

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-201-3-83-92

УДК 616.72-002.77-003.725

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ РАСШИРЕННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОСИМИЛЯРА РИТУКСИМАБА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

С.К. ЖАУГАШЕВА<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2841-0434>,

А.Е. ГУЛЯЕВ<sup>2,3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3880-8526>,

Л.И. ПИВЕНЬ<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3553-4251>,

Т.В. КИМ<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3950-8242>,

К.У. КАРАБАЕВА<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7305-5844>,

Б.Г. ИСАЕВА<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-463-3985>

<sup>1</sup>НАО «Медицинский Университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан,

<sup>2</sup>Центр наук о жизни NLA, Назарбаев Университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан,

<sup>3</sup>Медицинский институт Сургутского государственного университета, г. Сургут, Российская Федерация,

<sup>4</sup>АО «Национальный медицинский университет», г. Алматы, Республика Казахстан



Жаугашева С.К.

Широкое использование биосимиляра Ритуксимаба, ТОО «Карагандинский Фармацевтический Комплекс» (ТОО «КФК»), позволит снизить бюджетные затраты по сравнению с вариантом использования оригинальных препаратов, что равнозначно подключению к биологической терапии дополнительных пациентов, нуждающихся в биологической терапии.

**Цель исследования.** Оценка целесообразности использования препарата Ритуксимаб, производства ТОО «КФК» (Ритуксимаб, ТОО «КФК»), при лечении ревматоидного артрита (РА).

**Материал и методы.** Использованы методы «минимизация затрат», «затраты-эффективность», оценено влияние на бюджет.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что биосимиляр Ритуксимаб, ТОО «КФК», имеет преимущество по сравнению с оригинальными препаратами Мабтера® и Симпони® в терапии ревматоидного артрита (РА) по фармакоэкономическим параметрам. При замещении биосимиляром 30% доли рынка оригинального ритуксимаба экономия бюджета может составить 1,5 млрд тенге в первый год. Это дает дополнительный доступ к терапии ритуксимабом для 751 пациента. При замещении рынка на 75% экономия бюджета может составить около 3,8 млрд тенге, что обеспечивает доступ к лечению для 1878 пациентов.

Замещение рынка, занимаемого препаратом Симпони®, на 30%, дало бы экономию бюджета 121,4 млн тенге в год и обеспечило бы ещё новых 60 пациентов биологической терапией. При занятии 75% рынка экономия составляла бы 303,6 млн ежегодно, что эквивалентно увеличению доступности к биологической терапии ещё для 150 пациентов с ревматоидным артритом (РА).

**Вывод.** Использование препарата Ритуксимаб, ТОО «КФК», для импортозамещения препарата Мабтера® и/или препарата Симпони® у пациентов с РА в условиях казахстанской системы здравоохранения является экономически целесообразным.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, биологическая терапия, ритуксимаб, голimumаб, биосимиляр, фармакоэкономика.

**Для цитирования:** Жаугашева С.К., Гуляев А.Е., Пивень Л.И., Ким Т.В., Карабаева К.У., Исаева Б.Г. Фармакоэкономическое обоснование целесообразности расширенного использования биосимиляра Ритуксимаба при лечении пациентов с ревматоидным артритом // Медицина (Алматы). – 2019. - №3(201). – С. 83-92

### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

#### РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТИ БАР ПАЦИЕНТТЕРДІ ЕМДЕУ КЕЗІНДЕ РИТУКСИМАБ БИОСИМИЛЯРЫН КЕҢЕЙТІЛГЕН ПАЙДАЛАНУДЫҢ ОРЫНДЫЛЫҒЫН ФАРМАКОЭКОНОМИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕУ

С.К. ЖАУГАШЕВА<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2841-0434>,

А.Е. ГУЛЯЕВ<sup>2,3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3880-8526>,

Л.И. ПИВЕНЬ<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3553-4251>,

Т.В. КИМ<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3950-8242>,

К.У. КАРАБАЕВА<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7305-5844>,

Б.Г. ИСАЕВА<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-463-3985>

<sup>1</sup>КАҚ «Қарағанды Медициналық Университеті», Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы,

<sup>2</sup>Әмір туралы NLA ғылыми орталығы, Назарбаев Университеті,

Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы,

<sup>3</sup>Сургут мемлекеттік медициналық институты, Сургут қ., Ресей Федерациясы,

<sup>4</sup>Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

**Контакты:** Жаугашева Сабира Кеделевна, д-р мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины НАО «Медицинского Университета Караганды», г. Караганда, ул. Индекс, e-mail: sabira\_zh27@mail.ru

**Contacts:** Sabira K Zhaugasheva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Karaganda Medical University, Karaganda, ul. Gogol, 40, index 100012, e-mail: sabira\_zh27@mail.ru

Поступила 23.03.2019

ЖШС «Қарағанды фармацевтикалық кешені» (ЖШС «ҚФК»), Ритуксимаб биосимилярын кеңінен пайдалану биологиялық терапияны қажет ететін қосымша пациенттерді биологиялық терапияға қосқандай әсер етіп, түпнұсқалық препараттарды пайдалану нұсқасымен салыстырғанда бюджеттік шығындарды азайтуға мүмкіндік береді.

**Зерттеудің мақсаты.** Ревматоидты артритті (РА) емдеу кезінде Ритуксимаб препаратын («ҚФК») ЖШС өндірісі (Ритуксимаб) пайдалану орындылығын бағалау.

**Материал және әдістері.** «Шығындарды азайту», «шығындар-тиімділік» әдістері пайдаланылды, бюджетке әсері бағаланды.

**Нәтижелері және талқылауы.** ЖШС «ҚФК», Ритуксимаб биосимилар фармакоэкономикалық параметрлер бойынша ревматоидты артритті (РА) терапиясында Mabthera® мен Симпони® түпнұсқалық препараттарымен салыстырғанда артықшылығы бар екендігі анықталды. Биосимиларларға бірегей Ритуксимаб нарығы үлесінің 30% -ын ауыстырған кезде бюджетті үнемдеу бірінші жылы 1,5 млрд теңгені құрауы мүмкін. Бұл 751 пациентке арналған ритуксимабпен емдеуге қосымша қол жеткізуге мүмкіндік береді. Нарықты 75%-ға ауыстырған кезде бюджетті үнемдеу шамамен 3,8 млрд теңгені құрауы мүмкін, бұл 1878 пациентті үшін емдеуге қол жеткізуді қамтамасыз етеді. Симпони® препаратымен айналысатын нарықты 30%-ға ауыстыру жылына 121,4 млн теңге бюджетті үнемдеп, тағы 60 пациентті биологиялық терапиямен қамтамасыз етер еді. Нарықтың 75%-ын алған кезде үнемдеу жыл сайын 303,6 млн құрады, бұл РА бар 150 пациентке биологиялық терапияға қолжетімділікті арттыруға баламалы.

