

Протокол совещания профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Ревматология» №17 от 22 октября 2016 г.

Для ссылки: Протокол совещания профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Ревматология» №17 от 22 октября 2016 г. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):715-717.

MEETING OF THE RELEVANT COMMISSION OF THE EXPERT COUNCIL OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION IN THE SPECIALTY «RHEUMATOLOGY» MINUTES NO. 17 DATED OCTOBER 22, 2016

For reference: Meeting of the Relevant Commission of the Expert Council of the Ministry of Health of the Russian Federation in the specialty «Rheumatology» October 22, 2016. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(6):715-717 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-715-717>

Председатель: академик РАН *Е.Л. Насонов*
Секретарь: д.м.н. *В.Н. Амирджанова*

На заседании присутствовало
47 членов Экспертного совета, 9 президентов
и председателей международных общественных
ревматологических обществ и ассоциаций.

Повестка

1. Вопросы международного сотрудничества
в области ревматологии в рамках Евразийской лиги
ревматологов:

- обсуждение и принятие проекта договора о создании Евразийской лиги ревматологов;
 - включение главных ревматологов стран ближнего зарубежья и президентов обществ и ассоциаций Евразийской лиги ревматологов в члены редакционной коллегии журнала «Научно-практическая ревматология».
2. Критический анализ современных требований к исследованию биоаналогов моноклональных антител. Особенности клинической разработки для ревматологических больных. — *Академик РАН Е.Л. Насонов*
3. Проблемы редактирования и индексирования ревматологических журналов. — *А.Гаспарян*

1

На заседании профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Ревматология» были обсуждены предложения главных ревматологов Российской Федерации, Беларуси, Казахстана, Киргизии, Молдовы, Таджикистана, Туркменистана, Узбекистана по основным вопросам международного сотрудничества в рамках создания Евразийской лиги ревматологов.

В обсуждении приняли участие: Е.Л. Насонов (Москва), Д.Е. Каратеев (Москва), Т.А. Филимонов (Москва), А.Ю. Гаспарян (Великобритания), Л.Г. Гроппа (Молдова), О.В. Лобаченко (Кыргызстан), М.З. Пизамухамедова (Узбекистан), Ё.У. Саидов (Таджикистан), Н.А. Мартусевич (Беларусь), Ч. Баймухамедов (Казахстан), М.З. Каневская (Москва).

Рассмотрены положения договора о Евразийской лиге ревматологов, в котором отмечено, что стороны, руководствуясь принципом суверенного равенства, необходимо безусловного соблюдения принципа верховенства конституционных прав и свобод человека и гражданина, желая укрепить солидарность и углубить сотрудничество между своими народами, подтверждая свою приверженность целям и принципам ревматологических профессиональных общественных сообществ, а также другим общепризнанным принципам и нормам международного права, договорились о нижеследующем:

- Стороны учреждают Евразийскую лигу ревматологов, в рамках которой обеспечивается свобода проведения скоординированной, согласованной и единой политики в ревматологической науке. Лига является международной организацией, обладающей международной правосубъектностью.
- Лига осуществляет свою деятельность на основе уважения общепризнанных принципов международного права, включая принципы суверенного равенства сторон; сохранения и укрепления здоровья человека, развития здравоохранения и медицинской науки, подготовки высококвалифицированных научных и медицинских кадров.

Основными целями Лиги являются:

- содействие совершенствованию ревматологической науки и практики;
- содействие повышению качества специализированной помощи населению;
- определение приоритетных направлений научных исследований в ревматологии;
- участие в совершенствовании профессиональных знаний сторон-членов, содействие защите прав и законных интересов сторон-членов;
- установление и развитие международных научно-практических связей;
- пропаганда и преумножение лучших традиций ревматологической науки и практики;
- консолидация медицинского сообщества в решении проблем модернизации здравоохранения, правовой и профессиональной поддержки интересов специалистов, занятых в области здравоохранения;
- содействие медицинскому сообществу в разработке и внедрении в здравоохранение оптимальных организационно-методологических форм, методов и новых технологий, призванных улучшить качество жизни;
- организация и проведение конференций, съездов, симпозиумов, семинаров, выставок, презентаций и других мероприятий, знакомящих с новыми разработками в области ревматологии.

Обсужден вопрос о руководящем органе Лиги. Предложено руководящим органом Лиги считать Высший совет, в состав которого будут входить главы сторон — членов Лиги. Председательство в Высшем совете будет осуществляться на ротационной основе в порядке голосования по предложенной кандидатуре в течение двух лет. Выказано предположение, что двухлетний срок работы председателя Высшего совета будет недостаточным, должна быть предусмотрена возможность его продления. Предложено ввести должность вице-

председателя. Заседания Высшего совета проводить не реже двух раз в год. Для решения неотложных вопросов деятельности Лиги по инициативе любой из сторон-членов или председателя Высшего совета могут созываться внеочередные заседания Высшего совета.

В заседаниях Высшего совета по приглашению председателя Высшего совета могут участвовать и иные приглашенные лица.

Список участников и формат заседаний Высшего совета определяются председателем Высшего совета по согласованию с членами Высшего совета.

Организационное, информационное и материально-техническое обеспечение подготовки и проведения заседаний Высшего совета осуществляется президиумом при содействии принимающей стороны-члена. Финансовое обеспечение проведения заседаний Высшего совета осуществляется за счет средств бюджета Лиги.

Отмечено, что Лига открыта для вступления любой профессиональной общественной организации, разделяющей ее цели и принципы, на условиях, согласованных сторонами-членами. Рекомендовано расширить состав сторон – кандидатов на вступление в Лигу с привлечением общественных профессиональных ревматологических организаций Греции, Турции, Болгарии и других стран Средиземноморья.

Для получения статуса стороны – кандидата на вступление в Лигу заинтересованная общественная профессиональная организация направляет соответствующее обращение на имя председателя Высшего совета. Решение о предоставлении государству статуса стороны – кандидата на вступление в Лигу принимается Высшим советом консенсусом.

Поступило предложение о принятии в Лигу также пациентских организаций.

Предложено рабочим языком Лиги считать русский язык. Международные договоры в рамках Лиги и решения, имеющие обязательный характер для сторон-членов, принимаются на русском языке с последующим переводом на государственные языки сторон-членов, если это предусмотрено их законодательством. В случае возникновения разногласий в толковании международных договоров и решений будет использован текст на русском языке.

Предложено ввести в члены редакционного совета журнала «Научно-практическая ревматология»: Л.Г. Гроппу (Молдова), Е.Ю. Картвелишвили (Грузия), О.В. Лобаченко (Кыргызстан), А.А. Ароян (Армения), Н.И.о. Гусейнова (Азербайджан), М.З. Пизамухамедову (Узбекистан), Ё.У. Саидова (Таджикистан), Н.А. Мартусевич (Беларусь), Г.А. Тоғизбаева (Казахстан), Ч. Баймухамедова (Казахстан), Б.Г. Исаеву (Казахстан).

2

С критическим анализом современных требований к исследованию биоаналогов моноклональных антител в ревматологии выступил академик РАН Е.Л. Насонов.

В своем выступлении он отметил, что одно из важных достижений фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) и других иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) человека конца XX в. связано с разработкой принципиально новой группы лекарственных средств, которые получили название генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Прогресс в изучении иммунопатологии ревматических болезней позволил идентифицировать наиболее важные «мишени» для терапии ГИБП – «провоспалительные» цитокины и некоторые мембранные молекулы иммунокомпетентных клеток (так называемые иммунные контрольные точки – *immune check points*), играющие фундаментальную роль в иммунопатогенезе ИВЗ. Благодаря достижениям молекулярной биологии и биотехнологии была решена проблема широкомасштабного производства моноклональных антител и рекомбинантных белков, безопасных при введении в организм человека.

Е.Л. Насонов подчеркнул, что внедрение инновационных ГИБП в клиническую практику не только позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами ИВЗ, но и привело к кардинальному удорожанию лечения. Например, уровень продаж оригинальных ГИБП (по всем показаниям, включая ревматологические) в 2016 г. превысил 200 млрд долл. США. Поскольку, по данным эпидемиологических исследований, существует прямая связь между применением ГИБП при РА и показателем валового национального продукта на душу населения, очевидно, что снижение стоимости лечения эффективными, но дорогостоящими ГИБП, а следовательно, увеличение доступности инновационной терапии для пациентов, живущих в странах с ограниченными экономическими ресурсами, является одной из приоритетных задач здравоохранения всех стран мира.

Биоаналог инфликсимаба – СТ-Р13

СТ-Р13 – первый биоаналог инфликсимаба (ИНФ), который разрешен к применению регуляторными органами во многих странах мира. Как и «референтный» ИНФ (Ремикейд), он представляет собой химерные (мышь–человек) IgG1 моноклональные антитела против фактора некроза опухоли α (ФНО α), полученные с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием той же самой гибридной линии клеток. Оба препарата имеют сходные физико-химические характеристики, биологическую активность, аминокислотную последовательность, вторичную и третичную структуру белка, связывающую аффинность с ФНО α и другими лигандами (Fc γ -рецептор, С1q), а также идентичную фармакологическую форму, состав, дозировку и инструкцию для применения. Имеются лишь небольшие различия в выраженности гликозилирования (фукозилирования) молекулы иммуноглобулина, но общее распределение гликана не различается.

Успешная регистрация СТ-Р13 основана на двух клинических испытаниях, в которых СТ-Р13 сравнивался с ИНФ (Remicade, Janssen Biotech, Inc.), в рамках фазы I (PLANETAS) у 250 пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) и фазы III (PLANETRA), в которую были включены 606 пациентов с активным РА, у которых имел место недостаточный эффект монотерапии метотрексатом (МТ).

СТ-Р13 производится фармакологической компанией Celltrion Inc. (Южная Корея) и продается под торговыми названиями Remsima (Celltrion Inc.) и Inflectra (Hospira Inc., США). В России (а также в странах СНГ и некоторых странах Восточной Европы) СТ-Р13 зарегистрирован под торговым названием Фламмегис (Flammegis; Egis Pharmaceuticals, Венгрия). К маю 2015 г. СТ-Р13 получил регистрацию более чем в 70 странах мира, а число получивших лечение СТ-Р13 превысило 240 тыс. пациенто-лет. Европейское медицинское общество (ЕМА) одобрило применение СТ-Р13 при РА и АС, а также разрешило экстраполировать показания для применения этого препарата при псориазе, псориатическом артрите, болезни Крона у детей и взрослых и ювенильном язвенном колите. Однако регуляторные органы других стран (например, Канады) ограничили применение СТ-Р13 только «ревматологическими» показаниями.

В заключение академик РАН Е.Л. Насонов отметил, что кардинальное улучшение прогноза при РА и других ИВЗ зависит не только от внедрения ГИБП, но и, в первую очередь, от рациональной адаптации стратегии ведения пациентов с РА, сформулированной в рамках концепции «Лечение до достижения цели; Treat To Target – T2T». Применение ГИБП (как класса препаратов) при РА следует рассматривать в случае невозможности достигнуть ремиссии (через 6 мес) или отсутствии «удовлетворительного» эффекта (через 3 мес) на фоне лечения МТ (включая его подкожную форму) в максимально переносимых дозах (с глюкокортикоидами

или без них) или комбинированной терапии МТ, сульфасалазином и гидроксихлорохином. При этом допускается назначение ГИБП пациентам не только с высокой, но и с умеренной активностью болезни. В то же время NICE (UK's National Institute for Health and Care Excellence) рекомендует более «жесткие» показания для назначения ГИБП при РА, а именно – сохранение высокой активности заболевания (значение индекса DAS28 >5,1), несмотря на комбинированную терапию МТ, сульфасалазином и гидроксихлорохином в течение 6 мес.

Несмотря на появление более дешевых, чем оригинальные ГИБП, биоаналогов, по-прежнему незыблемой является позиция, что слишком раннее назначение ГИБП неоправданно, поскольку может привести к «перелечиванию» многих пациентов, тем самым способствуя увеличению риска нежелательных реакций и затрат на лечение, даже невзирая на более низкую стоимость биоаналогов по сравнению с оригинальными ГИБП.

Особое значение имеет рациональный выбор «первого» ГИБП. На групповом уровне у пациентов, резистентных к МТ (и/или другим стандартным базисным противовоспалительным препаратам), все ГИБП обладают сходной эффективностью и токсичностью, независимо от механизма действия, структуры (моноклональные антитела или recombinantные белковые молекулы), лекарственной формы (внутривенная, подкожная) и тактики применения. К сожалению, в настоящее время отсутствуют «чувствительные» и «специфичные» биомаркеры, которые позволили бы «подбирать» ГИБП на основании преобладающих механизмов иммунопатогенеза РА в рамках персонализированного подхода к терапии этого заболевания. Поэтому выбор ГИБП носит эмпирический характер и оставляется на усмотрение врача-ревматолога, но рекомендуется назначать наиболее «дешевый» ГИБП. Тем не менее «дешевизна» препарата не должна быть детерминирующим фактором, определяющим тактику лечения РА и других ИВЗ. Очевидно, что ревматологическое сообщество не может допустить возврата в начало XXI в., когда ИНФ был фактически единственным ГИБП для лечения РА и других ИВЗ, по крайней мере в России. В эру биоаналогов ГИБП становится еще более актуальным положение о том, что для увеличения эффективности терапии лечение всеми ГИБП (и в первую очередь ИНФ) следует проводить в комбинации с МТ. В то же время при наличии противопоказаний (или плохой переносимости) МТ возможно проведение монотерапии ГИБП, среди которых «препаратом выбора» является тоцилизумаб, а не ингибиторы ФНОα. Выбор пути введения ГИБП (внутривенно или подкожно) зависит от клинических и психологических характеристик пациентов, а также их предпочтения, опыта врача и особенностей структуры ревматологической службы в регионе (доступность консультации ревматолога, развитие медсестринской помощи и центров ГИБП).

**Профильная комиссия Экспертного совета
Минздрава России по специальности
«Ревматология» постановляет:**

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

1. Внести изменения в Договор о создании Евразийской лиги ревматологов согласно предложениям членов Экспертного совета.
2. Провести заседание Высшего совета Евразийской лиги ревматологов в январе-феврале 2017 г.
3. Разработать устав Евразийской лиги ревматологов.
4. Включить в состав редакционного совета журнала «Научно-практическая ревматология»: Л.Г. Гроппу (Молдова), Е.Ю. Картвелишвили (Грузия), О.В. Лобаченко (Кыргызстан), А.А. Ароян (Армения), Н.И.о. Гусейнова (Азербайджан), М.З. Гизамухамедову (Узбекистан), Ё.У. Саидова (Таджикистан), Н.А. Мартусевич (Беларусь), Г.А. Тогиэбаева (Казахстан), Ч. Баймухамедова (Казахстан), Б.Г. Исаеву (Казахстан).

Минздраву России:

1. Принять рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», касающиеся места биоаналогов в ревматологии:

- 1.1. Биоаналоги (биосимиляры) – генно-инженерные биологические (биофармацевтические) препараты, производство которых соответствует стандартам, разработанным органами здравоохранения Российской Федерации. Продемонстрировано сходство биоаналога с оригинальным (референтным) препаратом в отношении качества, биологической активности, безопасности и эффективности в процессе двойных слепых контролируемых исследований, основанных на прямом (head-to-head) сравнении биоаналога с оригинальным препаратом.
- 1.2. Эффективность и безопасность лечения, а не только экономическая целесообразность, должны быть определяющими принципами при назначении любого ГИБП.
- 1.3. Выбор оригинального препарата или его биоаналога для лечения конкретного пациента должен зависеть исключительно от мнения высококвалифицированного врача-ревматолога (или руководителя учреждения?).
- 1.4. Все оригинальные препараты и их биоаналоги следует выписывать с использованием торгового наименования (brand name), а не международного непатентованного названия (International Non-proprietary Name – INN). Это позволит избежать автоматической (или случайной) замены оригинального («референтного») препарата на биоаналог на уровне аптечной сети, а также отслеживать эффективность и безопасность того или иного лекарственного препарата в рамках фармаконадзора.
- 1.5. Биоаналоги ГИБП не являются «дженериками» оригинальных ГИБП, они не могут автоматически заменяться один на другой. Замена препаратов может осуществляться только на основе консенсуса лечащего врача и пациента.
- 1.6. Проблема безопасности лечения в равной степени актуальна как для оригинального («референтного») препарата, так и для его биоаналога, поэтому необходимо развитие специальной системы фармаконадзора в рамках национального регистра.
- 1.7. При наличии у оригинального (референтного) препарата нескольких показаний для применения их экстраполяция для биоаналогов должна основываться на рекомендациях национальных регуляторов.
- 1.8. В случае необходимости каждое показание, зарегистрированное для оригинального («референтного») препарата, следует подтверждать в специально спланированных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях, основанных на прямом сравнении биоаналога и оригинального («референтного») препарата. Эффективность и безопасность биоаналогов при разных заболеваниях могут различаться.
- 1.9. Для оптимального использования биоаналогов необходимо постоянное сотрудничество врачей-ревматологов, фармакологов и регуляторных органов, направленное на защиту прав пациента с целью обеспечения безопасного, эффективного и качественного лечения.

*Председатель Экспертного совета Минздрава России
по специальности «Ревматология»
академик РАН Е.Л. Насонов
Секретарь Экспертного совета Минздрава России
по специальности «Ревматология»
д.м.н. В.Н. Амирджанова*