

На правах рукописи

ГОПИЕНКО ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОТЕЧЕСТВЕННЫХ
ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ

3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2025

Работа выполнена на кафедре общей и клинической фармакологии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (ФГАОУ ВО РУДН)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Сергей Кенсаринович Зырянов

Официальные оппоненты:

Колбин Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и доказательной медицины ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

Журавлева Марина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) по адресу: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, Университетский клинический центр им. В. В. Виноградова (филиал) РУДН

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, Москва, улица Миклухо-Маклая, 6

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.004

доктор медицинских наук, профессор

Сафарова Айтен Фуад кызы

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В течение последних десятилетий лечение пациентов с онкологическими заболеваниями достигло серьёзных успехов. Разработка и внедрение в клиническую практику различных схем химиотерапии позволило улучшить эффективность проводимого лечения, увеличить продолжительность жизни и уменьшить количество летальных исходов. Вместе с тем эффективное лечение зачастую приводит к серьёзным осложнениям, имеет отдаленные последствия, что уменьшает преимущества химиотерапии и химиолучевой терапии и влияет на качество жизни пациентов. Грамотное назначение и применение противоопухолевых препаратов может предотвратить развитие осложнений.

В последние десятилетия в Российской Федерации произошли значимые изменения в области медицинской науки и разработки лекарственных препаратов. Возможности использования отечественных противоопухолевых препаратов определяют доступность лечения для широкого круга пациентов в Российской Федерации и позволяют снизить зависимость медицины от импортных препаратов, улучшая качество медицинской помощи в целом. Непрерывное исследование и развитие отечественных препаратов для онкологического лечения позволит сделать значительный вклад в борьбу с онкологическими заболеваниями.

В Российской Федерации данные о частоте нежелательных реакций (НР) носят характер не системный и отрывочный. При этом отсутствуют данные по исходам НР и их влиянию на терапевтическую эффективность и длительность проводимой химиотерапии. Внедрение рекомендаций по предупреждению нежелательных реакций может стать возможным решением проблемы осложнений фармакотерапии у пациентов с онкологическими заболеваниями и способствовать повышению качества медицинской помощи.

Введение фармако-экономических аспектов в анализ безопасности и эффективности противоопухолевых препаратов является важным шагом для оптимизации использования ресурсов здравоохранения и повышения качества медицинской помощи. Фармако-экономический анализ позволяет оценить соотношение затрат и результатов лечения, выявить наиболее эффективные и экономически обоснованные схемы химиотерапии. В условиях ограниченных ресурсов и необходимости рационального использования бюджетных средств введение фармакоэкономических аспектов в анализ безопасности и эффективности противоопухолевых препаратов является важным шагом для оптимизации использования ресурсов здравоохранения и повышения качества медицинской помощи. Фармакоэкономический анализ позволяет оценить соотношение затрат и результатов лечения,

выявить наиболее эффективные и экономически обоснованные схемы химиотерапии.

Одной из значимых в клинической практике групп химиотерапевтических препаратов являются соединения платины – цитостатические противоопухолевые химиотерапевтические лекарственные препараты алкилирующего типа. Оксалиплатин – это препарат третьего поколения на основе соединения платины, который был относительно недавно одобрен для клинического применения, в отличие от других препаратов этого класса.

Степень разработанности темы исследования

Препараты на основе платины широко применяются для лечения злокачественных новообразований (Zhang C. et al., 2022). Тем не менее, вопросы безопасности применения препарата оксалиплатин изучены преимущественно в зарубежных исследованиях (Li Z. et al., 2022). В то же время аналогичные отечественные исследования представлены единичными работами. В большинстве работ существенное внимание уделяется не столько безопасности, сколько эффективности химиотерапии, тогда как нежелательные реакции часто воспринимаются как негативный, но ожидаемый и сопутствующий лечению эффект. Среди зарубежных исследований преимущественным источником знаний об эффективности и безопасности препарата оксалиплатин являются мета-анализы, тогда как регистровые исследования по-прежнему носят ограниченный характер (Yu J. et al., 2023). На сегодняшний день отсутствуют крупные отечественные исследования, направленные на комплексную и всестороннюю оценку безопасности применения препарата оксалиплатин в клинической практике. Эта работа призвана выявить наиболее значимые и, возможно, новые проблемы, связанные с безопасностью применения лекарственного препарата оксалиплатин, а также предложить меры по уменьшению рисков развития медикаментозных осложнений. Учитывая вышеперечисленное, была выбрана тема исследования, сформулированы цели и задачи запланированной работы.

Цель исследования: провести комплексную клинико-фармакологическую оценку воспроизведенных отечественных лекарственных препаратов оксалиплатина на основе анализа данных национальной базы спонтанных сообщений.

Задачи исследования

1. Проанализировать структуру рынка противоопухолевых препаратов, как части фармацевтического рынка Российской Федерации.
2. Изучить структуру нежелательных реакций, возникающих при применении лекарственных препаратов оксалиплатина на основе анализа данных национальной базы спонтанных сообщений.
3. Оценить фармакоэкономическую эффективность применения дженериков оксалиплатина в сравнении с препаратом Элоксатин® в составе схемы mFOLFOX6 в качестве первой линии химиотерапии у пациентов с метастатическим раком толстой кишки.

Научная новизна

Впервые проведено детальное исследование динамики рынка противоопухолевых препаратов за последние десять лет, что позволило выявить ключевые тенденции и факторы, влияющие на его развитие. Изучены особенности ценообразования, доступности и потребления оригинальных и дженериковых препаратов оксалиплатина, что позволило оценить их вклад в общую структуру фармацевтического рынка.

Изучена фармакоэкономическая эффективность применения дженериков оксалиплатина в сравнении с оригинальным препаратом Элоксатин® в составе схемы mFOLFOX6 в качестве первой линии химиотерапии у пациентов с метастатическим раком толстой кишки. Проведён сравнительный анализ затрат на лечение с использованием оригинального препарата и его дженериковых аналогов, что позволило выявить значительные экономические преимущества применения дженериков. Полученные данные подтверждают, что применение дженериков оксалиплатина является экономически целесообразным и не уступает по эффективности оригинальному препарату.

Впервые в российской практике были проанализированы данные о нежелательных реакциях на препараты оксалиплатина. Установлено, что частота и характер нежелательных реакций могут значительно различаться при использовании оригинальных и дженериковых препаратов, что требует учёта этих данных при выборе схемы лечения.