**Қорытынды.** ЖШС «ҚФК», Ритуксимаб препаратын, Mabthera® препаратын және/немесе Симпони® препаратын қазақстандық денсаулық сақтау жүйесі жағдайында РА бар емделушілерде импортты алмастыру үшін пайдалану экономикалық орынды болып табылады.

**Негізгі сөздер:** ревматоидты артрит, биологиялық терапия, ритуксимаб, голimumаб, биосимилар, фармакоэкономика.

## SUMMARY

### PHARMACOECONOMICAL JUSTIFICATION OF THE EXPENDENCY OF EXTENDED USE OF BIOSIMILAR RITUXIMAB IN TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

SK ZHAUGASHEVA<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2841-0434>,  
 AE GULYAEV<sup>2,3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3880-8526>,  
 LI PIVEN<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3553-4251>,  
 TV KIM<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3950-8242>,  
 KU KARABAEVA<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7305-5844>,  
 BG ISSAYEVA<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-463-3985>

<sup>1</sup>NC JSC «Karaganda Medical University», Karaganda c., Republic of Kazakhstan,

<sup>2</sup>Center for Life Sciences NLA, Nazarbaev University, Nur-Sultan c., Republic of Kazakhstan,

<sup>3</sup>Medical Institute of Surgut State University, Surgut, Russian Federation,

<sup>4</sup>National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan

Extended using of Rituximab, «KPhK» Ltd biosimilar will reduce budget costs compared with the use of original drugs, which is equivalent to connecting to biological therapy of additional patients who need biological therapy.

**Purpose of study.** Evaluation of the feasibility of using the drug Rituximab, produced by KPhK LLP (Rituximab, KPhK LLP), in the treatment of rheumatoid arthritis (RA).

**Material and methods.** Methods «cost minimization» and «cost-effectiveness» used, estimated impact on the budget evaluated.

**Results and discussion.** It has been established that the biosimilar Rituximab, «KPhK» Ltd has an advantage over the original Mabthera® and Simponi® drugs in the treatment of RA, in pharmacoeconomic parameters. By replacing 30% of the original rituximab market share with biosimilars, the budget savings could be KZT 1.5 billion in the first year. This gives additional access to rituximab therapy for 751 patients. If the market replaced by 75%, the budget savings can be about KZT 3.8 billion, which provides access to treatment for 1878 patients.

Replacing the market occupied by Simponi® by 30% would save a budget of KZT 121.4 million per year and provide 60 more new patients with biological therapy. With 75% market share, the savings would have been KZT 303.6 million annually, which is equivalent to an increase in the availability of biological therapy for another 150 patients with RA.

**Conclusion.** The use of Rituximab, «KPhK» Ltd for the import substitution of Mabthera® and/or Simponi® for patients with RA in the context of the Kazakhstan health care system is economically viable.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, biological therapy, rituximab, golimumab, biosimilar, pharmacoeconomic.

**For reference:** Zhaugasheva SK, Gulyaev AE, Piven LI, Kim TV, Karabaeva KU, Issayeva BG. Pharmacoeconomical justification of the expendency of extended use of biosimilar rituximab in treatment of patients with reumatoid arthritis. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;3 (201):83-92 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-201-3-83-92

**И**звестно, что ревматоидный артрит (РА) - хроническое воспалительное заболевание, поражающее приблизительно 1% глобальной мировой взрослой популяции с диапазоном распространенности по странам от 0,33 до 1,5% [1, 2].

По данным статистического сборника «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году» [3] заболеваемость по рубрике «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» на 2017 год (последний год из опубликованных данных) в абсолютных цифрах составляет 941 629 человек или 5220,4 на 100 000 человек населения. А заболеваемость населения с впервые установленным диагнозом этой группы заболеваний составляет 364 762 человек или 2022,2 на 100 000 человек населения. По данным Г.К. Джаксыбековой и Г.Н. Бермаганбетовой [4], среди болезней костно-мышечной системы удельный вес ревматоидного артрита составляет 6,1%, а за год регистрируется ревматоидный артрит среди впервые выявленных заболеваний костно-мышечной системы примерно 3,4%. В Республике Казахстан за последние 5 лет заболеваемость РА возросла на 23,9%, тогда как общая заболеваемость населения по всем регистрируемым группам за тот же период увеличилась в среднем лишь на 11,3% [4]. Суммируя приведенные данные, заболеваемость ревматоидным артритом в Казахстане можно оценить в 0,32%.

Ревматоидный артрит является серьезным бременем для государственного бюджета, поскольку избыточно потребляет ресурсы здравоохранения, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, таких как Казахстан [5].

За последние 20 лет с введением препаратов, модифицирующих течение ревматоидного артрита, наблюдалось значительное улучшение результатов терапии РА, что существенно и обеспечивает в большинстве случаев достижение основной цели лечения – клинической ремиссии [6].

Как утверждают международные рекомендации на 2018 год, основа терапии РА – болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, как синтетические, так и биологические [7].

Среди препаратов, относимых в группу модифицирующих течение РА по эффективности (результаты привычной клинической практики, обобщенный реальный мировой опыт) позволяют выделить именно биологические препараты в качестве ведущих [8]. Известны результаты мета-анализа Bayesian Network (относительно новый и наиболее доказательный вид исследования) [9], позволяющий определить, какие биологические препараты с большей вероятностью вызывают хороший клинический ответ в течение 1 года у пациентов с РА. Ритуксимаб и тофацитиниб (последний не зарегистрирован в РК) и были препаратами, занявшими первое место, далее по эффективности следует этанерцепт.

В последнем по времени публикации систематическом обзоре 2019 года [10] именно Ритуксимаб был признан наиболее эффективным и наименее дорогим препаратом в лечении РА в 7 из 11 рандомизированных клинических сравнительных исследований.

Ритуксимаб – генно-инженерное химерное моноклональное антитело, состоящее из человеческого и мышино-

го белка. Оно направлено против трансмембранного белка CD20, находящегося на поверхности В-клеток, применение ритуксимаба приводит к резкому сокращению на длительный срок популяции зрелых В-клеток, количество же вырабатывающих антитела плазматических клеток существенно не изменяется [10].

Итак, по ряду существенных признаков препарат Ритуксимаб имеет достаточно важное значение в системе биологической терапии РА. Оригинальный препарат Ритуксимаб был одобрен для лечения ревматоидного артрита как MabThera [Roche] в Европе и Rituxan [Biogen / Genentech] в США.

К сожалению, касательно практически любого из биологических препаратов, включая и Ритуксимаб, действует общее положение «повышение эффекта – увеличение затрат». Растущие потребности пациентов с РА в медицинской помощи, обеспечивающей повышение качества жизни, наталкиваются на фактор крайней дороговизны технологий, обеспечивающих такой эффект, и это является проблемой для устойчивости систем здравоохранения во всем мире [11]. Как вариант выхода из этой ситуации предлагается концепция ВОЗ использования воспроизведенных биологических препаратов, биосимиляров вместо оригинальных препаратов [12]. К настоящему времени начато интенсивное использование биосимиляров ритуксимаба в Европе, США, России, Японии и Корее. Особое положение ритуксимаба для терапии РА в условиях казахстанской системы здравоохранения определяется и тем, что в 2017 г. в Республике Казахстан компанией ТОО «Карагандинский Фармацевтический Комплекс» был зарегистрирован первый отечественный биосимиляр ритуксимаба Мабтера®, препарат Ритуксимаб, ТОО «КФК». Был проведен полный технологический трансфер препарата Ацеллбия® (лицензированный биосимиляр производства Биокад, Россия) на производственную площадку Карагандинского фармацевтического комплекса, и препарат получил торговое название Ритуксимаб, ТОО «КФК».

