

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА
ЛУМУМБЫ»

На правах рукописи

ГОПИЕНКО ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОТЕЧЕСТВЕННЫХ
ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ

3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Зырянов Сергей Кенсаринович

Москва

2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ.....	7
Актуальность исследования.....	7
Степень разработанности научной темы.....	9
Цель исследования.....	10
Задачи исследования.....	10
Научная новизна исследования	10
Теоретическая и практическая значимость исследования	12
Методология и методы исследования.....	13
Положения, выносимые на защиту	13
Соответствие диссертации Паспорту научной специальности.....	14
Публикации по теме диссертации.....	15
Степень достоверности результатов	15
Апробация результатов	15
Личный вклад автора	16
Структура и объём диссертации.....	16
Перспективы дальнейшей разработки темы	17
1. Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
1.1. Фармаконадзор и лекарственная безопасность	19
1.1.1. Система Фармаконадзора: состояние в Российской Федерации и за рубежом	19
1.1.2. Особенности фармаконадзора по применению противоопухолевых препаратов	24

1.2. Исследование структуры рынка противоопухолевых препаратов, как части фармацевтического рынка Российской Федерации	26
1.2.1. Система ценообразования на рынке противоопухолевых препаратов	26
1.2.2. Влияние воспроизведенных препаратов и биоаналогов на динамику цен и потребления противоопухолевых препаратов	27
1.3. Применение препарата оксалиплатин в клинической практике	28
1.4. Фармакоэкономическая эффективность применения оксалиплатина.....	32
2. ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	37
2.1. Дизайн исследования.....	37
2.1.1. Исследование структуры рынка противоопухолевых препаратов	37
2.1.2. Фармакоэпидемиологическое исследование	38
2.1.3. Анализ нежелательных реакций	41
2.1.4. Фармакоэкономический анализ	42
2.2. Статистическая обработка данных	46
3. ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
3.1. Исследование структуры рынка противоопухолевых препаратов	47
3.1.1. Контент-анализ рынка противоопухолевых препаратов.....	47
Алкилирующие препараты (L01A)	48
Антиметаболиты (L01B)	49
Алкалоиды растительного происхождения (L01C).....	50
Противоопухолевые антибиотики (L01D).....	52

Ингибиторы протеинкиназы (L01E)	53
Моноклональные антитела и конъюгаты антител (L01F)	56
Другие противоопухолевые препараты (L01X).....	59
L01 Противоопухолевые препараты (общий анализ)	62
Изменения представленности противоопухолевых препаратов в 2021-2023 годах	63
3.1.2. Динамика развития рынка противоопухолевых препаратов..	66
3.2. Безопасность лекарственных препаратов с МНН оксалиплатин в реальной практике – анализ нежелательных реакций.....	85
3.2.1. Распределение спонтанных сообщений о нежелательных реакциях	85
3.2.2. Характеристика пациентов и проводимой терапии основного заболевания	89
3.2.3. Анализ нежелательных реакций.....	95
3.2.4. Серьезность и исход нежелательных реакций, связь с применением препарата.....	103
3.2.5. Гендерные особенности нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов с МНН оксалиплатин	108
3.2.6. Возрастные особенности нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов с МНН оксалиплатин	114
3.2.7. Особенности применения оригинального лекарственного препарата с МНН оксалиплатин и препаратов дженериков.....	119
3.2.8. Особенности нежелательных реакций при применении оригинального лекарственного препарата с МНН оксалиплатин и препаратов дженериков	122
3.3. Фармакоэкономический анализ применения дженериков оксалиплатина в сравнении с препаратом Элоксатин®.....	126

