

Роль биоаналогов в профилактике нейтропении у онкологических больных

В. В. Птушкин

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва

Контакты: Вадим Вадимович Птушкин vadimvadim@inbox.ru

Снижение содержания нейтрофилов в периферической крови после интенсивной химиотерапии (ХТ) резко повышает риск присоединения инфекции. Как следствие, существенно возрастают затраты на лечение и снижается качество жизни пациентов. Коррекция нейтропении возможна благодаря применению гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) — человеческого белка, производимого по рекомбинантной технологии и способного поддерживать выживание и пролиферацию стволовых кроветворных клеток. Фармакоэкономические исследования показали, что Г-КСФ снижает показатели повторной госпитализации, уменьшает необходимость назначения антибиотиков, что позволяет выиграть в затратах на лечение. Также установлено, что применение Г-КСФ позволяет снизить раннюю и инфекционную летальность после ХТ, обеспечивая предпосылки prolongation жизни, особенно для пожилых (старше 65 лет) и ослабленных пациентов. Препарат включен в рекомендации всех международных организаций. Однако применение препарата в России ограничено в связи с его высокой стоимостью.

Одним из направлений политики сокращения стоимости белковых препаратов и повышения их доступности является создание биоаналогов белковых препаратов, уже доказавших свою эффективность. В то же время биоаналоги, как и оригинальные белковые молекулы, являются продуктами производства живых клеток, что создает серьезные трудности в достижении их идентичности. Для того чтобы исключить риск недостаточной эффективности или повышения токсичности лечения этими препаратами, в Европейском Союзе разработаны регламенты по методикам для определения качества биопродукта, подробное описание требований к доклиническим и клиническим исследованиям, а также требования по фармаконадзору. Зарегистрированные в странах ЕЭС биоаналоги Г-КСФ прошли сначала исследования на здоровых добровольцах, а затем контролируемые клинические исследования в сравнении с референтным препаратом. Один из таких биоаналогов Г-КСФ (Зарсио®) в контролируемом клиническом исследовании у 170 пациенток, страдающих раком молочной железы и получающих интенсивную ХТ доцетакселом и доксорубицином, показал высокую эффективность. Всего в исследовании было зафиксировано лишь 6 % случаев развития фебрильной нейтропении (ФН) — все в течение первого цикла ХТ. Госпитализация по причине ФН потребовалась 3,5 % больных, и ни одна из этих пациенток не потребовала перевода в отделение интенсивной терапии. Антибиотики внутривенно получали лишь 5,3 % из пациенток с ФН. Средняя продолжительность тяжелой нейтропении у больных, получавших Зарсио®, составила 1,8 дня в цикле I по сравнению с 7 днями в контроле без поддержки факторами роста. Ожидаемые побочные действия (костно-мышечная боль, лейкоцитоз, тромбоцитопения и головные боли) встретились с равной частотой при назначении препаратов Зарсио® или Нейпоген®. Серьезных нежелательных явлений отмечено не было, равно как и смертельных исходов в ходе всех исследований.

С 2009 г. препарат успешно используется у онкологических и гематологических больных, что позволило в рамках расширенного фармаконадзора провести ретроспективный анализ эффективности профилактики нейтропении после перехода от референтного филграстима (Г-КСФ) — Нейпоген®, на биоаналог Г-КСФ Зарсио® в широкой онкологической практике, показавший сопоставимые результаты при меньшей стоимости лечения.

Ключевые слова: химиотерапия, нейтропения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, биоаналог, Зарсио®

Role of biosimilars in neutropenia prevention in cancer patients

V. V. Ptushkin

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow

Decreasing the neutrophils count in peripheral blood after intensive chemotherapy (CT) dramatically increases the risk of infectious complications. As a consequence, treatment costs significantly increased and patients quality of life reduced. Correction of neutropenia is possible with granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) — a human protein produced by recombinant technology and is able to support the survival and proliferation of hematopoietic stem cells. Pharmacoeconomic studies have shown that G-CSF reduces the frequency of hospitalization and antibiotics using, which can reduce the treatment cost. The use of G-CSF allows to reduce early and infection mortality after chemotherapy, providing background to prolonging life especially for the elderly (over 65 years) and debilitated patients. The drug is included in all international recommendations. However, its use in Russia is limited due to high cost.

Part of the policy aimed to reducing protein drugs cost and increase their availability is the creation of biosimilars protein drugs with proven effective. At the same time biosimilars as the original protein molecules are living cells products, causing serious difficulties in achieving their identity. To eliminate the risk of reducing the effectiveness or increase the toxicity, the European Union established regulations for the determination the bioproducts quality, a detailed description of the requirements for pre-clinical and clinical research, as well as the requirements for pharmacovigilance. Registered in the EEC countries G-CSF biosimilars have been first studied in healthy volunteers, and then in controlled clinical trials in comparison with the reference drug. High efficacy of one such G-CSF biosimilars (Zarsio®) was shown in controlled clinical trials of 170 patients with breast cancer receiving intensive chemotherapy with Docetaxel and Doxorubicin. Total in the study only 6 % cases of febrile neutropenia (FN) was registered — all within the first chemotherapy cycle. Hospitalization due to FN was required in

3.5 % of patients, and none of these patients did require therapy in the Intensive Care Unit (ICU). Intravenous antibiotics received only 5.3 % of patients with FN. The average duration of severe neutropenia in first cycle in patients treated Zarsio® was 1.8 days compared with 7 days in the control group without the growth factors support. Expected side effects (musculoskeletal pain, leukocytosis, thrombocytopenia, and headache) were of equal frequency in Zarsio® and Neypogen® groups. Serious adverse events were not observed, as well as deaths in all studies. Since 2009, the drug has been successfully used in oncology and hematology patients, which allowed within the expanded pharmacovigilance conduct a retrospective analysis of the effectiveness of neutropenia prevention after the change from the reference preparation filgrastim (G-CSF) – Neypogen® on G-CSF biosimilars Zarsio® in general oncology practice which showed comparable results at a lower treatment cost.

Key words: chemotherapy, neutropenia, granulocyte colony stimulating factor, biosimilars, Zarsio®

Онкологические заболевания продолжают сохранять одну из ведущих позиций среди основных причин смертности населения во всем мире. Данные Американского общества онкологов свидетельствуют о том, что в 2002 г. от рака погибли 6,7 млн человек, а к 2020 г. данный показатель составит уже более 10 млн. Это обусловлено увеличением числа случаев онкологических заболеваний за счет роста численности населения земли и его старения [1]. Все это накладывает дополнительную ответственность на специалистов, занимающихся противоопухолевым лечением. В настоящее время в арсенале онкологов одним из наиболее используемых методов противоопухолевого воздействия, наряду с хирургией и лучевой терапией, является химиотерапия (ХТ). В последние годы она стремительно развивается и совершенствуется. Этот прогресс ХТ осуществляется, в том числе, за счет применения новых таргетных препаратов, а также снижения токсичности, т. е. повреждающего действия цитостатиков на нормальные ткани и физиологические функции организма.

Один из наиболее распространенных видов токсичности цитостатиков – повреждение костного мозга – приводит к более или менее длительному снижению числа лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов. Самым опасным при этом является развитие нейтропении, так как нейтрофилы представляют собой один из главных компонентов естественной защиты организма против инфекции. Глубина и длительность нейтропении, развивающейся после ХТ, в значительной степени определяет количество жизнеопасных инфекционных осложнений [2]. Чем выше дозы цитостатиков, тем выше риск осложнений. Как следствие, врачи-химиотерапевты склонны снижать дозы препаратов, чтобы избежать побочных действий лечения. В нескольких исследованиях в США и в Австралии было показано, что к подобной практике (занижение расчетной дозы химиопрепаратов) прибегает большая часть онкологов [3, 4]. По различным данным, до 73 % больных с неходжкинскими лимфомами получали отсрочку очередного введения цитостатиков на 7 и более дней в связи с нейтропенией. В еще большей степени эти факты характерны для лечения пожилых пациентов. В ретроспективном анализе 577 больных с неходжкинскими лимфомами было показано, что со статистически значимо меньшей возможностью получить все 6 запланированных курсов ХТ ассоциируется

возраст старше 65 лет (35 % против 22 %; $p > 0,05$) [5]. Аргументируется это чаще соображениями о сниженном кроветворном резерве костного мозга и сопутствующих заболеваниях. Также нередко врачи снижают дозы у больных с избыточной массой тела, что свидетельствует о незнании фармакокинетики цитостатиков и расчете площади поверхности тела на идеальную, а не на реальную массу тела. Как следствие, значительная доля пациентов с неоплазиями не получает запланированную по дозоинтенсивности ХТ. В редакционном комментарии в 2008 г. один из экспертов Американского общества клинических онкологов Г. Лиман ставит вопрос о глобальной «недолеченности» онкологических больных, получающих ХТ [6]. С другой стороны, можно понять и онкологов – осложнения цитостатической терапии, особенно инфекции, порой несут самые тяжелые последствия для пациентов, вплоть до их гибели. По мнению ряда исследователей, инфекционные или инфекционно-геморрагические осложнения являются второй ведущей причиной смерти пациентов с опухолевыми заболеваниями [7].

Одной из самых значимых предпосылок развития инфекционных осложнений у онкологических больных является нейтропения, развивающаяся чаще всего вследствие ХТ и/или облучения. Глубина и длительность нейтропении в значительной степени определяет количество инфекционных осложнений и их тяжесть. В недавно проведенном исследовании у больных раком молочной железы, получавших ХТ доцетакселом и доксорубицином, было показано, что сохранение глубокой нейтропении в течение 5 дней приводит к развитию инфекции у каждого 2-го больного. Инфекция в условиях нейтропении (фебрильная нейтропения (ФН)) часто протекает быстро и агрессивно, что определяет необходимость в раннем назначении системной антибиотикотерапии у лихорадящих больных. При возникновении ФН больной должен быть госпитализирован (если он получал ХТ амбулаторно) и получить антибиотики. Развитие инфекции повышает риск смерти, значительно увеличивает затраты на лечение и снижает качество жизни пациентов. За последние годы при сокращении сроков госпитализации в связи с ФН в среднем с 12,1 до 10,8 дня госпитальные затраты на ее лечение возросли для США с 1429 до 1828 долларов в сутки, увеличившись суммарно с 18 869 до 21 118 долларов [8]. Нейтропения сама по себе даже без со-

путствующей инфекции значимо ухудшает качество жизни пациентов. Страх перед возможной инфекцией и риском снижения эффективности противоопухолевой терапии беспокоит большинство больных. Исследования, проведенные с помощью опросника FACT-N, показали значимое снижение качества жизни в момент максимального падения содержания нейтрофилов крови.

Долгое время борьба с миелодепрессией и нейтропенией после назначения цитостатиков носила симптоматический характер и включала назначение антибиотиков с профилактической или лечебной целью, а также трансфузии тромбоконцентрата и эритроцитарной массы соответственно при тромбоцитопении и анемизации. Профилактическое применение антибиотиков было далеко не всегда эффективным, существенно увеличивая стоимость и токсичность лечения, а также повышая резистентность патогенов [9]. После открытия и получения в рекомбинантной форме гемоцитокинов — специфических стимуляторов определенных ростков кроветворения, преодоление миелодепрессии приобрело более целенаправленный характер. Гемоцитокины имеют полипептидную природу, они содержатся в плазме или передаются при непосредственном контакте клеток друг с другом. В настоящее время охарактеризовано несколько десятков полипептидов, способных более или менее специфично влиять на процессы кроветворения. Одними из первых открытых гемоцитокинов были гранулоцитарный (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы (ГМ-КСФ). Они способны стимулировать пролиферацию предшественников нейтрофилов и макрофагов, ускоряя восстановление содержания этих клеток после ХТ. Нейтрофилы, продуцируемые в ответ на назначение Г-КСФ, при исследовании функции фагоцитоза и продукции перекисных соединений не уступают или даже превосходят нормальные нейтрофилы [10].

Широкое клиническое применение гемоцитокинов стало возможным после их получения в рекомбинантной форме. Методика получения рекомбинантного белка предполагает введение кодирующего его гена в геном чужеродных клеток, выращиваемых в культуре. Клетки (бактериальные, грибковые или клетки млекопитающих) начинают синтезировать продукт внедренного гена (например, Г-КСФ или интерлейкин 3), и таким образом этот цитокин можно получить в значительных количествах. Первыми гемоцитокинами, полученными в рекомбинантной форме в начале 1980-х годов, как уже говорилось выше, были ГМ-КСФ и Г-КСФ. Несколько контролируемых исследований, в том числе охватывающих наибольшее число пациентов (американское и европейское), проведенных с использованием Г-КСФ (филграстим) у пациентов с мелкоклеточным раком легкого после интенсивной ХТ доксорубицином, циклофосфамидом и этопозидом, показали достоверное (с 57 до 28 %; $p < 0,001$) снижение частоты ФН на первом курсе. Защитное действие Г-КСФ сохранялось на всех последующих

курсах ХТ и позволило суммарно в 2,8 раза (американское исследование) и в 2,1 раза (европейское исследование) уменьшить число больных с ФН по сравнению с контрольной группой [11, 12]. Необходимость в повторных госпитализациях и потребность в антибиотикотерапии в группе пациентов, получавших Г-КСФ, также снизилась почти в 2 раза.

Эти работы послужили основанием для включения миелоцитокинов в стандарты профилактики осложнений ХТ практически всех крупных международных организаций, занимающихся лечением рака (ASCO, EORTC, MASCC). В то же время производство и контроль качества рекомбинантных белков — это очень затратный процесс, что делает подобные биологические продукты дорогими. В настоящее время по приблизительным оценкам доля биопрепаратов в лекарственном бюджете современных онкологических центров составляет до 70 %. Это приводит к его существенному обременению, и, как следствие, не все больные, вырывающиеся от назначения биопрепаратов, получают их в полном объеме. Особенно остро эта проблема стоит в развивающихся странах в связи с ограниченностью средств на лекарственное обеспечение. В то же время первое поколение биофармацевтических препаратов, являющихся копиями человеческих эндогенных белков, таких как эритропоэтин, Г-КСФ, инсулин, гормон роста, которые были разработаны с использованием рекомбинантной ДНК технологии (рДНК), исчерпало сроки патентной защиты. Это открыло рынок для воспроизведенных версий этих продуктов, так называемых биоаналогов, во всем мире. Создание копий оригинальных биологических препаратов позволяет рассчитывать на существенное снижение их стоимости за счет сокращения затрат на разработку и проверку клинической эффективности. Однако в отличие от традиционных лекарственных малых молекул, включающих от 20 до 100 атомов и легко воспроизводимых на современном химическом производстве, биопрепараты существенно больше и сложнее. Их получение значительно отличается от производства малых лекарственных молекул. Малые молекулы синтезируются с использованием химических реакций. Биопрепараты, как правило, производят искусственно измененные клетки. Малые молекулы легко охарактеризовать, очистить и проверить с помощью обычных лабораторных тестов. Биопрепараты, особенно большие, производятся в составе смесей молекул, которые отличаются очень незначительно, что затрудняет их выделение, очистку и контроль качества [13]. Отсюда следует, что свойства биопрепаратов часто напрямую зависят от характера производственного процесса, который может длиться очень долго (до года) и зависеть от небольших изменений условий в реакторе. Кроме того, белки имеют уникальную третичную структуру, которая влияет на их работу в организме, и молекулы, полностью идентичные химически, могут иметь различные биологические эффекты. В связи с вышеизло-

женным во многих странах, включая страны ЕЭС и США, требования к разработке и лицензированию биоаналогов значительно серьезнее, чем к генерическим препаратам малых молекул. В последнем случае, как правило, достаточно физико-химической идентичности и сходности фармакокинетического профиля (биоэквивалентности).

С другой стороны, выполнение современных требований контроля качества, включающего проведение клинических испытаний и последующего наблюдения для выявления редких осложнений, позволяет получить менее дорогой, но соответствующий высоким требованиям безопасности и эффективности биопрепарат, позволяющий увеличить число больных, получающих эффективное противоопухолевое лечение. Примером подобной практики может служить Г-КСФ. Частота применения этого препарата во многом определяется экономическими параметрами. В начале 2000-х годов не отмечалось увеличения его потребления на рынках ЕЭС, несмотря на некоторое увеличение числа проводимых курсов ХТ. Популяционное исследование показало, что около четверти пациентов, имеющих в соответствии с рекомендациями EORTC показания для назначения Г-КСФ (риск ФН более 20 % или 10–20 % при наличии факторов риска), его не получали [14]. Во многом этот факт обуславливался высокой стоимостью данного рекомбинантного препарата. К этому времени в соответствии с регуляторными правилами по регистрации биопрепаратов на рынок вышли биоаналоги филграстима. Все эти новые препараты – Зарсио®, Теваграстим® и Рациограстим® – перед получением разрешения на клиническое использование должны были пройти преclinical, а затем клинический этапы оценки.

Конкретные результаты можно проиллюстрировать на примере биоаналога Г-КСФ Зарсио®. После успешных преclinical испытаний препарат показал высокую эффективность и безопасность в исследованиях у людей. В I фазе клинических испытаний в 4 перекрестных исследования эффективности и токсичности препарата Зарсио® по сравнению с оригинальным филграстимом (Нейпоген®) было включено 146 здоровых добровольцев (81 мужчина и 65 женщин) [15]. Полученные результаты показали, что и кривые увеличения содержания нейтрофилов крови, и концентрации CD34⁺-клеток после подкожных и внутривенных однократных и многократных введений биоаналога и референтного продукта были сопоставимы. Не было также отмечено значимых различий в выраженности, тяжести и спектре побочных действий между препаратами Зарсио® и Нейпоген®. Последующее применение препарата в контролируемом клиническом исследовании [15] у 170 пациенток, страдающих раком молочной железы, также показало высокую эффективность. ХТ включала 4 цикла доксорубицина 60 мг/м² и доцетаксела 75 мг/м² каждые 3 нед. Препарат вводился со 2-го дня после окончания ХТ подкож-

но ежедневно до 14-го дня или до достижения содержания нейтрофилов крови 10×10^9 /л. Средний период назначения Зарсио® составил 31 день (диапазон – 6–48 дней). Ежедневная доза была 300 µg (30 MIU) или 480 µg (48 MIU) в зависимости от того, была ли масса больного менее 60 кг или она составляла 60 кг или более. Средняя доза препарата составила, таким образом, $6,1 \pm 0,9$ мкг/кг массы тела в день, с колебаниями в диапазоне 3,7–8,4 мкг/кг. Учитывая колебания доз, был проведен дополнительный анализ эффективности препарата Зарсио® в зависимости от массы тела пациента. Общая частота нейтропении III или IV степени ($ANC < 1,0 \times 10^9$ /л) при стратификации по массе тела и реально полученной дозе не менялась ($p = 0,66$). Всего в исследовании было зафиксировано 10 (6 %) случаев развития ФН (95 % доверительный интервал – от 2,9 до 10,6) – все в течение первого цикла ХТ [15]. Во время последующих циклов случаев ФН не наблюдалось. Госпитализация по причине ФН потребовалась 6 (3,5 %) больным, длительность ее составила $12 \pm 8,1$ дня. Ни одна из этих пациенток не потребовала перевода в отделение интенсивной терапии. Антибиотики внутривенно получали лишь 9 (5,3 %) из лихорадивших пациентов, и только 1 (0,6 %) больному потребовалось переливание крови в связи с анемией. Средняя продолжительность тяжелой нейтропении у больных, получавших Зарсио®, составила 1,8 дня в цикле 1 по сравнению с 7 днями в контроле без поддержки факторами роста [15]. Продолжительность тяжелой нейтропении в данном исследовании была сопоставима с данными, полученными в исследованиях с препаратом Нейпоген® [16, 17]. В то же время частота тяжелой нейтропении на протяжении нескольких циклов ХТ с Зарсио® была несколько ниже по сравнению с опубликованными данными для референтного продукта (47 % в цикле 1 для Зарсио® по сравнению с 79 % и 83 % для препарата Нейпоген®). Это можно объяснить различиями в исходных факторах риска нейтропении включенных пациентов. Так, в исследовании с Зарсио® были включены женщины, не получавшие ранее ХТ и не имевшие исходного цитостатического повреждения костного мозга, в отличие от исследования сравнения, где около 20 % пациентов ранее уже получали ХТ [17].

Ожидаемые побочные действия в исследовании у здоровых добровольцев (костно-мышечная боль, лейкоцитоз, тромбоцитопения и головные боли) встретились с равной частотой [15] при назначении препаратов Зарсио® или Нейпоген®. Все эти осложнения в основном были легкими (89 %) или умеренными (11 %) по степени тяжести. Серьезных нежелательных явлений отмечено не было, равно как и смертей в ходе всех исследований. Кроме того, анализ ожидаемых побочных действий, связанных с применением Г-КСФ, не показал различий в частоте их возникновения в зависимости от реальной полученной дозы при высокой или низкой массе тела пациента. Результаты лабора-

торных исследований, мониторингирование жизненно важных функций и физическое обследование подтвердили отсутствие заметных изменений в состоянии добровольцев или пациентов. В период проведения клинических исследований с применением препарата Зарсио® для выявления образования антител к препарату методом радиоиммунопреципитации были протестированы в общей сложности 1060 проб сыворотки в период начального скрининга и 29 тестовых проб для подтверждающего анализа [15]. Среди них 3 пробы дали положительный результат на антитела. Эти 3 образца принадлежали здоровым добровольцам в исследовании EP06-102 и были взяты до лечения. Увеличения уровня антител к Г-КСФ в процессе назначения Зарсио® не было отмечено. Не было обнаружено образования нейтрализующих антител в этих образцах сыворотки с помощью NAB-анализа. В заключение следует сказать, что ни у одного из участвующих в исследовании не было отмечено образования связывающих Rhg-CSF антител. Данные этих исследований позволили Европейскому медицинскому агентству разрешить применение биоаналога Г-КСФ Зарсио® для лечения пациентов в странах Евросоюза по всем показаниям, зарегистрированным для референтного препарата Нейпоген®.

С 2009 г. препарат успешно используется у онкологических и гематологических больных, что позволило в рамках расширенного фармаконадзора провести ретроспективный анализ эффективности профилактики нейтропении после перехода от референтного филграстима (Г-КСФ) Нейпоген® на биоаналог Г-КСФ (Зарсио®/Филграстим Нехал®) в широкой онкологической практике [18]. В общей сложности были оценены результаты лечения 1153 пациентов, из которых 83,5 % имели солидные опухоли различной локализации, наиболее частая – рак молочной железы. Половина больных (47,1 %) имели риск ФН более 20 %, а 47,4 % пациентов имели риск 10–20 % при наличии дополнительных негативных прогностических факторов. Оставшиеся больные получали Зарсио® «по требованию» в связи с развившейся глубокой нейтропенией. Эффективность оценивалась по данным 3 циклов ХТ. Средняя продолжительность применения Зарсио® при первичной профилактике составила 4,67 дня и при вторичной профилактике ФН – 3,52 дня. Частота ФН при первичной профилактике составила 3,1 %, а при вторичной профилактике или при назначении «по требованию», когда несмотря на отсутствие предпосылок развивалась глубокая нейтропения, случаев инфекции не отмечено.

Сравнение результатов применения Зарсио® с оригинальным филграстином показало, что снижение дозы цитостатиков потребовалось 6,5 % больных против 8 % в группе референтного препарата. Отмена ХТ вследствие глубокой неконтролируемой нейтропении потребовалась 2,5 % больных в группе Зарсио® и 8 % больных в группе оригинального филграстима. При ана-

лизе клинических результатов применения Зарсио® более 90 % специалистов оценили его эффективность как «хорошую» и «очень хорошую», притом что 97 % пациентов, принимавших препарат дома самостоятельно, отмечали удобство использования данной лекарственной формы филграстима благодаря наличию предварительно заполненных шприцев и устройства защиты иглы при проведении инъекций.

В соответствии с европейским законодательством проведение исследований по всем клиническим показаниям для биоаналогов не является обязательным. При подтверждении идентичности молекулы и равной клинической эффективности и переносимости при лечении по одному из выбранных показаний право применения по остальным показаниям препарат получает автоматически. В то же время в некоторых случаях эта практика вызывает беспокойство специалистов. В частности, применение филграстима для стимуляции стволовых клеток периферической крови у здоровых доноров. Председатель Европейской группы по трансплантации костного мозга (ЕВМТ) Дитгер Нидервайзер в 2010 г. высказался о целесообразности дополнительного исследования биоаналогов Г-КСФ по этому показанию. Несмотря на то что это мнение не привело к изменению законодательства, некоторые компании сочли необходимым дополнительно проверить свою продукцию по этому показанию. Так, сопоставимость результатов мобилизации донорских стволовых кроветворных клеток периферической крови при использовании Зарсио® и референтного препарата была оценена в группе из 40 здоровых доноров [19]. Характеристики доноров и реципиентов (возраст, пол, масса тела) в обеих группах были сопоставимыми. Оба препарата назначались при равном исходном содержании лейкоцитов донора (6,13 против $6,24 \times 10^9$ /л). К 5-му дню назначения эта цифра составила 46,9 против $45,3 \times 10^9$ /л соответственно для Зарсио® и референтного филграстима. Среднее содержание CD34⁺-клеток на 5-й день было 92/мкл (Зарсио®) и 88/мкл в группе сравнения ($p = 0,713$). Среднее число полученных при сепарации CD34⁺-клеток на килограмм массы тела составило $9,7 \times 10^6$ и $8,0 \times 10^6$ в группах Зарсио® и оригинального препарата соответственно ($p = 0,437$). Частота возникновения и интенсивность костной боли была равной в обеих группах. Большинство реципиентов стволовых клеток в обеих группах имели острый лейкоз, множественную миелому, лимфомы или синдром врожденного иммунодефицита. Около половины из них получили немиелоаблативный режим кондиционирования. Медиана времени до восстановления нейтрофилов (> 500 /мкл) (16,5 (диапазон – 11–44) против 15,0 (диапазон – 9–23) дней; $p = 0,078$) и тромбоцитов (> 20000 /мкл) (12,5 (диапазон – 8–28) против 12,5 (диапазон – 3–38) дня; $p = 0,990$) была одинаковой для групп Зарсио® и референтного препарата. Острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) имела место у 27 %

больных в группе Зарсио® и у 38 % больных в группе оригинального филграстима, в то время как хроническая РТПХ была зафиксирована в 15 % и 19 % случаев соответственно [19].

Основным движущим посылом при разработке и применении биоаналогов является снижение стоимости лечения. За 5 лет применения биоаналогов филграстима в странах ЕЭС накопился значительный опыт, показавший, что переход с оригинальных препаратов на биоаналоги позволяет существенно сократить бюджет при сохранении высокого стандарта оказания медицинской помощи. В одном из недавних исследований в 5 странах Европы: Франции, Германии, Италии, Испании и Великобритании был проведен анализ стоимости профилактики нейтропении тремя препаратами Г-КСФ (филграстим). В анализ были включены оригинальный препарат Нейпоген®, препарат биоаналог филграстима Зарсио® и филграстим пролонгированного действия Неуластим®. Авторы не включили в анализ стоимости расходы, связанные с введением препаратов, или любые другие расходы, связанные с лечением ФН, так как была взята за основу гипотеза о равной эффективности и безопасности этих препаратов [15]. В работе

сравнивалась фиксированная стоимость одного введения препарата Неуластим® (6 мг) с суммарной стоимостью лечения препаратами Нейпоген® и Зарсио® (300 мг в день) при назначении от 1 до 14 дней, чтобы определить, какой продукт обеспечивает наибольшую экономию.

Средняя стоимость каждого из препаратов определялась по цене приобретения или страхового возврата стоимости в каждой из 5 стран в соответствии с относительной численностью населения. Расчетная цена для одного введения препарата Нейпоген® составила 128,16 евро, для препарата Неуластим® – 1414,96 евро и для препарата Зарсио® – 95,46 евро (ниже на четверть). Исследование показало, что совокупная стоимость лечения препаратом Нейпоген® составила 1794,30 евро (для полного 14-дневного курса). Этот показатель для Зарсио® составил 1336,46, обеспечив экономию от 32,70 евро (в течение 1 дня) до 457,84 евро (для 14-дневного режима). Этот показатель также ниже, чем стоимость лечения препаратом Неуластим® (1414,96 евро). Выводом авторов явилось то, что Зарсио® обеспечивает лучшее соотношение цена/качество для профилактики и лечения ФН [20].

ЛИТЕРАТУРА

1. http://www.usatoday.com/news/health/2008-12-09-cancer_N.htm.
2. Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S. et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328–40.
3. Chang J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice: Evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2000;36(suppl 1):S11–S14.
4. Lyman G.H., Dale D.C., Crawford J. Incidence and Predictors of Low Dose-Intensity in Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy: A Nationwide Study of Community Practices. *J Clin Oncol* 2003;21:4524–31.
5. Morrison V.A., Picozzi V., Scott S. et al. The impact of age on delivered dose intensity and hospitalization for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial chop chemotherapy: a risk factor analysis. *Clin Lymphoma* 2001;2:47–56.
6. Lyman G. Commentary Undertreatment of Cancer Patients With Chemotherapy Is a Global Concern. *J Oncol Pract* 2008;4(3):114–5.
7. Sculier J.P., Weerts D., Klastersky J. Causes of death in febrile granulocytopenic cancer patients receiving empiric antibiotic therapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984;20:55–60.
8. Kuderer N.M., Cosler L., Crawford J. et al. Cost and mortality associated with febrile neutropenia in adult cancer patients (abstr. 998). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:250a.
9. Lo N., Cullen M. Antibiotic prophylaxis in chemotherapy-induced neutropenia: time to reconsider. *Hematol Oncol* 2006;24(3):120–5.
10. McColl S.R., Paquin R., Ménard C, Beaulieu A.D. Human neutrophils produce high levels of the interleukin 1 receptor antagonist in response to granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med* 1992;176(2):593–8.
11. Crawford J., Ozer H., Stoller R. et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325(3):164–70.
12. Trillet-Lenoir V., Green J., Manegold C. et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993;29A(3):319–24.
13. Crommelin D.J., Bermejo T., Bissig M. et al. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular weight pharm. *Eur J Hosp Pharm Sci* 2005;1:11–7.
14. Aapro M., Ludwig H., Gascón P. Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with biosimilar filgrastim: description of patients, treatment patterns and outcomes in the monitor-G-CSF study. *Support Care Cancer* 2014;22(Suppl 1):S221.
15. Gascon P., Fuhr U., Sörgel F. et al. Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment. *Ann Oncol* 2010;21:1419–29.
16. Green M.D., Koelbl H., Baselga J. et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003;14:29–35.
17. Holmes F.A., O'Shaughnessy J.A., Vukelja S. et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:727–31.
18. Tesch H., Abenhardt W., Dietz L. et al. Non-interventional study HEXAFIL: G-CSF use in accordance to guidelines? 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH 2012) Congress, December 8–11, Atlanta, GA, USA.
19. Lefrère F., Ribeil J.A., Turner M. et al. Biosimilar compared with originator filgrastim for related-donor allogeneic stem cell mobilisation: a prospective-historical control study. Presented at the 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), New Orleans, LA, USA, December 7–10, 2013.
20. Aapro M., Cornes P., Abraham I. Comparative cost-efficiency across the European G5 countries of various regimens of filgrastim, biosimilar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract* 2012;18:171.