Теоретически, в соответствии с доктриной ВОЗ, внедрение биоаналогов на национальные рынки должно привести к значительному снижению возмещаемых цен, оплачиваемых государственными средствами, и, таким образом, должно способствовать доступу пациентов к биологической терапии, но практически это ситуация складывается по-разному в различных системах здравоохранения.

Таким образом, появление первого отечественного биологического препарата для лечения РА естественным образом требует проведения фармакоэкономического исследования перед началом широкого применения в привычной клинической практике государственной системы здравоохранения Республики Казахстан.

**Целью данного исследования** является фармакоэкономический анализ целесообразности широкого использования препарата Ритуксимаб, производимый ТОО "Карагандинским фармацевтическим комплексом", при лечении ревматоидного артрита в системе ГОБМП Республики Казахстан.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования – Ритуксимаб, ТОО «КФК», производимый ТОО «Карагандинский Фармацевтический

Комплекс» в качестве биосимиляра ритуксимаба. Оригинальный препарат ритуксимаба – Мабтера<sup>®</sup>, оригинальный препарат голимумаба – Симпони<sup>®</sup>.

В соответствии с Кодексом Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» препарат Ритуксимаб, ТОО «КФК» зарегистрирован как биоаналогичный лекарственный препарат (биоаналог, биоподобный лекарственный препарат, биосимиляр) – это биологический лекарственный препарат, который на основе сравнительных исследований по показателям качества, биологической активности, безопасности и эффективности схож с регистрируемым биологическим оригинальным лекарственным препаратом или референтным лекарственным препаратом [3].

Статус биосимиляра ритуксимаба для препарата Ритуксимаб, ТОО «КФК», по отношению к оригинальному препарату Мабтера<sup>®</sup> и аналогичность по эффективности и безопасности основываются на результатах клинического исследования BIORA, проведенного с биосимиляром ритуксимаба препаратом Ацеллбия<sup>®</sup> (Биокад, Россия). BIORA – международное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности оригинального препарата моноклональных антител к CD20-антигену В-клеток – ритуксимаба (Мабтера<sup>®</sup>) и его биоаналога (Ацеллбия<sup>®</sup>) у пациентов с ревматоидным артритом (РА), рефрактерным к терапии ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) [13]. Результаты свидетельствуют об эквивалентности оригинального препарата Мабтера<sup>®</sup> и его биоаналога Ацеллбия<sup>®</sup>. Переход с оригинального препарата на биоаналог и наоборот не оказывает негативного влияния на исходы лечения. В целом, можно считать, что доказано отсутствие различий в фармакокинетике, фармакодинамике, эффективности, безопасности и иммуногенности препаратов Ацеллбия<sup>®</sup> и Мабтера<sup>®</sup>, вследствие чего препарат Ацеллбия<sup>®</sup> признан биосимиляром ритуксимаба. В соответствии с принципами экстраполяции при полном трансфере технологий этот же вывод закономерно относится к рассматриваемому ниже препарату биосимиляра ритуксимаба – Ритуксимабу, ТОО «КФК».

При рассмотрении затрат в данном анализе учитывали только стоимость лекарственных препаратов Ритуксимаб, ТОО «КФК», Мабтера<sup>®</sup> и Симпони<sup>®</sup> в тенге по Казахстанскому Национальному Форуму (КНФ) на 2018 год (от 08.12.2017 г.).

Заболееваемость оценивали по данным статистического сборника «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году»

[14], рубрика «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани». Исходно общее количество больных РА бралось равным 57 439 человекам, количество пациентов с впервые установленным диагнозом РА брали как 12 402 человека за год.

Фармакоэкономический анализ выполнен в соответствии с методическими рекомендациями [15]. Основной метод фармакоэкономического анализа, использованный в настоящем исследовании, – метод минимизации затрат, дополнительный метод – оценка влияния на бюджет.

Анализ минимизации затрат проводили стандартно, поскольку речь идет о сравнении эффективности использования и дозирования принципиально идентичных по параметрам эффективности и безопасности лекарственного средства – биосимиляра с оригинальным препаратом.

Для дополнения результатов анализа «минимизации стоимости» был оценен инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» (incremental cost-effectiveness / efficacy ratio, ICER), который определяется как отношение разности затрат двух сравниваемых альтернативных технологий к разности их эффективностей [16].

Уровень дисконтирования без учета уровня инфляции брали в 5% в год (0,05).

Был проведен односторонний анализ чувствительности для проверки надежности допущений модели. Следующие параметры модели варьировались на  $\pm 10\%$ : скидка на цену биосимиляра и общее количество пациентов, получавших биологическую терапию.

Модель влияния бюджета была разработана для оценки экономии средств, достижимой при выведении препарата Ацеллбия<sup>®</sup> на казахстанский рынок. Данная модель является аналогом модели влияния на бюджет при выведении на рынок биосимиляра ритуксимаба СТ-Р10 в 28 европейских странах [17]. Основной цикл модели – 1 год для базового сценария. Горизонт моделирования был трехлетним.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

При проведении анализа «минимизация стоимости» затраты складываются собственно только из стоимости лекарственного средства и стоимости курса терапии (1000 мг Ритуксимаба дважды в 1 и 15-й день с повтором через 6 месяцев), т.е. оценивалась стоимость 8 флаконов концентрата препарата для 4 инъекций в год. Затраты представлены в таблице 2.

Как видно, затраты на годичный курс терапии одного пациента с РА отличаются между вариантами использования биосимиляра и оригинального препарата на 30%, что

**Таблица 1 – Цены согласно приказу №434 от 18.07.18 для Единого дистрибьютора СК «Фармация»**

Торговое наименование	Лекарственная форма	Номер регистрационного удостоверения	Предельная цена, тенге
Ритуксимаб	концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл, 50 мл	РК-ЛС-5№023141	252 801,58
Мабтера <sup>®</sup>	концентрат для приготовления раствора для внутривенных инфузий 500 мг/50мл	РК-ЛС-5№007994	380 152,76
Симпони <sup>®</sup>	раствор для инъекций 50 мг/0,5 мл	РК-ЛС-5№019545 РК-БГ-5№020824	245 192,64

составляет около 1 млн тенге в пользу варианта использования биосимиляра. Учитывая эту разницу, при замене Мабтеры® на Ритуксимаб, ТОО «КФК», у двух пациентов, мы обеспечиваем лекарством ещё одного пациента лечением при тех же затратах бюджета.