3.3.1. Анализ минимизации затрат.....	126
4. ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ...	132
4.1. Исследование структуры рынка противоопухолевых препаратов	132
4.1.1. Контент-анализ рынка противоопухолевых препаратов.....	132
4.1.2. Динамика развития рынка противоопухолевых препаратов	133
4.2. Безопасность лекарственных препаратов с МНН оксалиплатин в реальной практике – анализ нежелательных реакций.....	135
4.2.1. Характеристика пациентов и проводимой терапии основного заболевания	135
4.2.2. Анализ нежелательных реакций.....	137
4.2.3. Серьезность и исход нежелательных реакций, связь с применением препарата.....	139
4.2.4. Гендерные особенности нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов с МНН оксалиплатин.....	140
4.2.5. Возрастные особенности нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов с МНН оксалиплатин.....	142
4.2.6. Особенности нежелательных реакций при применении оригинального лекарственного препарата с МНН оксалиплатин и препаратов дженериков.....	143
4.3. Фармакоэкономический анализ применения дженериков оксалиплатина в сравнении с препаратом Элоксатин®.....	146
4.3.1. Анализ минимизации затрат.....	146
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	148
ВЫВОДЫ.....	149
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	151

Список сокращений	153
Список литературы	155

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В 2023 г. в Российской Федерации зафиксировано более 674 тысяч впервые выявленных случаев злокачественных новообразований. Прирост данного показателя по сравнению с 2022 г. составил 8,0% [1]. Показатель распространенности злокачественных новообразований среди населения России в 2023 г. составил 2 837,6 на 100 тыс. населения, что выше уровня 2013 г. (2 159,4) на 31,4%. Рост данного показателя обусловлен как ростом заболеваемости и выявляемости, так и увеличением выживаемости онкологических больных [1].

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 серьезным 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. Так по данным некоторых авторов, частота НР при проведении химиотерапии составляет от 4% – 27% серьезных нежелательных реакций до 100% от всех пролеченных случаев [2]. При этом отсутствуют данные по исходам НР и их влиянию на терапевтическую эффективность и длительность проводимой химиотерапии. Несмотря на развитие службы фармаконадзора в Российской Федерации, систематизированные статистические данные по нежелательным реакциям при применении противоопухолевых препаратов отсутствуют.

Неспособность предсказать и предотвратить развитие нежелательных реакций при применении противоопухолевых препаратов частично обусловлена тем, что молекулярные и клеточные механизмы токсической реакции остаются до конца не изученными. 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 научной темы

Препараты на основе платины широко применяются для лечения злокачественных новообразований. Тем не менее, вопросы безопасности применения препарата оксалиплатин изучены преимущественно в зарубежных исследованиях [3, 4, 5, 6, 7, 8]. 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 [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]. Среди зарубежных исследований преимущественным источником знаний об эффективности и безопасности препарата оксалиплатин являются мета-анализы [4, 18, 19], тогда как регистровые исследования по-прежнему носят ограниченный характер [20, 21, 22]. 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 исследования

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 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 исследования

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 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 метастатическим раком толстой кишки,

улучшения качества лечения и снижения финансовой нагрузки на систему здравоохранения.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования послужили современные концепции фармакоэпидемиологических исследований. Для решения поставленных задач использовано ретроспективное наблюдательное фармакоэпидемиологическое исследование.

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.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология, а именно – п. 16, 18, 19, 20 паспорта специальности.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 6 публикаций, включенных в РИНЦ, 6 публикаций в российских журналах, включенных в текущий перечень ВАК Минобрнауки России, и два тезиса.

Степень достоверности результатов

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 результатов

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». По теме диссертационной работы опубликовано пять научных работ, из них 5 публикаций, включенных в РИНЦ, 5 публикаций в российских журналах, включенных в текущий перечень ВАК Минобрнауки России, и два тезиса.

Апробация проведена на заседании кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН» (протокол № 0300-21-04/5 от 14 ноября 2024 года).

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.

Структура и объём диссертации

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.

Перспективы дальнейшей разработки темы

При планировании исследований в области комплексной клинико-фармакологической оценки отечественных препаратов оксалиплатина и их дженериков могут быть выделены следующие направления:

1. **Проспективные многоцентровые исследования.** Организация проспективных исследований с участием различных клинических центров позволит подтвердить результаты ретроспективного анализа и определить ключевые факторы риска развития нежелательных реакций (НР) в режиме реального времени.
2. **Молекулярно-клеточные исследования токсичности.** Изучение молекулярных механизмов токсического действия оксалиплатина с использованием современных методов (транскриптомика, протеомика, метаболомика) позволит выявить сигнальные пути, ответственные за развитие НР, что станет основой для разработки таргетных стратегий профилактики.
3. **Разработка цифровых инструментов мониторинга.** Интеграция информационных технологий и алгоритмов искусственного интеллекта в фармаконадзор обеспечит автоматизированный анализ данных о НР и позволит своевременно корректировать терапевтические подходы.
4. **Углубленный фармакоэкономический анализ.** Проведение комплексного экономического анализа с учетом долгосрочных исходов лечения позволит более точно оценить эффективность применения дженериков оксалиплатина и оптимизировать распределение бюджетных средств.
5. **Индивидуализация терапии.** Разработка алгоритмов, основанных на фармакогенетическом профилировании и биомаркерах риска, позволит

учитывать гендерные и возрастные особенности пациентов, снижая частоту и тяжесть НР.

Эти направления способствуют повышению безопасности и эффективности химиотерапии, а также оптимизации использования ресурсов здравоохранения, что соответствует современным вызовам онкологической медицины.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Фармаконадзор и лекарственная безопасность

1.1.1. Система Фармаконадзора: состояние в Российской Федерации и за рубежом

Фармаконадзор (ФН) – это научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением побочных эффектов или любых других проблем, связанных с препаратом [23]. Другими словами, фармаконадзор – это система контроля за качеством, безопасностью и эффективностью лекарственных средств, которая осуществляется государственными органами и организациями. Фармаконадзор включает в себя мониторинг производства, хранения, транспортировки и продажи лекарственных средств, а также контроль за рекламой лекарственных средств и мероприятиями по обеспечению безопасности и эффективности их применения. Фармаконадзор также включает в себя мониторинг нежелательных реакций на лекарственные средства и принятие мер по предотвращению их возникновения.

Мероприятия по мониторингу безопасности лекарственных средств были организованы Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и академическими медицинскими центрами в начале 1950-х годов в ответ на растущую озабоченность по поводу возникновения апластической анемии и других дискразий крови, связанных с использованием хлорамфеникола. Этот опыт был кодифицирован в поправках Кефовеера-Харриса 1962 года к Федеральному закону о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах как требования к оценке нежелательных явлений и отчетности [24].

В последующие десятилетия для фармацевтических компаний были разработаны основные функции ФН: управление случаями, управление сигналами и управление выгодами и рисками. Разработана более широкая сфера ФН, включающая следующие основные виды деятельности:

обеспечение безопасности пациентов во время проведения клинических испытаний путем обеспечения надлежащего использования информированного согласия и институциональных наблюдательных советов (комитетов по этике); подбор первой безопасной дозы для применения у человека на основании фармакологических данных, полученных в исследованиях на животных; разработка профиля безопасности для надлежащего использования нового молекулярного объекта и надлежащее доведение этой информации до ряда соответствующих заинтересованных сторон; участие в мероприятиях по наблюдению посредством набора процессов управления сигналами; мониторинг самого производимого продукта посредством совместной деятельности со специалистами-производителями; управление соотношением пользы и риска для обеспечения надлежащего использования в медицинских целях после выхода на рынок; и поддержание инспекционной готовности как корпоративный культурный процесс [25].

Основная цель фармаконадзора – обеспечение безопасности и эффективности лекарственных средств для пациентов. В разных странах фармаконадзор может осуществляться различными органами и иметь различные правовые основы. В России фармаконадзор осуществляется Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) и другими государственными органами и организациями. Зарождение и активное развитие системы Фармаконадзора в международном поле происходило в период 1961 по 1965 годы. За это время во многих странах были созданы специальные государственные организации по выявлению, регистрации и анализу нежелательных реакций на лекарственные средства (ЛС) [23, 26].

Официально в Российской Федерации система была внедрена в 1968 году и на первых этапах своего развития курировалась Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). В настоящее время Фармаконадзор также включает такие направления как мониторинг безопасности

лекарственного растительного сырья, биологически активных добавок и вакцин [27].