Подготовлены рекомендации по снижению рисков развития осложнений химиотерапии онкологических заболеваний и оптимальному выбору лекарственных препаратов оксалиплатина. Впервые предложены конкретные меры по улучшению безопасности и фармакоэкономической эффективности химиотерапии, что включает оптимизацию выбора препаратов на основе данных о частоте и тяжести нежелательных реакций.

Проанализированы возрастные и гендерные особенности нежелательных реакций при применении препаратов оксалиплатина в клинической практике. Выявлены значительные различия в рисках развития нежелательных реакций у разных возрастных и гендерных групп, что позволяет разработать индивидуализированные подходы к лечению пациентов, повышая его безопасность и эффективность.

Разработаны и предложены рекомендации по оптимальному использованию фармакоэкономических данных для принятия решений в здравоохранении, что включает в себя оценку затрат и эффективности различных схем химиотерапии. Эти рекомендации могут быть использованы для оптимизации распределения ресурсов и повышения доступности лечения для широкого круга пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных результатов можно проследить изменения в структуре рынка противоопухолевых препаратов в Российской Федерации за период с 2015 по 2022 гг., что позволило оценить текущие тенденции и сделать выводы о перспективах развития данного сегмента фармацевтического рынка.

В ходе исследования была изучена фармакоэкономическая эффективность применения дженериков оксалиплатина в сравнении с оригинальным препаратом Элоксатин® в составе схемы mFOLFOX6 у пациентов с метастатическим раком толстой кишки. Полученные данные подтвердили, что применение дженериков оксалиплатина является экономически целесообразным. Эти результаты важны для оптимизации затрат на лечение, что особенно актуально в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения.

Проведенный анализ позволил выявить предпочтения пациентов и врачей в отношении оригинальных и дженерических препаратов. Важно отметить, что замена оригинальных препаратов на более доступные аналоги позволяет существенно сократить расходы на лечение, не снижая при этом его качество.

В результате исследования были проанализированы данные о частоте и характере нежелательных реакций при применении оксалиплатина. Было выявлено, что возраст и пол пациентов могут оказывать значительное влияние на риск развития нежелательных реакций, что требует учета этих факторов при планировании лечения. Полученные данные могут быть использованы для разработки рекомендаций по снижению рисков развития осложнений химиотерапии, что позволит повысить безопасность и эффективность лечения онкологических заболеваний.

Полученные результаты могут быть использованы для оптимизации медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями, улучшения качества лечения и снижения финансовой нагрузки на систему здравоохранения.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено в три этапа. На первом этапе работы проведено исследование структуры рынка противоопухолевых препаратов в Российской Федерации за период с 01.01.2015 по 31.12.2022 гг. Для анализа рынка противоопухолевых препаратов были применены методы контент-анализа, структурного анализа и сравнительного анализа. Оценка изменений на рынке проводилась как в стоимостном, так и в натуральном выражении. Анализ проводился по двум основным сегментам рынка: коммерческому и государственному секторам, последний включает в себя реализацию лекарственных препаратов через программу льготного обеспечения и через лечебно-профилактические учреждения.

На втором этапе работы выполнен анализ структуры нежелательных реакций лекарственных препаратов с МНН оксалиплатин на основании данных фармакоэпидемиологического исследования за период с 01.01.2015 по 01.09.2023 гг. Сбор материала осуществлялся на базе «Центра мониторинга эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств» ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора. В исследование включались все сообщения о нежелательных реакциях при применении оксалиплатина любого производителя, которые содержали оксалиплатин в списке подозреваемых лекарственных препаратов. Анализу подлежали первичные случаи нежелательных реакций с учетом важной дополнительной информации, содержащейся в некоторых повторных извещениях. Анализ нежелательных реакций проводили по классификации Медицинский словарь для регуляторной деятельности (англ. – Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

На третьем этапе работы был выполнен фармакоэкономический анализ применения дженериков оксалиплатина и оригинального препарата Элоксатин® у пациентов с метастатическим раком толстой кишки. Расчет затрат в модели проводился по методу минимизации затрат. В модели были учтены следующие прямые медицинские затраты на химиотерапию и купирование неблагоприятных событий.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2007 для персонального компьютера. Для всех анализируемых показателей использовалась описательная статистика. Качественные переменные указаны в абсолютных (n) и относительных (%) величинах. Для сравнения качественных показателей использовали точный тест Фишера. Количественные переменные указывали в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). Для сравнения количественных показателей использовали t-test. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Соответствие работы паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 14.03.06 – «Фармакология, клиническая фармакология». Результаты выполненного диссертационного исследования полностью соответствуют области исследования специальности: пункты 16, 18, 19, 20 паспорта специальности 14.03.06 – «Фармакология, клиническая фармакология».

Положения, выносимые на защиту

1. Исследование структуры рынка противоопухолевых препаратов за период с 01.01.2015 по 31.12.2022 гг. показало значительный рост рынка химиотерапевтических препаратов. Доход от продажи противоопухолевых ЛП увеличился в 4,10 раза. Фармацевтический рынок оксалиплатина демонстрирует волнообразные изменения в

стоимостном выражении, обусловленные инфляцией и появлением новых препаратов. Наибольшее увеличение объема продаж наблюдалось в 2019 году (67% прироста).

2. Анализ данных о 715 спонтанных сообщениях, репортированных в период с 01.01.2015 по 01.09.2023 гг. (8 лет и 8 месяцев), показал, что наибольшее количество сообщений приходилось на 2019-2020 гг. Наиболее частыми нежелательными реакциями были нарушения со стороны иммунной системы, дыхательной системы и сосудов. Летальный исход зафиксирован у 3,1% пациентов, а угрозу жизни представляли 25,6% случаев. Большинство НР разрешались выздоровлением без последствий или улучшением состояния пациента. Основные категории нежелательных реакций так же включали нарушения со стороны крови и лимфатической системы, желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые нарушения.

3. Нежелательные реакции при применении оксалиплатина демонстрируют гендерные и возрастные различия. У мужчин чаще наблюдались нарушения со стороны крови и лимфатической системы, тогда как у женщин – нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей. Возрастной анализ показал, что у пациентов среднего возраста чаще возникали нарушения со стороны иммунной системы и кожи, а у пациентов старшего возраста – эндокринные нарушения. При сравнении оригинального препарата Элоксатин® и дженериков, статистически значимые различия наблюдались в частоте желудочно-кишечных нарушений и сосудистых нарушений, что требует учета при выборе схемы лечения.

4. Проведенный анализ минимизации затрат показал, что использование дженериков оксалиплатина в составе схемы mFOLFOX6 (5-фторурацил + лейковорин + оксалиплатин) при лечении метастатического рака толстой кишки является экономически целесообразным. Годовая экономия бюджетных средств составляет 1 064 598 452 рублей, что подтверждает значительную финансовую выгоду от замены оригинального препарата на дженерики. Выгода включает не только разницу в стоимости препаратов, но и снижение затрат на лечение нежелательных реакций, таких как желудочно-кишечные и сосудистые нарушения, которые реже встречаются при использовании дженериков.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения и результаты работы используются при чтении лекций на проводимых Федеральным Государственным Бюджетным Учреждением «Центр мониторинга и клинико-экономической экспертизы» (ФГБУ «ЦМИКЭЭ») Росздравнадзора совместно с Федеральным Государственным Бюджетным Учреждением «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» (ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП») Росздравнадзора и Управлением организации

государственного контроля качества медицинской продукции Росздравнадзора образовательных семинарах по вопросам мониторинга безопасности лекарственных препаратов для всех субъектов обращения лекарственных средств в РФ.

Полученные результаты исследования также используются для преподавания студентам, клиническим ординаторам кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность результатов данного исследования определяется достаточным количеством проанализированных первичных данных, а также использованием современных методик сбора информации и статистической обработки материала. Методы исследования, примененные в данной работе, соответствуют ее целям и задачам. Научные выводы, положения и рекомендации, сформулированные в данной работе, логически вытекают из результатов проведенного исследования. Апробация проведена на заседании кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН» (протокол № 0300-21-04/5 от 14 ноября 2024 года). Основные результаты работы были представлены в рамках конференции «Пациент. Врач. Лекарство» и XIX Международного конгресса «Рациональная фармакотерапия «Золотая осень» в 2024 г.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в определении направления исследования, постановке цели и задач исследования, осуществлении анализа литературных данных, в сборе и обработке первичной информации, в обобщении результатов и написании рукописи. Все данные, использованные в работе, были получены при активном участии автора на всех этапах исследования, включая постановку цели и задач, проведение анализа литературных данных, сбор и обработку первичной информации, обобщение результатов и написание рукописи. Личный вклад автора составил более 80% и был определяющим для выполнения исследования.

Публикации по теме диссертации

Основные результаты, выводы и рекомендации диссертационного исследования отражены в 5 печатных работах, в том числе 5 работ в изданиях из Перечня, рекомендованного Ученым советом РУДН/ВАК/МБЦ.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка

литературы, содержащего 136 источника, из которых 112 на иностранном языке. Диссертация изложена на 171 страницах машинописного текста, содержит 39 таблицы и 29 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование структуры рынка противоопухолевых препаратов

Анализируя динамику рынка химиотерапевтических препаратов с МНН оксалиплатин в период с 2015 по 2022 год, мы обнаружили значительное увеличение общего объема этой категории медикаментов (Рисунок 1). Этот рост может быть объяснен увеличением объема потребления данных препаратов, что может быть связано с расширением индикаций для их применения, улучшением диагностических методов и повышением осведомленности пациентов о доступных методах лечения. Во-вторых, появление на рынке новых препаратов с МНН оксалиплатин и развитие инновационных технологий в производстве этих лекарств также могли способствовать увеличению общего объема рынка.

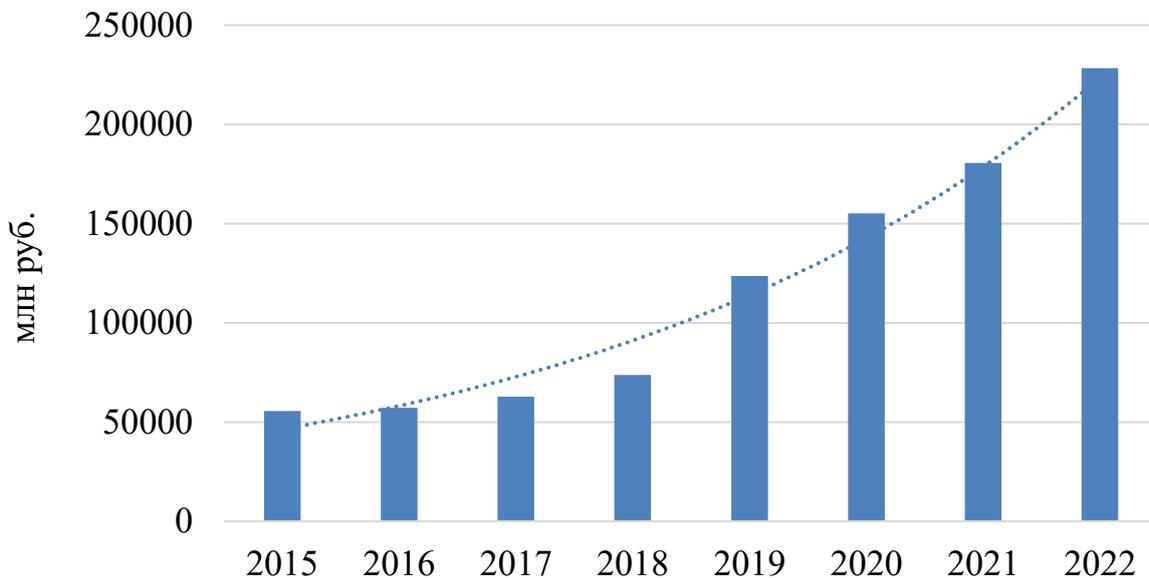


Рисунок 1 — Динамика изменения объёма фармацевтического рынка химиотерапевтических препаратов в ценах конечного потребления с 2015 по 2022 гг.

Однако одним из наиболее важных факторов, влияющих на динамику рынка, является распространение аналогов оригинальных препаратов – дженериков. Появление дженериков обычно сопровождается снижением цен на лекарства, что делает их более доступными для пациентов и систем здравоохранения в целом. Снижение цен на препараты с МНН оксалиплатин сопровождается увеличением их доли на рынке в натуральном выражении.

Таким образом, появление дженериков оказало значительное влияние на российский рынок химиотерапевтических препаратов с МНН оксалиплатин, способствуя не только снижению стоимости терапии, но и расширению доступности лечения для пациентов.

**Безопасность лекарственных препаратов с МНН оксалиплатин в реальной практике –
анализ нежелательных реакций**

На данном этапе работы с целью оценки структуры нежелательных реакций препарата оксалиплатин в клинической практике были детально проанализированы данные о 715 спонтанных сообщениях (СС), включающих 1221 нежелательную реакцию, которые были репортированы в период с 2015 по 2023 годы в Российской Федерации (Рисунок 2). Репортирование в период с 2015 по 2018 год было гораздо ниже, чем в период с 2019 по 2023гг, что может быть связанным с неэффективностью работы системы мониторинга нежелательных реакций в целом, тогда как в 2019-2020 годах наблюдается значительный рост репортирования сообщений с последующей стабилизацией в 2021-2023 годах.

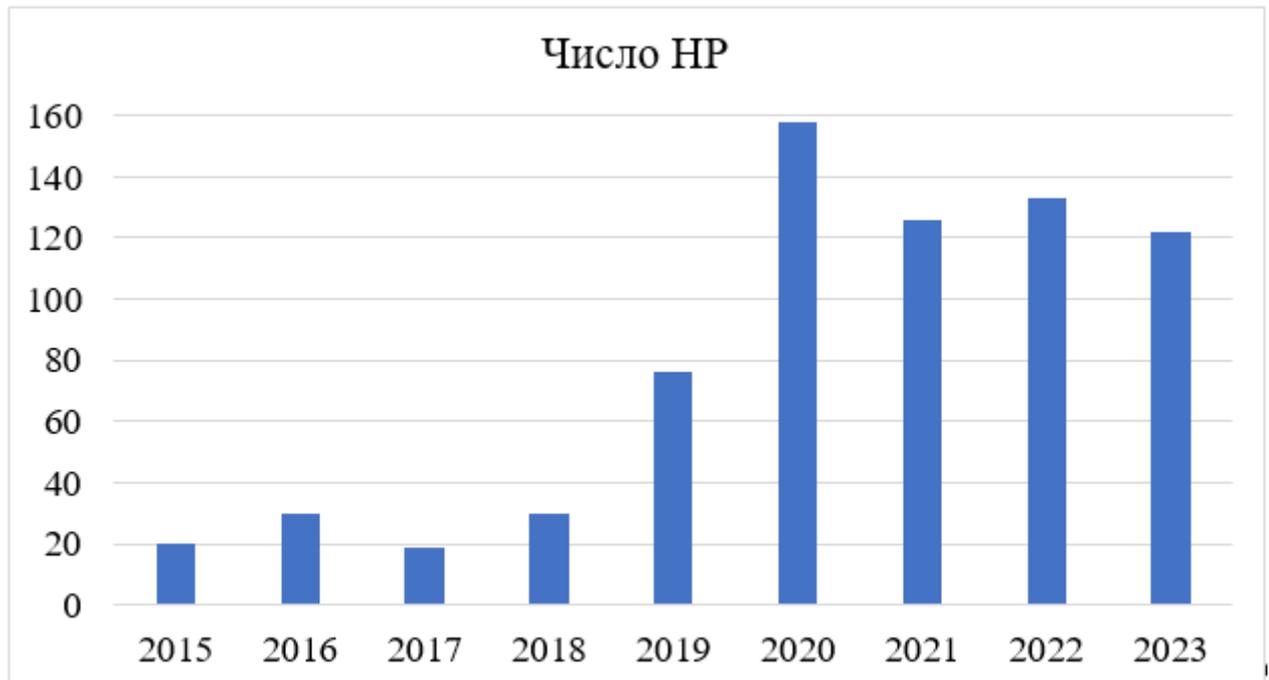


Рисунок 2 — Распределение количества зарегистрированных сообщений о нежелательных реакциях по годам

Среди всех репортированных спонтанных сообщений (715), среди женщин репортировано 407 сообщений (56,9%), среди мужчин – 271 (37,9%), ещё в 37 (5,2%) наблюдениях пол не был обозначен в отчетной документации.

Возраст пациентов колебался от 23 до 82 лет, медианный возраст составил 61 год, интерквартильный размах составил 53 – 67 лет (Рисунок 3). Таким образом, возраст пациентов соответствовал старшей возрастной группе, что было обусловлено возрастной структурой соответствующей онкологической патологии.

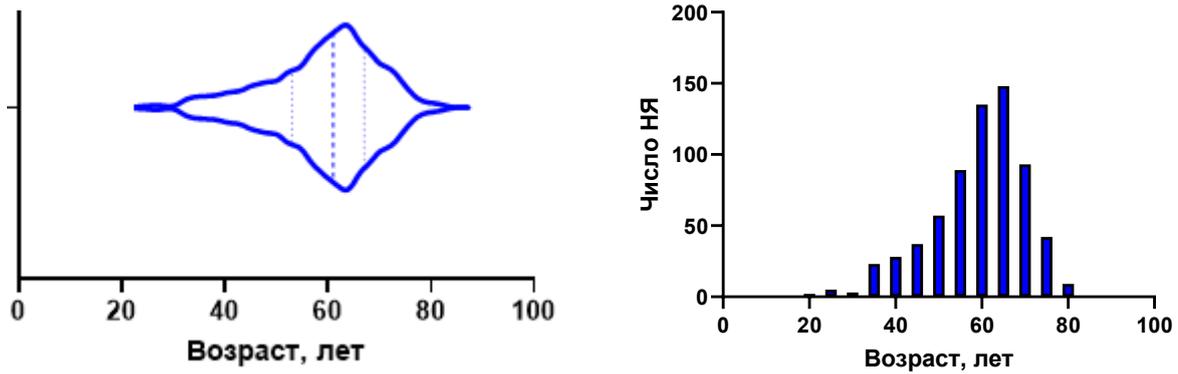


Рисунок 3 — Возраст пациентов, включенных в исследование (график-виолончель слева, график-гистограмма справа)

Далее мы детально изучили структуру основного заболевания пациентов, вошедших в исследование. Ожидаемо подавляющее большинство пациентов относились к группе онкологических заболеваний органов пищеварения (72,2%). У 2,5% пациентов основным заболеванием был один из видов гематологического рака, у 1,4% – были диагностированы онкологические заболевания женских половых органов. В ряде случаев в показаниях к применению химиотерапевтического препарата не было указано определенного онкологического заболевания.

Сводные данные по нежелательным реакциям в соответствии с классификацией MedDRA представлены в Таблице 1. Стоит обратить внимание, что у одного пациента могло быть репортировано одновременно несколько нежелательных реакций. Наиболее часто были репортированы нарушения со стороны иммунной системы – у 221 (30,9%) пациентов, нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – у 203 (28,4%) пациентов, нарушения со стороны сосудов – у 135 (18,9%) пациентов, нарушения со стороны нервной системы – у 127 (17,8%) пациентов, желудочно-кишечные нарушения – у 112 (15,7%) пациентов, нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки – у 112 (15,7%) пациентов, нарушения со стороны крови и лимфатической системы – у 87 (12,2%) пациентов.

Таблица 1 — Классификация нежелательных реакций

SOC	Число нежелательных реакций (n = 1221)	Доля нежелательных реакций (%)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	87	7,1%
Нарушения со стороны сердца	48	3,9%
Врожденные, семейные и генетические нарушения	0	0
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	0	0
Эндокринные нарушения	23	1,9%

Нарушения со стороны органа зрения	6	0,5%
Желудочно-кишечные нарушения	112	9,2%
Общие нарушения и реакции в месте введения	10	0,8%
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	16	1,3%
Нарушения со стороны иммунной системы	221	18,1%
Инфекции и инвазии	28	2,3%
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	0	0
Лабораторные и инструментальные данные	0	0
Нарушения метаболизма и питания	4	0,3%
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	22	1,8%
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (вкл. кисты и полипы)	0	0
Нарушения со стороны нервной системы	127	10,4%
Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния	0	0
Проблемы с продуктом	42	3,4%
Психические расстройства	0	0
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	9	0,7%
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	1	0,1%
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	203	16,6%
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	112	9,2%
Социальные обстоятельства	0	0
Хирургические и медицинские процедуры	0	0
Нарушения со стороны сосудов	138	11,3%
Другое	12	1,0%

Согласно Медицинскому словарю для регуляторных деятельностей (MedDRA), серьезная нежелательная реакция определяется как любая нежелательная реакция, которая приводит к смерти, угрозе жизни, госпитализации или продлению госпитализации, инвалидности или нетрудоспособности, а также к врожденным аномалиям или порокам развития. В качестве критериев серьезности нежелательных реакций были выявлены следующие: летальный исход, угроза жизни, госпитализация или ее продление, клинически значимое событие (Таблица 2). Один или несколько критериев серьезности было выявлено у 584 (81,7%) пациентов.

Таблица 2 — Критерии серьезности проанализированных нежелательных реакций

Критерий	Количество спонтанных сообщений (n = 715)	Доля спонтанных сообщений (%)
Летальный исход	22	3,1%
Угроза жизни	183	25,6%
Госпитализация или ее продление	87	12,2%
Клинически значимое событие	373	52,2%
Не применимо	131	18,3%

Сравнительный анализ применения оксалиплатина по зарегистрированным показаниям и «off-label» показал статистически значимые различия в спектре НР. При применении оксалиплатина по показаниям зарегистрировано 392 случая (54,8%), тогда как «off-label» применение составило 186 случаев (26,0%). В остальных 137 случаях (19,2%) указание на показания было отсутствовало или не уточнялось локализация злокачественного новообразования (Таблица 3).

В анализируемых данных наблюдались различия в частоте и типах НР в зависимости от способа применения оксалиплатина. В частности, при применении по показаниям чаще регистрировались нарушения со стороны иммунной системы (21,0%), дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (18,4%), а также сосудов (12,3%). Напротив, при «off-label» применении оксалиплатина наблюдалось больше случаев нарушений со стороны крови и лимфатической системы (14,3%), желудочно-кишечных нарушений (13,3%) и нервной системы (12,0%).

Таблица 3 — Спектр нежелательных реакций при использовании оксалиплатина по различным показаниям в спонтанных сообщениях

SOC	Применение по показаниям (n = 604)	Применение «off-label» (n = 300)	Показание неизвестно (n = 317)	p-value
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	30 (5,0%)	43 (14,3%)	14 (4,4%)	<0,001
Нарушения со стороны сердца	26 (4,3%)	9 (3,0%)	13 (4,1%)	0,368
Эндокринные нарушения	9 (1,5%)	8 (2,7%)	6 (1,9%)	0,297
Нарушения со стороны органа зрения	2 (0,3%)	0 (0,0%)	4 (1,3%)	1,000
Желудочно-кишечные нарушения	45 (7,5%)	40 (13,3%)	27 (8,5%)	0,005
Общие нарушения и реакции в месте введения	7 (1,2%)	1 (0,3%)	2 (0,6%)	0,282
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	4 (0,7%)	9 (3,0%)	3 (0,9%)	0,013

Нарушения со стороны иммунной системы	127 (21,0%)	36 (12,0%)	58 (18,3%)	<0,001
Инфекции и инвазии	9 (1,5%)	12 (4,0%)	7 (2,2%)	0,032
Нарушения метаболизма и питания	2 (0,3%)	2 (0,7%)	0 (0,0%)	0,603
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	16 (2,6%)	2 (0,7%)	4 (1,3%)	0,045
Нарушения со стороны нервной системы	48 (7,9%)	36 (12,0%)	43 (13,6%)	0,052
Проблемы с продуктом	14 (2,3%)	22 (7,3%)	6 (16,2%)	<0,001
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	8 (1,3%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0,058
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	111 (18,4%)	26 (8,7%)	66 (20,8%)	<0,001
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	66 (10,9%)	20 (6,7%)	26 (8,2%)	0,041
Нарушения со стороны сосудов	74 (12,3%)	29 (9,7%)	35 (11,0%)	0,268
Другое	5 (0,8%)	5 (1,7%)	2 (0,6%)	0,313

p-value определено для сравнения групп «Применение по показаниям» и «Применение «off-label»»

Среди всех репортированных спонтанных сообщений (715), среди женщин репортировано 407 сообщений (56,9%), среди мужчин – 271 сообщений (37,9%), ещё в 37 (5,2%) наблюдениях пол не был обозначен в отчетной документации. Сводные данные по нежелательным реакциям пациентов мужского и женского пола в соответствии с классификацией MedDRA представлены в Таблице 4. Для пациентов мужского пола были более характерны нарушения со стороны крови и лимфатической системы, а также эндокринные нарушения. Для пациентов женского пола были более характерны нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей.

Таблица 4 — Классификация нежелательных реакций

SOC	Мужской пол (n = 478)	Женский пол (n = 695)	p-value
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	41 (8,6%)	33 (4,7%)	0,010
Нарушения со стороны сердца	18 (3,8%)	28 (4,0%)	0,879
Эндокринные нарушения	18 (3,8%)	4 (0,6%)	<0,001
Нарушения со стороны органа зрения	2 (0,4%)	4 (0,6%)	1,000
Желудочно-кишечные нарушения	40 (8,4%)	60 (8,6%)	0,916

Общие нарушения и реакции в месте введения	3 (0,6%)	7 (1,0%)	0,748
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	1 (0,2%)	15 (2,2%)	0,004
Нарушения со стороны иммунной системы	85 (17,8%)	136 (19,6%)	0,449
Инфекции и инвазии	10 (2,1%)	16 (2,3%)	0,844
Нарушения метаболизма и питания	2 (0,4%)	1 (0,1%)	0,570
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	7 (1,5%)	15 (2,2%)	0,513
Нарушения со стороны нервной системы	53 (11,1%)	71 (10,2%)	0,630
Проблемы с продуктом	18 (3,8%)	18 (2,6%)	0,302
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	3 (0,6%)	2 (0,3%)	0,403
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	0	1 (0,1%)	1,000
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	70 (14,6%)	132 (19,1%)	0,059
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	44 (9,2%)	68 (9,8%)	0,763
Нарушения со стороны сосудов	56 (11,7%)	78 (11,2%)	0,852
Другое	7 (1,5%)	5 (0,7%)	0,245

Для оценки возрастных особенностей нежелательных реакций все пациенты были условно разделены на две группы. В группу пациентов среднего возраста вошли 320 (44,8%) пациентов в возрасте от 23 до 60 лет включительно. В группу пациентов старшего возраста вошли 349 (48,8%) пациентов в возрасте от 61 до 82 года включительно. В 46 (6,4%) наблюдениях возраст пациента не был обозначен в отчетной документации. Статистически значимых различий в структуре онкологической патологии между возрастными группами выявлено не было. Спонтанные сообщения при приеме Оксалиплатин-РОНЦ были статистически значимо более характерны для пациентов старшего возраста, чем для пациентов среднего возраста (12,6% от всех сообщений у пациентов старше 60 лет против 4,4% всех сообщений у пациентов 60 лет и моложе, $p < 0,001$).

Среди всех репортированных спонтанных сообщений (715), для оригинального препарата Элоксатин® репортировано 40 сообщений (5,6%), для препаратов дженериков – 629 сообщений (88,0%), ещё в 46 (6,4%) наблюдениях торговое наименование не было обозначено в отчетной документации. Общая структура онкологической патологии в зависимости от типа получаемого препарата с МНН оксалиплатин была сопоставима в группах сравнения. Было выявлено, что проблемы с продуктом значительно чаще были отмечены в группе Элоксатин®, чем в группе дженериков (9,0% против 2,6%, соответственно, $p = 0,004$).

Таким образом, наше исследование выявило возрастные особенности нежелательных реакций при лечении онкозаболеваний и подчеркнуло необходимость дальнейших проспективных исследований.

Фармакоэкономический анализ применения дженериков оксалиплатина в сравнении с

препаратом Элоксатин®

На третьем этапе исследования выполнен фармакоэкономический анализ применения дженериков оксалиплатина в сравнении с препаратом Элоксатин® в составе схемы mFOLFOX6 в качестве первой линии химиотерапии у пациентов с метастатическим раком толстой кишки.

Учитывая полученные данные о равной эффективности и сопоставимых профилях безопасности, в качестве метода оценки фармакоэкономической эффективности был выбран метод минимизации затрат.

Данные о потреблении препарата на фармацевтическом рынке анализируются на основе установленной рекомендуемой суточной дозы (DDD). Для оксалиплатина Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) не установлена DDD из-за индивидуального применения и различий в режимах дозирования, определяемых врачом. В данной связи, был произведен расчет средней курсовой дозы, которая составила 147 мг.

Для расчета средних цен были использованы данные, представленные в разделе «Динамика развития рынка противоопухолевых препаратов». Стоимость одной курсовой дозы оригинальным препаратом составила 97,99 тысяч рублей на 01.01.2023. Стоимость аналогичного лечения с использованием препаратов дженериков составило 34,57 тысяч рублей. За 2022 год было проведено приблизительно 14356 полных курсов химиотерапии с использованием химиотерапевтического препарата с МНН оксалиплатин.

Гипотеза была сформулирована на основании анализа данных литературы и предполагала, что оригинальный препарат и дженерики обладают сопоставимой эффективностью. Такой подход обусловлен наличием научных доказательств, подтверждающих эквивалентность данных препаратов в клинической практике.

Общая стоимость лечения оригинальным препаратом за год: 97 990 рублей * 14 356 пациентов = 1 406 744 440 рублей. Общая стоимость лечения дженериком за год: 34 570 рублей * 14 356 пациентов = 496 286 920 рублей. На основе данных о финансовой стоимости препаратов и количестве пациентов, лечение дженериком оксалиплатина обходится значительно дешевле, чем лечение оригинальным препаратом (Таблица 5).

Таблица 5 — Средние курсовые дозы и стоимость препаратов, годовая стоимость лечения

Показатель	Элоксатин	Дженерики	Различия
Средняя курсовая доза, мг	147		
Стоимость одной курсовой дозы, руб.	97 990	34 570	63 420
Количество курсов химиотерапии за год	14 356		
Общая стоимость лечения за год, руб.	1 406 744 440	496 286 920	910 457 520

Чтобы рассчитать разницу затрат от использования дженериков вместо оригинальных препаратов, мы вычитаем общую стоимость лечения дженериком из общей стоимости лечения оригинальным препаратом:

Общая стоимость лечения оригинальным препаратом - Общая стоимость лечения дженериком = Показатель разницы затрат.

1 406 744 440 рублей - 496 286 920 рублей = 910 457 520 рублей.

Таким образом, показатель разницы затрат от использования дженериков вместо оригинальных препаратов составляет 910 457 520 рублей за год или 63 420 000 рублей на 1000 пролеченных пациентов (Таблица 6).

Кроме того, при сравнительном анализе спонтанных сообщений при использовании данных препаратов были выявлены следующие различия. Желудочно-кишечные нарушения встречались на 15,8% чаще у пациентов, получавших оригинальный препарат. Нарушения со стороны сосудов встречались на 19,7% чаще у пациентов, принимавших оригинальный препарат.

Таблица 6 — Показатель разницы затрат при использовании дженериков оксалиплатина

Показатель	Значение
Общая стоимость лечения оригинальным препаратом, руб.	1 406 744 440
Общая стоимость лечения дженериком, руб.	496 286 920
Показатель разницы затрат за год, руб.	910 457 520
Показатель разницы затрат на 1000 пролеченных пациентов, руб.	63 420 000

Прямые медицинские затраты на предоставление медицинских услуг были рассчитаны согласно установленным нормативам финансовых затрат, определенным в Территориальной программе государственных гарантий бесплатного медицинского обслуживания граждан в Москве на 2023 год и на плановый период 2024-2025 годы. При расчете добавочных затрат исходили из тарифов ОМС по профилям «Гастроэнтерология» и «Гематология». Развитие нежелательной реакции приравнивали к непродолжительной (менее 4-х дней) госпитализации без необходимости оперативного лечения. Исходя из этого, дополнительные затраты на одну нежелательную реакцию составили 19 767 и 38 649 рублей, соответственно.

Потенциальная выгода от профилактики желудочно-кишечных нарушений при использовании дженериков вместо оригинальных препаратов может быть рассчитана по формуле $19\,767 \text{ рублей} * 15,8\% * 14\,356 \text{ пациентов} = 44\,836\,458 \text{ рублей в год}$.

Чтобы рассчитать дополнительные затраты на 1000 пациентов из-за различий в частоте нежелательных реакций, мы можем использовать ту же формулу, но с учетом количества пациентов: $19\,767 \text{ рублей} * 15,8\% * 1000 \text{ пациентов} = 3\,123\,186 \text{ рублей на 1000 пациентов}$.

Потенциальная выгода от профилактики нарушений со стороны сосудов при использовании дженериков вместо оригинальных препаратов может быть рассчитана по формуле $38\,649 \text{ рублей} * 19,7\% * 14\,356 \text{ пациентов} = 109\,304\,473,7 \text{ рублей}$ в год.

Чтобы рассчитать дополнительные затраты на 1000 пациентов из-за различий в частоте нежелательных реакций, мы можем использовать ту же формулу, но с учетом количества пациентов: $38\,649 \text{ рублей} * 19,7\% * 1000 \text{ пациентов} = 7\,613\,853 \text{ рублей}$ на 1000 пациентов (Таблица 7).

При сложении всех показателей суммарная экономия бюджетных средств составит $910\,457\,520 \text{ рублей} + 44\,836\,458 \text{ рублей} + 109\,304\,473,7 \text{ рублей} = 1\,064\,598\,452 \text{ рублей}$ в год или $63\,420\,000 \text{ рублей} + 3\,123\,186 \text{ рублей} + 7\,613\,853 \text{ рублей} = 74\,157\,039 \text{ рублей}$ на 1000 пациентов.

Таблица 7 — Потенциальная выгода от профилактики нежелательных реакций

Показатель	Значение
Потенциальная выгода от профилактики ЖКТ-нарушений, руб./год	44 836 458
Потенциальная выгода от профилактики ЖКТ-нарушений на 1000 пациентов, руб.	3 123 186
Потенциальная выгода от профилактики сосудистых нарушений, руб./год	109 304 473,7
Потенциальная выгода от профилактики сосудистых нарушений на 1000 пациентов, руб.	7 613 853

Таким образом, суммарная экономия бюджетных средств от использования дженериков вместо оригинальных препаратов составляет 1 064 598 452 рублей за год или 74 157 039 рублей на 1000 пролеченных пациентов (Таблица 8).

Таблица 8 — Суммарная экономия бюджетных средств

Показатель	Значение, руб.
Общая годовая экономия бюджетных средств от использования дженериков	910 457 520
Потенциальная выгода от профилактики ЖКТ-нарушений	44 836 458
Потенциальная выгода от профилактики сосудистых нарушений	109 304 473,7
Суммарная экономия бюджетных средств за год	1 064 598 452
Суммарная экономия бюджетных средств на 1000 пациентов	74 157 039

Эти результаты подтверждают фармакоэкономическую целесообразность замены оригинальных препаратов на их более доступные аналоги при лечении метастатического рака толстой кишки.

ВЫВОДЫ

1. Анализ контента рынка противоопухолевых препаратов за период 2021-2023 гг. показал значительное увеличение числа доступных препаратов, особенно в категориях алкилирующих препаратов, антиметаболитов и алкалоидов растительного происхождения. Доля дженериков и биоаналогов также значительно возросла, что свидетельствует о доступности более экономичных вариантов лечения для пациентов. Анализ динамики рынка противоопухолевых препаратов за период с 2015 по 2022 гг. выявил значительный рост объема продаж химиотерапевтических препаратов. Особенное внимание привлекло увеличение доли дженериков, что привело к снижению стоимости терапии и повышению доступности лечения для пациентов. Объем рынка химиотерапевтических препаратов в стоимостном выражении увеличился в 4,10 раза, в то время как в натуральном выражении рост составил 1,73 раза.
2. Анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях (НР) при применении оксалиплатина за период с 2015 по 2023 годы показал, что наиболее частыми НР были нарушения со стороны иммунной системы (30,9%), дыхательной системы и органов грудной клетки (28,4%), а также нарушения со стороны сосудов (18,9%). НР привели к летальному исходу у 3,1% пациентов. Проведенный анализ особенностей нежелательных реакций при применении оригинального препарата Элоксатин® и его дженериков показал, что профиль безопасности различался по частоте НР в некоторых системно-органных классах. При применении оксалиплатина по показаниям чаще регистрировались НР со стороны иммунной системы (21,0%), дыхательной системы и органов грудной клетки (18,4%), а также сосудов (12,3%). В то же время при «off-label» применении чаще наблюдались НР со стороны крови и лимфатической системы (14,3%), желудочно-кишечные нарушения (13,3%) и нарушения со стороны нервной системы (12,0%).
3. Фармакоэкономический анализ применения дженериков оксалиплатина по сравнению с оригинальным препаратом Элоксатин® показал значительную экономию бюджетных средств. При равной эффективности и сопоставимых профилях безопасности, использование дженериков привело к экономии бюджетных средств 910 457 520 рублей за год. Потенциальные выгоды от профилактики желудочно-кишечных и сосудистых нарушений увеличили суммарную годовую выгоду до 1 064 598 452 рублей или 74 157 039 рублей на 1000 пролеченных пациентов. Таким образом, использование дженериков оксалиплатина является экономически целесообразным при лечении метастатического рака толстой кишки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Развитие производства дженериков противоопухолевых препаратов позволит обеспечить устойчивый рост доступности лекарственных средств для пациентов, снизить расходы на лечение в системе здравоохранения и стимулировать конкуренцию на фармацевтическом рынке. Важно также продолжать мониторинг и регулирование цен на оригинальные препараты и их аналоги, чтобы поддерживать баланс между качеством лечения и экономической эффективностью.
2. Для повышения эффективности мониторинга и отчетности о нежелательных реакциях при применении оксалиплатина рекомендуется усилить контроль и обучение медицинского персонала в регионах с недостаточным уровнем репортирования. Необходимо внедрить стандартизированные процедуры сбора и анализа данных о НР, а также обеспечить доступ к современным инструментам мониторинга для медицинских учреждений. Это позволит улучшить качество фармаконадзора и своевременно выявлять потенциальные риски, связанные с применением противоопухолевых препаратов.
3. Для повышения безопасности и эффективности применения оксалиплатина рекомендуется усилить мониторинг и своевременное репортирование нежелательных реакций, особенно со стороны иммунной и дыхательной систем, учитывать гендерные, а также возрастные особенности НР при назначении и мониторинге терапии.
4. Врачи должны тщательно оценивать необходимость применения оксалиплатина «off-label», учитывая повышенный риск развития НР со стороны крови и лимфатической системы, желудочно-кишечного тракта и нервной системы.
5. Для повышения экономической эффективности здравоохранения рекомендуется шире применять дженерики оксалиплатина вместо оригинального препарата Элоксатин® при лечении метастатического рака толстой кишки. Это позволит значительно сократить затраты на химиотерапию без ущерба для эффективности лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ушкалова, Е. А. Экономические проблемы фармакотерапии онкологических заболеваний / Е. А. Ушкалова, С. К. Зырянов, **И. А. Гопиенко** // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2020. – Т. 13. – № 1. – С. 64-70. (ВАК РФ).
2. Ушкалова, Е. А. Ингибиторы андрогенных рецепторов второго поколения в терапии неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы: роль профиля безопасности и влияния на качество жизни / Е. А. Ушкалова, С. К. Зырянов, **И. А. Гопиенко** // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67. – № 2. – С. 217-226. (RSCI МБЦ).
3. Ушкалова, Е. А. Воспроизведенные препараты: соотношение польза/риск / Е. А. Ушкалова,

- С. К. Зырянов, **И. А. Гопиенко** // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – № 6. – С. 98-104. (RSCI МБЦ).
4. **Гопиенко, И. А.** Маркетинговый анализ российского фармацевтического рынка оксалиплатина / **И. А. Гопиенко, С. К. Зырянов** // Качественная клиническая практика. – 2024. – № 1. – С. 72-77. (ВАК РФ).
5. **Гопиенко, И. А.** Фармакоэпидемиологическое исследование безопасности оксалиплатина (анализ российской базы спонтанных сообщений) / **И. А. Гопиенко, С. К. Зырянов** // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2025. – Т. 47. – № 1. – С. 64–71. (ВАК РФ).

Список сокращений

ЛП — Лекарственные препараты;

МНН — Международное непатентованное наименование;

НР — Нежелательные реакции;

ОМС — Обязательное медицинское страхование;

ЦМИКЭЭ — Центр мониторинга и клинико-экономической экспертизы;

ИМЦЭУАОСМП — Информационно-методический центр по экспертизе учету и анализу обращения средств медицинского применения;

DDD — Определенная суточная доза;

MedDRA — Медицинский словарь нормативной деятельности;

mFOLFOX6 — схема химиотерапии с оксалиплатином, лейковорином и 5-фторурацилом;

SOC — Системно-органный класс (MedDRA).

Гопиенко Ирина Александровна (Российская Федерация)

**Клинико-фармакологическая оценка отечественных воспроизведенных
противоопухолевых лекарственных препаратов**

Проведено комплексное клинико-фармакологическое исследование отечественных воспроизведённых противоопухолевых препаратов на основе оксалиплатина с анализом структуры фармацевтического рынка, профиля безопасности и фармакоэкономической эффективности. Установлен значительный рост доступности и применения дженериков оксалиплатина в России, выявлены существенные гендерные и возрастные различия профиля нежелательных реакций, что подчёркивает необходимость персонализированного подхода к терапии. Показано, что дженерики оксалиплатина экономически целесообразны, сопоставимы по эффективности с оригинальным препаратом и позволяют существенно снизить расходы системы здравоохранения без снижения качества лечения пациентов с онкологическими заболеваниями.

Gopienko Irina Aleksandrovna (Russian Federation)

Clinical and pharmacological evaluation of domestic generic antitumor drugs

A comprehensive clinical and pharmacological study of domestic generic antitumor drugs based on oxaliplatin was conducted with an analysis of the pharmaceutical market structure, safety profile and pharmacoeconomic effectiveness. A significant increase in the availability and use of oxaliplatin generics in Russia was established, significant gender and age differences in the adverse reaction profile were revealed, which emphasizes the need for a personalized approach to therapy. It was shown that oxaliplatin generics are economically feasible, comparable in effectiveness to the original drug and can significantly reduce the costs of the healthcare system without reducing the quality of patient treatment.