Дисконтирование в 5% по затратам с использованием одного общего значения коэффициента дисконтирования, постоянного для временного горизонта в 3 года, имеет показатель экономии средств при использовании биосимиляра у одного пациента величиной в 1,7 млн тенге.

Результаты проведенного одностороннего анализа чувствительности свидетельствуют о стабильности и надежности допущений в базовой модели: изменение цены биосимиляра ±10%: не влияли на доминирующее положение биосимиляра в сравнении с оригинальным препаратом. Гипотетическое повышение стоимости биосимиляра более 18% при снижении стоимости оригинального препарата на более чем 10% приводит к нарушению доминирующего положения биосимиляра и создает ситуации примерно равной затратной эффективности биосимиляра и оригинального препарата.

Анализ «минимизации стоимости/затрат» был использован нами и для сравнения фармакоэкономических параметров Ритуксимаба, ТОО «КФК», с оригинальным биологическим препаратом голимумаб (Симпони®), который в настоящее время наиболее широко применяется в финансируемом бюджетом режиме ГОБМП.

В соответствии с утверждением EULAR (Европейское общество ревматологов) о том, что все одобренные биологические препараты могут использоваться без иерархического позиционирования и среди них нет различий в результатах терапии, независимо от их механизма действия [15, 16, 10], мы условно приняли постулат о равноэффективности этих биологическим препаратов в терапии РА (без рассмотрения различий в числе и выраженности нежелательных явлений при применении).

Это позволило нам провести анализ «минимизации стоимости/затрат». Затраты, при использовании сравниваемых препаратов, брали по стоимости собственного лекарственного средства и стоимости курса терапии. Годовая стоимость использования препарата Симпони® бралась по усредненному дозовому режиму – 50 мг/месяц. Затраты представлены в нижеследующей таблице 3.

Как видно, курс биологической терапии на основе биосимиляра ритуксимаба на 919 898,9 тенге дешевле курса терапии с применением оригинального голимумаба.

Кроме того, рассчитывали инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» (incremental cost-effectiveness /efficacy ratio, ICER), для расчета прирост QALY был взят напрямую из статьи Kielhorn et al. [18]. Затраты в виде стоимости курса терапии двух альтернативных вариантов ритуксимаба и оригинального препарата голимумаб, переведенного в доллары США: биосимиляр - 5617\$, оригинальный ритуксимаб – 8024\$, оригинальный голимумаб 7763,4\$. Инкрементный коэффициент экономической эффективности (ICER) был рассчитан как отношение разницы затрат на лечение на разницу изменений в QALY ( $ICER = \Delta Cost / \Delta QALY$ ) и составил 22670\$/QALY – для биосимиляра Ритуксимаба, ТОО «КФК», 32386\$/QALY для оригинального препарата Мабтера®, 29415\$/QALY для оригинального препарата Симпони®.

Чтобы сделать вывод о результатах соотношения эффективности и затрат, мы использовали показатель «утроенный ВВП как порог готовности платить за единицу эффективности QALY» в качестве измерителя максимального количества ICER, которое считается экономически эффективным, согласно докладу ВОЗ [18]. Объём ВВП на душу населения за 2018 год в Казахстане равен 8840 долларам США на человека [19].

Сравнение ICER оригинального препарата Ритуксимаб с утроенным ВВП: 32386\$ и 26520\$, а также оригинального препарата голимумаб 29415\$ и 26520\$ свидетельствует о превышении порога готовности платить, сравнение ICER биосимиляра ритуксимаба с утроенным ВВП: 22670\$ и 26520\$ свидетельствует о приемлемой затратной эффективности использования препарата Ритуксимаб, ТОО «КФК», что и показано на рисунке 1.

Несмотря на то, что по затратам на повышение эффективности Ритуксимаба, ТОО «КФК», не превышает пороговое значение в соответствии с рекомендациями ВОЗ, действующие в Республике Казахстан показатели клинико-затратных групп (КЗГ) и коэффициенты по заболеваемым не позволяют биологическую терапию стандартно использовать в рутинной практике. При объеме затрат на терапию ревматоидного артрита в 97 тыс тенге по КЗГ трудно ожидать покрытия затрат на применение биологической терапии. И эта ситуация сохраняется, несмотря на международные рекомендации по лечению РА, на имеющиеся очевидные доказательства о том, что биологическая терапия дает продолжительные ремиссии уже после 1 курса, что недостижимо с помощью других препаратов,

Таблица 2 – Стоимость применения препаратов Ритуксимаба при ревматоидном артрите (тенге)

Параметры	Биосимиляр Ритуксимаб, ТОО "КФК"	Оригинальный препарат Мабтера®	Инкрементальный показатель
500 мг концентрата для приготовления раствора	252 801,58	380 152,76	- 114 045,83
Курсовая доза	2022412,8	3041222,08	- 1 018 809,3

Таблица 3 – Стоимость годового курса применения сравниваемых препаратов при ревматоидном артрите (тенге)

Параметры	Ритуксимаб, ТОО "КФК"	Голимумаб Симпони®	Инкрементальный показатель
Курсовая доза	2022412,8	2942311,7	- 919 898,9

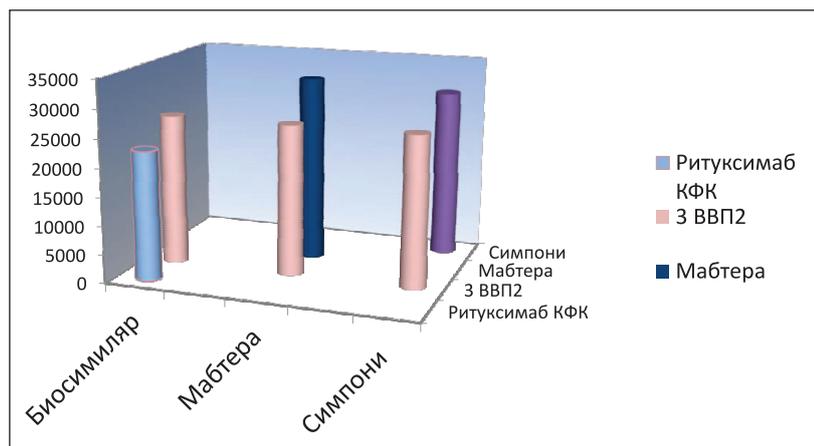


Рисунок 1 – Значение ICER для биосимиляра и оригинальных препаратов Мабтера и Симпони в сравнении с порогом готовности платить

только биологическая терапия повышает качество жизни пациентов и предотвращает инвалидизацию (а все это в совокупности дает глобальную экономию бюджета). Есть все основания говорить о необходимости пересмотра тарифов КЗГ и финансирования терапии РА.

При оценке влияния на бюджет когорты пациентов с РА, потенциально нуждающихся в применении биологических препаратов в Республике Казахстан, была оценена условно в 40% от болеющих РА, т.е. – в 22976 человек. Удельная доля препарата ритуксимаб среди других биологических препаратов при лечении РА оценивается примерно в 20% для России по регистру НИИ ревматологии [21], и эта величина использована нами при аппроксимации для Казахстана. Таким образом, в наших расчетах общая популяция потенциальных потребителей ритуксимаба оценена в 4 595 пациентов. Следующая целевая популяция – пациенты с впервые зарегистрированным РА. По данным статистики эта группа составляет на 2017 год 12402 пациента. Нуждающихся в биологической терапии из этой группы (40%) будет 4 961 пациент. Рынок ритуксимаба сре-

ди них может составить максимально 20%, т.е., 992 пациента могут претендовать на назначение ритуксимаба среди лиц с впервые установленным диагнозом РА.

Гипотетически, при моделировании вхождения биосимиляра на рынок, занятый оригинальным препаратом, возможны несколько вариантов развития ситуации: а) распределение рынка ритуксимаба между оригинальным препаратом и биосимиларом в соответствии с нарастанием замещения более дорогого оригинального препарата более дешевым биосимиларом при моделировании динамики 10%-30%-75% в течение 3 лет горизонта моделирования; в) замещение оригинального препарата биосимиларом только для когорты новых, регистрируемых впервые

пациентов в динамике 50%-75%-100%; с) полное замещение оригинального препарата биосимиларом для всех пациентов с РА, получавших ранее оригинальный препарат, и всех впервые регистрируемых пациентов. Расчет проводили по формуле  $\Theta$  Ритуксимаб, ТОО «КФК», =  $P \times Cost_{Мабтера} - (P_{Мабтера} \times Cost_{Мабтера} + P_{Ритуксимаб, ТОО «КФК»} \times Cost_{Ритуксимаб, ТОО «КФК»})$ .

Рынок препарата голимумаб Симпони® по закупкам ТОО «СК-Фармация» оценивается в 440 пациентов. Условно при моделировании вхождения Ритуксимаба, ТОО «КФК», на рынок, занятый препаратом Симпони®, возможен следующий вариант развития ситуации: распределение рынка Симпони® и Ритуксимабом, ТОО «КФК», в соответствии с нарастанием замещения более дорогого оригинального препарата более дешевым биосимиларом в динамике 30%-50%-75% в течение 3 лет горизонта моделирования. Результаты представлены в таблице 4.

Предполагая, что цена препарата Ритуксимаб, ТОО «КФК», составляет 70% от цены Мабтеры® и доля рынка Ритуксимаба, ТОО «КФК», в усредненном варианте про-

Таблица 4 – Влияние на бюджет внедрения биосимиляра ритуксимаба на фармацевтический рынок

Вариант развития ситуации замещения	Выгода для бюджета в млн тенге /год
Распределение рынка ритуксимаба между оригинальным препаратом и биосимиларом в % в общей популяции РА:	
70:30	1518,1
25:75	3795,2
Распределение рынка ритуксимаба между оригинальным препаратом и биосимиларом в % в популяции пациентов с РА, регистрируемых впервые:	
50:50	505,9
25:75	758,9
0:100	1011,84
Распределение рынка биологических препаратов между оригинальным препаратом голимумаб Симпони® и биосимиларом ритуксимаба Ритуксимаб, ТОО «КФК», в % в общей популяции пациентов РА, которым применяют Симпони®:	
70:30	121,4
25:75	303,6

гноза составит 30% (базовый сценарий по данным, полученным в ЕС, Японии и Южной Корее [22, 23]), общая экономия бюджета здравоохранения Казахстана может составить 1518,1 млн в первый год. Это расчетно позволит получить дополнительный доступ к терапии ритуксимабом для 751 пациента с РА. Второй сценарий был моделирован на предполагаемую долю рынка Ритуксимаба, ТОО «КФК», в 75% (по данным, полученным в Норвегии и Великобритании [24, 25]). В этом случае общая прогнозируемая экономия бюджета составила 3795,2 миллиона тенге, что позволило бы обеспечить доступ к лечению ритуксимабом для 1878 дополнительных пациентов.

Замещение оригинального препарата голимуаб Симпони® биосимиляром Ритуксимаб, ТОО «КФК», также могло бы ориентироваться на два аналогичных сценария: либо 30% объема рынка, либо 75% объема рынка. В первом случае экономия бюджета, как следует из таблицы 3, может составить ежегодно 121,4 млн тенге, во втором - 303,6, что эквивалентно увеличению доступности к биологической терапии ещё для 60 или 150 пациентов с РА.

Результаты дисконтирования при трехлетнем горизонте моделирования показаны в таблице 5.

Результаты трехлетнего горизонта были также смоделированы (табл. 5 и рис. 2), в которой доля рынка Ритуксимаба, ТОО «КФК», предполагалась равной 30% в первый год, 40% во второй год и 50% на третий год. За 3 года период экономии бюджета будет приблизительно 6 млрд тенге, что безусловно должно обеспечить доступ к биологической терапии практически всех нуждающихся пациентов с РА.

Относительно целесообразности замены оригинального биологического препарата на биосимиляр уже в ходе биологической терапии, так называемой взаимозаменяемости, во врачебном и экспертном сообществе твердого решения пока нет, наиболее часто предлагаемый вариант перехода от оригинальных препаратов к биосимилярам – назначение биосимиляров «наивным», впервые выявленным пациентам при продолжении терапии оригинальными препаратами пациентов, получивших на них клинический эффект. Использование в этой группе биосимиляра позво-

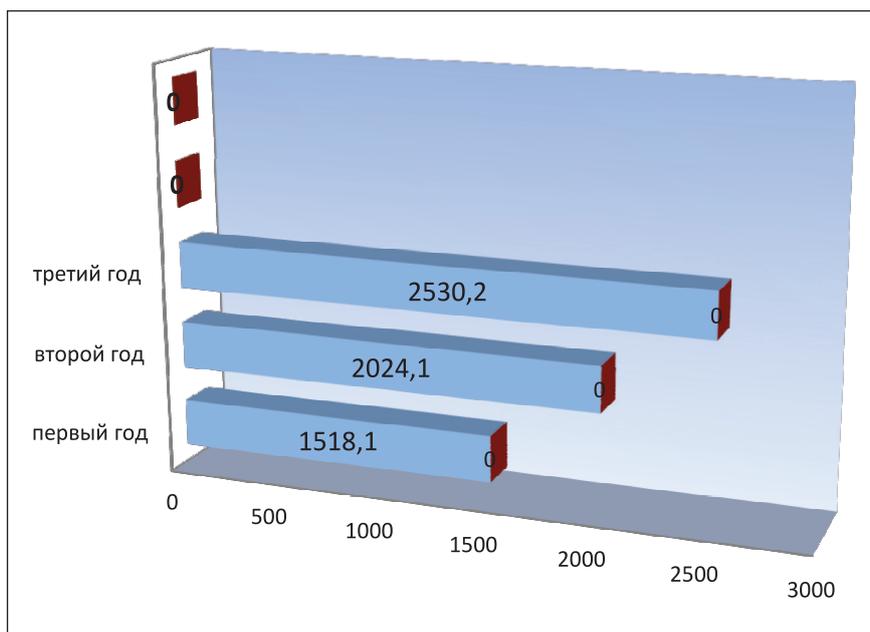


Рисунок 2 – Прогнозируемая экономия бюджета в базовом варианте модели (млн тенге)

лит снизить бюджетные затраты по сравнению с вариантом использования оригинального препарата на 1011,84 млн тенге ежегодно, что равнозначно подключению к терапии ритуксимабом дополнительно 500 пациентов с РА.

Односторонний анализ чувствительности продемонстрировал линейную связь между замещением оригинального препарата биосимиляром и экономией бюджета (т.е. рост замещения с 25% до 50% удвоит экономию). Линейные отношения также наблюдались в случае изменения цены единицы препарата. Во всех случаях выводы базового варианта модели принципиально не менялись. Наши прогнозы по количеству дополнительных пациентов, которые могут получить доступ к лечению, считаются консервативными оценками, а фактические цифры могут оказаться заметно выше.

Следует указать, что, как и во всех моделях, предположения были с некоторой долей неопределенности. Например, ввиду отсутствия литературных данных и национального регистра пациентов с РА, мы оценили количество пациентов, подходящих для лечения ритуксимабом, расчетно с опорой на отдельные публикации. Мы также применили некоторые оценочные расчеты при прогнозировании распределения рынка ритуксимаба, опять же из-за недостатка литературных данных. Наконец, реальный прайс-лист может отличаться от цены, указанной в КНФ на данный

Таблица 5 – Дисконтирование при трехлетнем горизонте моделирования

Вариант дисконтирования	Выгода для бюджета в млн тенге/год
Предполагаемый объем рынка биосимиляра ритуксимаба в % в общей популяции пациентов РА по годам:	
Первый год - 30	1518,1
Второй год – 40	2024,1
Третий год – 50	2530,2
Итого	6072,4

момент. Как неопределенность можно рассматривать и ситуацию влияния на бюджет при появлении других биоаналогов ритуксимаба и других оригинальных биологических препаратов сходного действия и провокации при этом снижения цен на эталонный препарат.

Необходимо отметить ряд ограничений представленного исследования. 1) оценка эффективности и безопасности препаратов ритуксимаба разных производителей проводилась на основании только одного клинического исследования BIORA, в котором были группы больных с определенными формами РА. Оценка сопоставимости эффективности и безопасности Ритуксимаба, ТОО «КФК», и Мабтеры® применима только для пациентов с подтвержденным диагнозом «Активный серопозитивный РА», которые были резистентные к терапии базисными противовоспалительными препаратами и ингибиторам фактора некроза опухоли. 2) фармакоэкономический анализ был смоделирован, что не в полной мере соответствует подлинной клинической практике. 3) мы не учитывали затраты на средства введения, заработную плату и т.п., так как эти показатели считали одинаковыми для обоих препаратов [13].

Тем не менее, никакие другие биоаналоги ритуксимаба в настоящее время не доступны для использования в РК, и новые биологические препараты-оригинаторы либо находятся на регулятивном рассмотрении, либо пока не поданы на регистрацию. Учитывая временной горизонт нашей модели, эти факторы и снижение цен вряд ли повлияют на наши выводы.

Результаты, полученные в условиях настоящего исследования, в полной мере коррелируют с ранее опубликованными работами. Например, введение биосимиляра ритуксимаба СТ-Р13 в Центральной и Восточной Европе привело к экономии бюджета 15,3–20,8 млн евро за 3 года в РА, что позволило взять 1200–1800 дополнительных пациентов быть для биологической терапии [26]. Ежегодная экономия на лечении РА в Бельгии, Германии, Нидерландах и Великобритании после введения биосимиляра ритуксимаба СТ-Р13 была оценена до 2,89–33,80 млн. евро, что дало возможность 250–2602 дополнительным пациентам начать лечение [27].

В Российской Федерации использование препарата Ацеллбия® (ритуксимаб) позволило снизить затраты на обеспечение 1 пациента стандартным курсом терапии более чем на 26 тыс. руб. За 3 года присутствия биоаналога в Федеральной программе затраты на ритуксимаб снизились более чем на 900 млн руб [28].

В целом, на сегодняшний день не было выявлено никаких новых проблем безопасности и эффективности в исследованиях биоаналогов ритуксимаба при лечении РА в Европе, США, Японии, Корее, России [29].

Таким образом, ритуксимаб является одним из наиболее эффективных биологических препаратов в лечении РА. В частности, очевидны его преимущества перед блокаторами TNFα, он более удобен для назначения (ориентировочно всего 4 инфузии в год), обладает лучшей переносимостью и, что особенно важно, оказывается эффективным у больных, которые не обнаружили улучшения в результате терапии блокаторами TNFα. Наличие в КНФ оригинального препарата и биосимиляра ритуксимаб соответствен-

но обеспечивает возможность назначения по программе ГОБМП двух вариантов препарата. Однако, нужен непременно пересмотр тарифов КЗГ и приведение реальной практики в соответствие с Протоколом диагностики и лечения РА.

Согласно полученным в ходе данного исследования результатам, при равной эффективности и безопасности, медикаментозная терапия с применением биосимиляра Ритуксимаба, ТОО «КФК», при лечении больных с РА более целесообразна с фармакоэкономической точки зрения по сравнению с оригинальным препаратом Мабтера®. При замене Мабтера® на Ритуксимаб, ТОО «КФК», у каждого двух пациентов, мы обеспечиваем дополнительный доступ к биологической терапии ещё для одного пациента при тех же затратах бюджета. В условиях системы здравоохранения Казахстана использование биосимиляра Ритуксимаба, ТОО «КФК», является доминирующей стратегией лечения РА.

При гипотетическом замещении биосимиляром 30% доли рынка ритуксимаба общая прогнозируемая экономия бюджета здравоохранения Казахстана может составить 1,5 млрд тенге в первый год. Прогнозируемая экономия бюджета позволит получить дополнительный доступ к терапии ритуксимабом для 751 пациента с РА. В случае, если предполагаемая доля рынка ритуксимаба, ТОО «КФК», приблизится к 75%, общая прогнозируемая экономия бюджета может составить около 3,8 млрд тенге, что позволило бы обеспечить доступ к лечению ритуксимабом для 1878 дополнительных пациентов. Соответственно, при полном переходе от оригинального препарата Ритуксимаб к использованию биосимиляра выгода для бюджета может составить в течение года около 6 млрд тенге.

Наиболее часто рассматриваемый сценарий перехода от оригинальных препаратов к биосимилярам – назначение биосимиляров «наивным», впервые выявленным пациентам, при продолжении терапии оригинальными препаратами пациентов, получивших на них клинический эффект, предполагает, что биосимиляр Ритуксимаб, ТОО «КФК», позволит снизить бюджетные затраты по сравнению с вариантом использования оригинального препарата на 1011,84 млн тенге ежегодно, что равнозначно подключению к терапии ритуксимабом дополнительно 500 пациентов с РА.

Замещение рынка, занимаемого в настоящее время препаратом Симпони®, на 30% объема препаратом Ритуксимаб, ТОО «КФК», обеспечило бы экономии бюджета 121,4 млн тенге в год и дало бы ещё доступ для новых 60 пациентов. Это по пессимистичному сценарию, а при занятии 75% объема рынка, по оптимистичному сценарию, экономия составляла бы 303,6 млн, что эквивалентно увеличению доступности к биологической терапии ещё для 150 пациентов с РА.

Совершенно очевидно, что наибольшее позитивное влияние внедрения биосимиляра будет иметь для здравоохранения Казахстана при использовании препарата в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и рамках системы амбулаторного лекарственного обеспечения, так как при этом возникает редкая и достаточно уникальная возможность увеличить доступность биологической терапии для тяжелого инвалидизирующего заболевания и обеспечить большее количество пациентов в рамках имеющегося бюджета.

**ВЫВОД**

Использование препарата Ритуксимаб, ТОО «КФК», для импортозамещения препарата Мабтера® (Ф. Хоффманн Ля Рош, Лтд., Швейцария) и/или препарата Симпони® («Янссен Биолоджикс Б.В.», Нидерланды) у пациентов с РА в условиях казахстанской системы здравоохранения является клинически и экономически целесообразным.

**Прозрачность исследования**

ИИР финансировалась грантом Карагандинского фармацевтического комплекса (коммерческий спонсор). Авторы

несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1 Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis // *Am J Manag Care.* – 2012. – Vol. 18(13 Suppl). – P. 295–302
- 2 World Health Organization. Expert Committee on Rheumatic Diseases, First Report, 1954 // *Annals of the rheumatic diseases.* – 1954. – Vol.13. – P. 253–254
- 3 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году: Стат. Жинақ. - Астана, 2018. – 354 б.
- 4 Джаксыбекова Г.К., Бермаганбетова Г.Н. Анализ заболеваемости костно-мышечной системы и соединительной ткани населения Республики Казахстан // *Травматология және ортопедия.* - 2016. - №1-2. - С. 35-36
- 5 Lau CS, Chia F, Dans L, et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis // *Int J Rheum Dis.* - 2019 Feb 27. Doi: 10.1111/1756-185X.13513
- 6 Felson D.T., Smolen J.S., Wells G. et al. American college of rheumatology/European league against rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials // *Arthritis Rheum.* – 2011. - No.70. – P. 404–413
- 7 Lau C.S., Chia F., Dans L. et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis // *Int J Rheum Dis.* – 2019. – No 00. – P. 1–19
- 8 Boyadzhieva V, Stoilov N, Ivanova M. et al. Real World Experience of Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis and Response to Treatment With Various Biologic DMARDs // *Front Pharmacol.* - 2018 Nov 20. – No 9. – 1303 p. Doi: 10.3389/fphar.2018.01303
- 9 Venerito V., Lopalco G., Cacciapaglia F., Fornaro M., Iannone F.A. Bayesian mixed treatment comparison of efficacy of biologics and small molecules in early rheumatoid arthritis // *Clin Rheumatol.* - 2019 Jan 10. Doi: 10.1007/s10067-018-04406-z.
- 10 Karpes A.R., Suarez-Almazor M.E., Cantor S.B. et al. Systematic review of economic evaluations of cycling versus swapping in patients with rheumatoid arthritis after failure to tumor necrosis factor inhibitors // *Arthritis Care Res (Hoboken).* - 2019 Feb 23. Doi: 10.1002/acr.23859.
- 11 Sullivan R., Peppercorn J., Sikora K. et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12(10). – P. 933-980
- 12 Rahalkar H., Cetintas H.C., Salek S. Quality, Non-clinical and Clinical Considerations for Biosimilar Monoclonal Antibody Development: EU, WHO, USA, Canada, and BRICS-TM Regulatory Guidelines // *Front Pharmacol.* - 2018 Sep 28. – No 9. – 1079 p. Doi: 10.3389/fphar.2018.01079.
- 13 Насонов Е.Л., Зоннова Е.В., Иванова О.Н., и соавт. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA) // *Научно-практическая ревматология.* – 2016. - (54)5. – С. 510–519
- 14 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году: Стат. Жинақ. - Астана, 2018. – 354 б.

**REFERENCES**

- 1 Gibofsky A, Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. 2012;18(13 Suppl):295–302
- 2 World Health Organization. Expert Committee on Rheumatic Diseases, First Report, 1954. *Annals of the rheumatic diseases.* 1954;13:253–4.
- 3 Zdorov'e naselenija Respubliki Kazahstan i dejatel'nost' organizacij zdavoohranenija v 2017 godu. *Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of health organizations in 2017.* Stat. Zhinak.-Astana, 2018;-354b (in Russ)
- 4 Dzhaksybekova GK, Bermaganbetova GN, Analysis of the incidence of the musculo-skeletal system and connective tissue of the population of the Republic of Kazakhstan. *Travmatologiya zhane ortopediya = Traumatology and orthopedics.* 2016;1-2:35-6 (In Russ)
- 5 Lau CS, Chia F, Dans L, et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2019. 27. Doi: 10.1111/1756-185X.13513
- 6 Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. (2011). American college of rheumatology-European league against rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011;70:404-13
- 7 Lau CS, Chia F, Dans L. et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2019;00:1–19. Doi: 10.1111/1756-185X.13513
- 8 Boyadzhieva V, Stoilov N, Ivanova M, et al. Real World Experience of Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis and Response to Treatment With Various Biologic DMARDs. *Front Pharmacol.* 2018. 20;9:1303. Doi: 10.3389/fphar.2018.01303
- 9 Venerito V, Lopalco G, Cacciapaglia F, Fornaro M, Iannone F. A Bayesian mixed treatment comparison of efficacy of biologics and small molecules in early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019. 10. Doi: 10.1007/s10067-018-04406-z.
- 10 Karpes AR, Suarez-Almazor ME, Cantor SB, et al. Systematic review of economic evaluations of cycling versus swapping in patients with rheumatoid arthritis after failure to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019. 23. Doi: 10.1002/acr.23859.
- 11 Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K, et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol.* 2011;12(10):933-980. Doi: 10.1016/S1470-2045(11)70141-3
- 12 Rahalkar H, Cetintas HC, Salek S. Quality, Non-clinical and Clinical Considerations for Biosimilar Monoclonal Antibody Development: EU, WHO, USA, Canada, and BRICS-TM Regulatory Guidelines. *Front Pharmacol.* 2018 Sep 28;9:1079. Doi: 10.3389/fphar.2018.01079.
- 13 Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a comparative clinical phase III study of rituximab medicines (Acellbiya® and MabThera®) for rheumatoid arthritis (BIORA study). Scientific and practical rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology* 2016(54)5:510–519. Doi:10.14412/1995-4484-2016-510-519. (In Russ)
- 14 Zdorov'e naselenija Respubliki Kazahstan i dejatel'nost' organizacij zdavoohranenija v 2017 godu. *Health of the population of*

- 15 Фармакоэкономика в кардиологии, онкологии и акушерстве. Издание 2-е дополненное и исправленное. Монография / В.И. Козловский, С.Н. Занько, Ю.В. Крылов, и соавт. – Витебск: ВГМУ, 2016. – 285 с.
- 16 Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. Методологические основы анализа «затраты-эффективность» // Фармакоэкономика. Теория и практика. - 2014. - №2. - С. 22-27
- 17 Gula L., Brodzsky V., Baji P., Rencz F., Pentek M. The Rituximab Biosimilar CT-P10 in Rheumatology and Cancer: A Budget Impact Analysis in 28 European Countries // *Adv Ther.* – 2017. - No 34. – P. 1128–1144
- 18 Kielhorn A, Porter D, Diamantopoulos A, Lewis G. UK cost-utility analysis of rituximab in patients with rheumatoid arthritis that failed to respond adequately to a biologic diseasemodifying antirheumatic drug // *Curr Med Res Opin.* – 2008. - Vol. 4(9). – P. 2639–2650
- 19 Table: threshold values for intervention cost-effectiveness by Region (2014) World Health Organization. [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_levels/en/index.html](http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html). Accessed 08 July 2014
- 20 <https://ru.wikipedia.org/wiki>
- 21 Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Эрдес Ш., Асеева Е.А., Лукина Г.В. Российский регистр больных, получающих ритуксимаб: результаты фармакоэкономического анализа // Научно-практическая ревматология. - 2009. - № 1. - С. 75-82
- 22 Bocquet F, Loubiere A, Fusier I, Cordonnier AL, Paubel P. Competition between biosimilars and patented biologics: learning from European and Japanese experience // *Pharmacoeconomics.* – 2016. – No 34. – P. 1173–86
- 23 Kim SC, Choi NK, Lee J, et al. Brief report: utilization of the first biosimilar infliximab since its approval in South Korea // *Arthritis Rheumatol.* – 2016. – No 68. – P. 1076–9
- 24 ClinicalTrials.gov. The NOR-SWITCH Study (NOR-SWITCH). 2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02148640>. Accessed 31 Jan 2017.62.
- 25 Han S, Kim S, Kim J, et al. P582 The pharmacoeconomic impact of biosimilar infliximab (CT-P13) in Europe from January 2015 to June 2016 // *J Crohns Colitis.* – 2017. – Vol.11(suppl 1). - S377
- 26 Brodzsky V, Baji P, Balogh O, Pentek M. Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries // *Eur J Health Econ.* – 2014. – Vol. 15(Suppl 1). - S65–71.
- 27 Jha A, Upton A, Dunlop WC, Akehurst R. The budget impact of biosimilar infliximab (Remsima) for the treatment of autoimmune diseases in five European countries // *Adv Ther.* – 2015. – No 32. – P. 742–56
- 28 Трякин А.А., Рудакова А.В., Фогт С.Н., Ваганов А.С., Толкачева Д.Г. Фармакоэкономические аспекты применения биоаналогов // Современная онкология. – 2017. - № 01. – С. 42-47
- 29 Braun J, Kay J. The safety of emerging biosimilar drugs for the treatment of rheumatoid arthritis // *Expert Opin Drug Saf.* - 2017 Mar. – Vol.16(3). – P. 289-302
- the Republic of Kazakhstan and the activities of health organizations in 2017.* Stat. Zhinak.-Astana, 2018;-354b (in Russ)
- 15 Kozlovskii VI, Zanko SN, Krylov JuV, et al. *Farmakojekonomika v kardiologii, onkologii i akusherstve.* Izdanie 2-e dopolnennoe i ispravlennoe. Monografija. In cardiology, oncology and maineutics. 2nd edition supplemented and corrected. Monograph. Vitebsk: VGMU, 2016. P. 285 (In Russ)
- 16 Jagudina RI, Serpik VG, Sorokovikov IV. Methodological basis of cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics. Theory and practice.* 2014;2:22-27(In Russ)
- 17 Gula L, Brodzsky V, Baji P, Rencz F, Pentek M. The Rituximab Biosimilar CT-P10 in Rheumatology and Cancer: A Budget Impact Analysis in 28 European Countries. *Adv Ther.* 2017;34:1128–44. Doi: 10.1007/s12325-017-0522-y
- 18 Kielhorn A, Porter D, Diamantopoulos A, Lewis G (2008) UK cost-utility analysis of rituximab in patients with rheumatoid arthritis that failed to respond adequately to a biologic diseasemodifying antirheumatic drug. *Curr Med Res Opin.* 24(9):2639–50. Doi: 10.1185/03007990802321683 .
- 19 Table: threshold values for intervention cost-effectiveness by Region (2014) World Health Organization. Available from: [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_levels/en/index.html](http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html). Accessed 08 July 2014. Doi:10.2471/BLT.14.138206124
- 20 Available from: <https://ru.wikipedia.org/wiki>
- 21 Amirdzhanova VN, Goryachev DV, Erdes S, Aseeva EA, Lukina GV. Russian registry of patients getting rituximab: results of pharmacoeconomic analysis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific-practical rheumatology* 2009;1:75-82. (In Russ)
- 22 Bocquet F, Loubiere A, Fusier I, Cordonnier AL, Paubel P. Competition between biosimilars and patented biologics: learning from European and Japanese experience. *Pharmacoeconomics.* 2016;34:1173–86. Doi: 10.1007/s40273-016-0428-6.
- 23 Kim SC, Choi NK, Lee J, et al. Brief report: utilization of the first biosimilar infliximab since its approval in South Korea. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1076–9. Doi: 10.1007/s12325-017-0522-y
- 24 ClinicalTrials.gov. The NOR-SWITCH Study (NOR-SWITCH). 2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02148640>. Accessed 31 Jan 2017.62.
- 25 Han S, Kim S, Kim J, et al. P582 The pharmacoeconomic impact of biosimilar infliximab (CT-P13) in Europe from January 2015 to June 2016. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):377. Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.706
- 26 Brodzsky V, Baji P, Balogh O, Pentek M. Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ.* 2014;15(1):65-71. Doi: 10.1007/s10198-014-0595-3
- 27 Jha A, Upton A, Dunlop WC, Akehurst R. The budget impact of biosimilar infliximab (Remsima) for the treatment of autoimmune diseases in five European countries. *Adv Ther.* 2015;32:742–56. Doi: 10.1007/s12325-015-0233-1
- 28 Tryakin AA, Rudakova AV, Vogt SN, Vaganov AS, Tolkacheva DG. Pharmacoeconomic aspects of the use of biosimilars. *Sovremennaya onkologiya = Modern oncology.* 2017; 01: 42-47. (in Russ)
- 29 Braun J, Kay J. The safety of emerging biosimilar drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(3):289-302. Doi: 10.1080/14740338