Нежелательная реакция (НР) на лекарственное средство (ЛС) – это любое неблагоприятное и нежелательное явление, которое происходит при применении лекарственного средства и может быть связано с его использованием. Нежелательные реакции на лекарственные средства могут проявляться в различных формах, например, аллергические реакции, нарушения функций печени и почек, нарушения сердечно-сосудистой системы, нарушения нервной системы и другие. Нежелательные реакции на лекарственные средства могут быть вызваны различными факторами, такими как индивидуальная чувствительность к препарату, дозировка, длительность применения, сочетание с другими лекарственными средствами и т.д. В соответствии с рекомендациями ВОЗ обязательной регистрации подлежат следующие НР на ЛС:

- все НР на «новые» препараты (в большинстве стран ЛС считаются новыми в течение 5 лет после их регистрации);
- все серьезные или непредвиденные НР на «старые» ЛС;
- все НР, связанные с лекарственным взаимодействием, в том числе с взаимодействием ЛС с пищевыми добавками и продуктами питания;
- все НР при беременности и кормлении грудью;
- недостаточная эффективность или отсутствие терапевтического эффекта;
- случаи выявления резистентности.

Для регистрации НР на ЛС используются специальные формы-извещения о случаях НР, которые могут различаться в деталях, но обязательно содержат в том или ином виде следующую информацию [28]:

- информацию о пациенте, включая описание его демографических данных (страна, пол, возраст, раса, вес, рост) и факторах риска (например, аллергия в анамнезе, нарушение функции печени, почек);

- данные об отправителе сообщения – специалисте, зарегистрировавшем НР;
- описание проявлений НР (с использованием классификаторов *MedDRA* или *WHO-Art*) и исход НР (полное выздоровление, выздоровление еще не наступило, осложнения/последствия, смерть, неизвестно);
- данные о ЛС, которое могло вызвать наблюдаемую НР и обо всех других ЛС (в том числе принимаемых пациентом самостоятельно).

MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) – это медицинский терминологический словарь, который используется для классификации и описания нежелательных реакций на лекарственные средства, медицинских устройств и диагностических тестов. Этот словарь был разработан Международным советом по гармонизации технических требований для регистрации лекарственных средств для человека (ICH) и является международным стандартом для классификации нежелательных реакций на лекарственные средства. *MedDRA* содержит термины, которые описывают различные нежелательные реакции на лекарственные средства, и классифицирует их по системам и органам. Это позволяет упростить и улучшить процесс обработки информации о нежелательных реакциях на лекарственные средства, а также облегчает сравнение данных о безопасности лекарственных средств в различных странах и регионах. *MedDRA* используется в медицинских и фармацевтических исследованиях, регистрации лекарственных средств и мониторинге их безопасности.

WHO-ART (World Health Organization Adverse Reaction Terminology) – это терминологический словарь, разработанный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для классификации нежелательных реакций на лекарственные средства. Этот словарь содержит термины, которые описывают различные нежелательные реакции на лекарственные средства, и классифицирует их по системам и органам. *WHO-ART* был разработан для использования в международных исследованиях безопасности лекарственных

средств и является международным стандартом для классификации нежелательных реакций на лекарственные средства. Он используется для упрощения и улучшения процесса обработки информации о нежелательных реакциях на лекарственные средства, а также для облегчения сравнения данных о безопасности лекарственных средств в различных странах и регионах. WHO-ART также используется для регистрации лекарственных средств и мониторинга их безопасности.

Что касается истории создания Фармаконадзора в России, то она начинается с 1969 года, когда Министерством здравоохранения СССР был создан отдел учета, систематизации и экспресс-информации о побочном действии лекарственных средств. В 1972 году был создан Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, который занимался разработкой методов и средств информационной поддержки фармаконадзора. В 1991 году был создан Государственный комитет Российской Федерации по контролю за оборотом наркотиков и психотропных веществ, который в 1993 году был переименован во Всесоюзный организационно-методический центр по изучению побочных действий лекарств. На центр были возложены следующие функции: выявление и регистрация побочного действия лекарственных средств, анализ и систематизация данных о выявленных нежелательных реакциях лекарственных препаратов, информация о нежелательных реакциях и методах их профилактики медицинской общественностью. В 1998 году Федеральная служба по контролю за оборотом наркотиков была реорганизована в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, которая и сегодня занимается фармаконадзором в России.

В настоящее время в Российской Федерации обязанности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных средств возложены на следующие организации:

1. Центр экспертизы безопасности ЛС (ЦЭБЛС) на базе ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России.

ЦЭБЛС занимается экспертизой лекарственных средств, контролем их качества, эффективности и безопасности, а также проведением мониторинга побочных действий лекарственных средств.

2. Отдел мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции Росздравнадзора (ОМЭБМП), осуществляющий контрольные и надзорные функции, анализ которых осуществляется в Центре мониторинга эффективности, безопасности и рационального использования ЛС Росздравнадзора (ЦМЭБРИЛС). ОМЭБМП занимается мониторингом эффективности и безопасности медицинской продукции на территории Российской Федерации. Отдел проводит экспертизу медицинских изделий, контролирует их качество и безопасность, а также осуществляет мониторинг побочных действий медицинских изделий.

Существенные изменения практики фармаконадзора произошли в 2022 году, когда вступили в силу изменения правил GVP ЕАЭС. Правила GVP ЕАЭС (Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union) – это правила надлежащей практики фармаконадзора, которые были приняты в 2016 году в рамках Евразийского экономического союза. Они устанавливают требования к системе фармаконадзора, включая мониторинг и оценку безопасности лекарственных средств, а также процедуры обмена информацией между странами-членами ЕАЭС. Необходимость изменений в Правилах GVP ЕАЭС связана с развитием международных регуляторных практик и актуализацией опыта в области фармаконадзора.

1.1.2. Особенности фармаконадзора по применению противоопухолевых препаратов

Безусловно, фармаконадзор в онкологии имеет свои особенности, связанные с тяжестью основного заболевания и высокой частотой развития осложнений [29]. Увеличение продолжительности жизни способствует

преобладанию в онкологической популяции пожилых пациентов с вероятными сопутствующими заболеваниями [30].

В начальный период продажи лекарств большая часть информации о безопасности, содержащейся в общей характеристике лекарственного препарата, получена из клинических испытаний, в ходе которых изучалась безопасность и эффективность в контролируемых условиях [31]. Информация о безопасности, полученная в ходе клинических испытаний, может неточно отражать профиль безопасности препарата в клинической практике, а желание предоставить пациентам новейшие методы лечения вступает в противоречие с необходимостью всестороннего сбора данных об их безопасности [32].

Спонтанные отчеты пациентов/врачей являются наиболее распространенным и эффективным методом сбора данных о безопасности лекарственных средств [33]. При этом мотивацией для репортирования данных о безопасности лекарственных средств может служить забота об общественном здоровье, научное любопытство, желание распространить важную информацию (ответственность), этика или личное вовлечение [34].

Занижение сведений о побочных реакциях со стороны врачей связано с несколькими факторами, такими как боязнь совершить ошибку, нехватка времени, боязнь судебных исков, предпочтение публиковать отчеты о случаях нежелательных лекарственных реакций, а не следовать процедурам отчетности по фармаконадзору, незнание процедуры отчетности и уверенность в том, что лекарства на рынке полностью безопасны [35]. Хотя нежелательные реакции, о которых сообщается в отчетах о случаях, в конечном итоге выявляются системой фармаконадзора, необходима более сложная процедура обнаружения и регистрации, чем при спонтанных сообщениях врачей или пациентов. Кроме того, врачи могут считать токсичность препарата «нормальной» и неизбежной [36, 37]. Те же трудности существуют и при репортировании нежелательных реакций пациентами [38].

Таким образом, заниженное репортирование нежелательных реакций приводят к недооценке частоты нежелательных реакций. В свою очередь,

различие между опубликованным и фактическим профилем безопасности может оказывать неблагоприятное влияние на эффективность лечения, выживаемость и качество жизни пациентов [39].

1.2. Исследование структуры рынка противоопухолевых препаратов, как части фармацевтического рынка Российской Федерации

1.2.1. Система ценообразования на рынке противоопухолевых препаратов

В 2004 году Genentech представила препарат Bevacizumab для пациентов с поздней стадией колоректального рака. Препарат стоил 50 000 долларов за курс лечения и был связан с постепенным увеличением ожидаемой продолжительности жизни на пять месяцев. После объявления цен Genentech газеты опубликовали статьи с такими заголовками, как «Оружие против рака, вне досягаемости» в Washington Post [40] и «Цена на лекарства от рака, называемые «умопомрачительными» в USA Today [41]. Некоторые аналитики с Уолл-стрит опасались, что цены на Bevacizumab заставят Конгресс США регулировать цены на лекарства [42]. К 2011 году негативная реакция на Bevacizumab осталась в далеком прошлом. Компания Bristol-Myers Squibb установила цену на препарат от меланомы Ipilimumab под торговой маркой Yervoy в размере 120 000 долларов за курс терапии. Препарат был связан с увеличением продолжительности жизни на четыре месяца [43].

Такие препараты, как Bevacizumab и Ipilimumab, подпитывают мнение о том, что начальные цены на новые противоопухолевые препараты и другие препараты на так называемом «специальном» фармацевтическом рынке со временем растут и что это повышение не связано с величиной ожидаемой пользы для здоровья [44, 45, 46, 47]. Данное мнение было резюмировано в сообщении журнала The Lancet следующим образом: «Стоимость лекарств нового поколения становится несоразмерной дополнительной пользе» [48].

На фармацевтическом рынке противоопухолевые препараты занимают первое место по мировым расходам [49]. Средняя начальная цена противоопухолевых препаратов с поправкой на инфляцию и пользу для здоровья увеличивается приблизительно на 10 процентов ежегодно. Росту стоимости противоопухолевых препаратов также может способствовать покрытие расходов за счет средств страховых компаний и государственных фондов, а также отсутствие сопоставимых аналогов [43].

Таким образом, с учетом инфляции и преимуществ выживания стартовые цены на новые противоопухолевые препараты со временем выросли, и в ближайшее время причин и возможностей для изменения ценовой политики на рынке противоопухолевых препаратов ожидать сложно [43].

1.2.2. Влияние воспроизведенных препаратов и биоаналогов на динамику цен и потребления противоопухолевых препаратов

Согласно рекомендациям ВОЗ, внедрение в клиническую практику воспроизведенных лекарственных препаратов и биоаналогов является одной из стратегий повышения доступности терапии за счет снижения финансовой нагрузки на систему здравоохранения в целом и на пациентов в частности [50]. Воспроизведенный лекарственный препарат или дженерик – это лекарственный препарат, который содержит те же активные ингредиенты, что и оригинальный препарат, но производится другой компанией после истечения патента на оригинальный препарат. Лекарство-дженерик обычно стоит дешевле, чем оригинальный препарат, так как компания-производитель не тратит деньги на исследования и разработку нового препарата. Лекарство-дженерик должно проходить те же испытания на безопасность и эффективность, что и оригинальный препарат, прежде чем быть одобренным для использования. Оно в первую очередь может быть полезным для пациентов, которые не могут позволить себе оригинальный препарат или для тех, кто нуждается в длительном лечении. Кроме того, сам по себе выход на

рынок лекарства-дженерика может приводить к значительному снижению цены на оригинальный препарат [51].

1.3. Применение препарата оксалиплатин в клинической практике

Оксалиплатин представляет собой соединение платины третьего поколения. Его основной клеточной мишенью является ДНК, где он, подобно цисплатину и карбоплатину, образует поперечные связи [52]. На сегодняшний день для клинической практики доступны шесть соединений платины: цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин находятся в рутинном клиническом использовании во всем мире, тогда как недаплатин, лобаплатин и гептаплатин одобрены только в Японии, Китае и Южной Корее, соответственно [53]. Подобно другим препаратам платины, механизм действия оксалиплатина основан на его способности образовывать различные типы аддуктов с ДНК, блокируя репликацию и транскрипцию и, в конечном итоге, вызывая гибель клеток [54].

Оксалиплатин обладает широким спектром цитотоксичности, в т.ч. при устойчивости к цисплатину. Основными показаниями к его применению являются колоректальный рак и рак яичников [55]. Оксалиплатин был представлен в клиниках в 1996 году во Франции, в 1999 году в Европе и в 2002 году в США [52]. Единственным показанием для его применения был метастатический колоректальный рак. Позже профиль применения оксалиплатина был расширен на адъювантную терапию, но только в сочетании с 5-фторурацилом и лейковорином [56]. К основным отличиям оксалиплатина от цисплатина и карбоплатина можно отнести следующие: высокая эффективность при колоректальном раке – злокачественном новообразовании, при котором цисплатин не эффективен [57]; синергизм с фторпиримидинами – 5-фторурацилом и капецитабином [58, 59], что контрастирует с его низкой активностью в качестве монопрепарата [60]; уникальный профиль токсичности, отличающийся прогрессирующей и кумулятивной сенситивной

нейропатией, отличающийся от той, которая наблюдается при применении цисплатина или карбоплатина [61].

При распространенном колоректальном раке оксалиплатин оказался высокоэффективным в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином, причем эффективность химиотерапии достигала 50-60% при использовании различных способов введения 5-фторурацила (струйный, пролонгированная инфузия и режим хрономодуляции) [62]. Оксалиплатин снижает уровень тимидилатсинтазы в опухоли, что может усиливать противоопухолевый эффект 5-фторурацила. Высокая эффективность указанной комбинированной терапии позволяет использовать ее в неадьювантной терапии больных колоректальным раком с метастазами в печень. После достижения терапевтического эффекта такие больные могут быть оперированы [62, 63, 64]. У пациентов с метастазами в печени, которые считаются неоперабельными, хирургическое вмешательство возможно в 32-51% случаев после химиотерапии, включающей оксалиплатин, лейковорин и 5-фторурацил. Пятилетняя выживаемость пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, составляет 39-50%. Следует отметить, что при традиционных подходах 5-летняя выживаемость при наличии метастазов колоректального рака не превышает 5% [55].

Комбинация оксалиплатина, иринотекана, 5-фторурацила и лейковорина, используемая в первой линии химиотерапии, изучалась в нескольких исследованиях. Общая эффективность варьировала от 57 до 78%. Преимущество данной комбинации было продемонстрировано при сравнении со схемой, включающей иринотекан, 5-фторурацил и лейковорин (без оксалиплатина): частота наступления терапевтического эффекта составила 57% и 38% соответственно [55]. Комбинация оксалиплатина, иринотекана и Томдекса была эффективна для химиотерапии первой линии. Эффективность этой схемы составила 60%. Таким образом, применение Томудекса вместо 5-фторурацила и лейковорина представляется весьма оправданным [55]. При местнораспространенном раке прямой кишки применение оксалиплатина в

сочетании с лучевой терапией позволило увеличить число сфинктерсохраняющих операций [55].

Множество исследований подтвердили эффективность использования оксалиплатина при лечении широкого спектра злокачественных новообразований (например, рака поджелудочной железы, пищевода, желудка, желчевыводящих путей, легких, мочевого пузыря, яичников, молочной железы и яичек) [65].

Еще одним заболеванием, при котором препараты на основе платины играют важную роль, является немелкоклеточный рак легкого. При комбинации оксалиплатина с гемцитабином общий ответ при этом типе рака варьировал от 33,4 до 46,4%. Комбинированная химиотерапия одной линии с оксалиплатином и паклитакселом была эффективна у 25% пациентов [55].

При раке поджелудочной железы комбинация оксалиплатина и гемцитабина позволила добиться общего ответа в 39% случаев при минимальной токсичности. Добавление 5-фторурацила и лейковорина к комбинации оксалиплатина и гемцитабина позволило добиться эффективности у 29% пациентов и полного ответа у 11% [55].

Наиболее частыми нежелательными явлениями при назначении оксалиплатина являются [66]:

- гематологическая токсичность:
 - нейтропения (8–27%) [67, 68, 69, 70, 71, 72];
 - тромбоцитопения (9–13%) [67, 69];
- периферическая сенсорная нейропатия (5–14%) [69, 70, 71, 72];
- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта [67, 68, 69, 72]:
 - диарея (6–10%);
 - тошнота/рвота (7–10%);
 - анорексия (5%).

Следует отметить, что только в двух исследованиях сообщалось о реакциях гиперчувствительности, возникающих у 5–20% пациентов [71, 73]. Реакции гиперчувствительности часто встречаются при повторном назначении оксалиплатина и, даже если физиопатология не была полностью оценена, обычно это Ig-E-опосредованные аллергические реакции I типа [74, 75, 76], в то время как другие иммуноопосредованные реакции встречаются реже и имеют специфические клинические особенности [77, 78]. В частности, в одном из исследований среди выявленных побочных эффектов конкретно указывалась аллергическая реакция [71]. Также хорошо известно, что периферическая сенсорная нейропатия возникает при применении высоких кумулятивных доз оксалиплатина [66].

В целом, можно заключить, что оксалиплатин вызывает 2 различных группы реакций. Первая группа представляет собой преходящий острый синдром, который может появиться во время или вскоре после первых нескольких инфузий. Вторая группа представляет собой кумулятивную сенсорную нейропатию, которая развивается постепенно [79, 80, 81, 82].

Острая нейропатия часто начинается с парестезий (ощущений щекотки или покалывания в коже, дистальных или периоральных), дизестезии (аномальных ощущений прикосновения, часто связанных с болью) или того и другого, которые обычно исчезают через несколько часов или дней и наблюдаются чаще при более высоких дозах, например, от 130 до 180 мг/м². В 1–2% всех случаев также может возникнуть преходящая глоточно-гортанная дизестезия, вызывающая ощущение затруднения дыхания или глотания. Этот острый синдром зависит от скорости инфузии [83]. Увеличение продолжительности инфузии с 2 до 6 часов во время последующих циклов терапии часто предотвращает рецидивы острого псевдоларингоспазма за счет снижения максимальной концентрации (C_{max}) примерно на 32% [84]. Другие симптомы, связанные с острым синдромом, – мышечные сокращения. Их часто описывают как «спазмы» или «судороги», скованность рук или ног или неспособность ослабить захват; иногда они поражают ноги или вызывают

сокращение челюсти. Острая нейропатия также индуцируется или усугубляется воздействием холода [82, 83].

Хроническая нейропатия вызывает преимущественно сенсорную дисфункцию с дистальными парестезиями. Они часто прогрессируют до сенсорной атаксии и функциональных нарушений. Эти симптомы коррелируют с кумулятивной дозой оксалиплатина. Диапазон доз составляет от 780 до 850 мг/м², что соответствует примерно 6 циклам при высокой дозе 130 мг/м² или 9 циклам при умеренной дозе 85 мг/м² [83]. В одном рандомизированном исследовании с использованием общих критериев токсичности Национального института рака (National Cancer Institute) NCI-CTC, нейротоксичность 3 степени (тяжелая потеря чувствительности, нарушающая функцию) наблюдалась у 18% всех пациентов, а предполагаемая частота тяжелой нейропатии при дозе 85 мг/м² за цикл составила 10% после 9 циклов, 25% после 12 циклов и 50% после 14 циклов [79]. Хроническая нейропатия длится долго. У 10% пациентов с симптомами нейропатии продолжалась более 2 лет [85]. Другие исследования обнаружили обратимость в течение 6 месяцев [82, 86].

1.4. Фармакоэкономическая эффективность применения оксалиплатина

Фармакоэкономические исследования химиотерапевтических препаратов играют ключевую роль в современной медицинской практике, предоставляя важную информацию о стоимости и эффективности лекарственных средств. Эти исследования представляют собой анализ затрат на лечение и его результатов, с тем чтобы определить оптимальное соотношение между затратами и пользой для общества и здравоохранения [87, 88].

Во-первых, проведение фармакоэкономических исследований помогает определить эффективность и экономическую целесообразность

использования химиотерапевтических препаратов. Анализ стоимости лечения в сочетании с оценкой его клинических результатов позволяет выявить препараты, обладающие оптимальным соотношением между затратами и эффективностью. Это особенно важно в условиях ограниченности ресурсов здравоохранения, когда необходимо обеспечить доступность лечения для как можно большего числа пациентов при ограниченном финансировании.

Во-вторых, фармакоэкономические исследования способствуют принятию обоснованных решений на уровне здравоохранения и государственной политики. