркетинговые клинические исследования. Биопрепараты, имеющие идентичную эффективность, но разную иммуногенность, не являются биосимилярами. Таким образом, использование воспроизведенных биопрепаратов требует тщательного контроля; врачи должны сообщать обо всех наблюдающихся изменениях в эффективности и безопасности лечения.



Украины, доктор медицинских наук, профессор Василий Новак. Он отметил, что внедрение государственной программы лечения пациентов с ХЛЛ и CD20-положительными НХЛ позволило предоставить части таких больных возможность получить лечение в соответствии с международными стандартами и повысить эффективность оказания

экономические преимущества лекарственной формы для ПК введения с точки зрения организатора здравоохранения рассмотрел директор Института патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Василий Новак. Он отметил, что внедрение государственной программы лечения пациентов с ХЛЛ и CD20-положительными НХЛ позволило предоставить части таких больных возможность получить лечение в соответствии с международными стандартами и повысить эффективность оказания

им высокоспециализированной медицинской помощи. По многолетнему опыту Института патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины, внедрение ритуксимаба в клиническую практику повысило частоту достижения полного ответа у пациентов с ХЛЛ и НХЛ на 22-22,9%, частичного ответа — на 47,7 и 36,7% соответственно, а также достоверно повысило выживаемость без прогрессирования у больных с индолентными НХЛ. У пациентов с В-клеточными агрессивными НХЛ препарат Мабтера® снизил риск прогрессирования на 46%, а риск рецидива после достижения полной ремиссии — на 51%. У больных ХЛЛ использование ритуксимаба позволило увеличить количество полных ремиссий и общую выживаемость примерно на 25%.

С учетом эффективности лечения пациентов с ХЛЛ и НХЛ в рамках государственной программы следующим этапом является создание риск-адаптированных режимов лечения, совершенствование схем ХТ и терапии сопровождения. Общая оценка стоимости лечения показала, что появление на фармацевтическом рынке ПК формы ритуксимаба позволит оптимизировать процедуру государственных закупок и снизить расходы на препарат на 20,9%.

Внедрение ПК формы в клиническую практику даже с учетом первого ВВ введения позволит увеличить количество пролеченных пациентов с ФЛ III-IV стадии в 1,3 раза.



Профессор кафедры фармакоэкономики Национального фармацевтического университета (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Наталья Бездетко доложила результаты фармакоэкономического анализа приме-

нения обеих лекарственных форм препарата Мабтера® в условиях украинского фармацевтического рынка у пациентов с лимфомами. Она напомнила, что ВВ форма вводится только при наличии необходимых условий для проведения реанимационных мероприятий под тщательным наблюдением и требует специального оборудования. Перед каждым введением любой лекарственной формы проводится премедикация (парацетамол+дифенгидрамин).

Внутривенная форма выпускается во флаконах, содержащих 500 и 100 мг ритуксимаба; средняя стандартная доза препарата Мабтера® при ВВ введении 700 мг; при ПК — 1400 мг. Хотя стоимость одного флакона ВВ формы ниже, чем флакона для ПК введения, расчет стоимости разовой дозы показывает существенные фармакоэкономические преимущества ПК формы. Согласно зарубежным стандартам, важно также учитывать стоимость пребывания в стационаре и процедуры введения. С учетом всех этих факторов экономия затрат только на одном введении достигает 19%, и чем дольше длится лечение, тем более значимой будет экономия средств.

В отделении химиотерапии гемобластозов НИР в 2001-2010 гг. находились на лечении 110 больных НХЛ, которые получали от 1 до 8 курсов ритуксимаба (в среднем 4,2 курса). Если бы вместо ВВ формы для лечения этих пациентов использовалась ПК, сэкономленные средства позволили бы провести 97 дополнительных курсов R-СНОР.

Кроме того, упрощенная процедура введения более удобна для пациента, он может получать лечение без отрыва от производства. Обладая сравнимой эффективностью и переносимостью с ВВ лекарственной формой, Мабтера® для ПК введения существенно упрощает процедуру лечения, сокращает время пребывания больного в стационаре, экономит рабочее время врача и медсестры, позволяет снизить затраты. В условиях фармацевтического рынка Украины выбор ПК лекарственной формы является экономически целесообразным.

В программе конференции были также представлены и активно обсуждались клинические случаи — украинские специалисты имели опыт назначения ПК формы и оценивают его, как положительный. Как исследования, так и практический опыт показывают: ПК введение моноклонального антитела ритуксимаб (препарата Мабтера®) в фиксированной дозировке является инновационным и оптимальным способом лечения.

Подготовила Катерина Котенко



Мабтера® подкожно: за и против

Появление новой лекарственной формы ритуксимаба вызывает множество вопросов как практического, так и организационного характера, и в этом плане ценен опыт тех, кто уже использовал данный препарат. Чтобы рассмотреть разные аспекты применения ПК формы препарата, ведущие специалисты отрасли обсудили все ее преимущества и недостатки. Об особенностях использования ПК формы и связанных с ней возможностях рассказал доцент кафедры гематологии и трансфузиологии Львовского национального медицинского университета им. Данилы Галицкого, кандидат медицинских наук Владимир Матлан, который принимал непосредственное участие в проведении клинического исследования ПК формы в Украине. Его оппонентом выступил главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Украины, заведующий отделом медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук Сергей Клименко.

С.К.: Новая лекарственная форма препарата Мабтера® более удобна для пациентов, медицинского персонала и имеет очевидные преимущества при организации государственных закупок. В то же время мы все равно будем вынуждены закупать два варианта препарата: первое введение должно быть ВВ, ПК форма подойдет не всем пациентам. Кроме того, очевидным недостатком новой лекарственной формы является ограниченность показаний по сравнению с ВВ препаратом Мабтера®. Так, ПК форма не может использоваться при ХЛЛ.

В.М.: Действительно, Мабтера® для ПК введения разрешена не по всем показаниям, утвержденным для ВВ формы. Это связано с тем, что исследования еще продолжаются, и для утверждения всех показаний нужно научное подтверждение эффективности и безопасности по всем нозологиям. Исходя из научных данных, имеющихся в нашем распоряжении, ожидания самые оптимистичные. Подкожная форма показала сопоставимую эффективность у лиц разного возраста, в том числе в старшей возрастной группе. Не выявлено разницы в профиле серьезных побочных эффектов 3-4 степени, хотя ПК форма дает большее количество легких побочных реакций в месте инъекции, что связано со способом введения и не требует специального лечения. В группе, получавшей ритуксимаб ПК, не было ни единого случая прекращения терапии в связи с побочными эффектами. Мы ожидаем, что ПК форма будет разрешена к применению при ХЛЛ уже в ближайшем будущем. Хотя у многих ученых возникает вопрос: как эти две лекарственные формы при разном способе введения и разных дозах демонстрируют равную эффективность?

С.К.: Для эффективности биологических препаратов, применяющихся при ряде заболеваний, важен уровень следовой концентрации — то есть насколько длительно препарат присутствует в плазме крови, в какой степени перекрывается следующим введением. Безусловно, ВВ введение ритуксимаба сопровождается пиком концентрации моноклональных антител в крови, который не может быть достигнут при ПК введении. В то же время этот пик не связан с клинической эффективностью, поскольку не увеличивает связывание моноклональных антител с рецепторами CD20 — то есть это избыточная концентрация, которая зависит от особенностей введения и не обеспечивает никаких клинических преимуществ. При ПК введении препарат постепенно проникает в кровь, пика концентрации нет, хотя достигается несколько более высокий постоянный уровень моноклональных антител в крови. В остальном фармакокинетическая

кривая очень похожа, площадь под кривой «концентрация — время» и следовая концентрация для этих двух лекарственных форм идентичны, что имеет решающее значение для достижения клинического эффекта.

В то же время ВВ форма имеет одно явное преимущество — ее введение можно остановить при развитии побочных явлений и принять соответствующие меры. При использовании ПК формы вводится сразу вся доза. Является ли это критичным с точки зрения безопасности лечения?

В.М.: Безусловно, ПК введение ограничивает возможность врача контролировать ситуацию. Однако серьезные побочные эффекты, в том числе аллергическая реакция, как правило, проявляются при первом введении. Именно поэтому существует требование: первое введение ритуксимаба пациенту всегда должно быть ВВ. При развитии побочных эффектов есть возможность остановить введение, обеспечить дополнительную премедикацию. Первое контрольное введение показывает, что препарат удовлетворительно переносится и большой может быть переведен на ПК форму. Кроме того, у пациентов, склонных к аллергическим реакциям, любое ВВ введение намного более опасно, чем ПК. Очевидно, что если предполагается лечение ПК формой препарата Мабтера®, для контрольного введения не может быть использован биосимиляр.

С.К.: Подкожная форма препарата Мабтера® обеспечивает удобство для врача и организатора здравоохранения. Нет необходимости рассчитывать дозу, при организации государственных закупок не нужно заказывать множество разных дозировок, нет проблем со списанием препарата и затратами на утилизацию. При этом заявлено, что эффективность препаратов идентична. В то же время в исследовании SABRINA наметилась тенденция, которая требует пристального изучения: возможно, клиническая эффективность ПК формы несколько выше, чем у ВВ. Поскольку доза ПК формы достаточно высока, люди с небольшой поверхностью тела могут получить преимущество, выраженное в росте эффективности лечения. Если в последующих масштабных проспективных исследованиях ПК форма продемонстрирует более высокую клиническую эффективность, вероятно, она должна быть классифицирована как отдельный препарат.

В.М.: Значимым организационным преимуществом ПК формы является экономия времени врача: большая часть работы по введению препарата может быть поручена медсестре, хотя присутствие лечащего врача при этом обязательно. Достижимая экономия времени очень существенна — в этом мы убедились на собственном опыте. И еще интересный момент: поскольку ПК форма имеет более равномерную экспозицию в организме и нарастание концентрации препарата происходит медленно, возможно, ее введение меньше зависит от сроков проведения ХТ. Было бы желательно исследовать этот вопрос.

С.К.: Кроме того, очевидно: нельзя вводить ПК форму внутривенно и наоборот, и это налагает на нас дополнительные обязательства. Несмотря на различия в этикетках, важны дополнительные меры предосторожности. Необходимы специальные организационные решения, чтобы исключить вероятность того, что лекарственные формы будут перепутаны. Учитывая, что при ПК введении не требуется рассчитывать дозу, то есть высок уровень автоматизма, нужна четкая логистика процедуры введения. Вероятно, разные лекарственные формы должны храниться в разных манипуляционных кабинетах. В целом появление ПК формы — это дополнительная возможность оптимизировать лечение пациентов и важный шаг в эволюции методов терапии.

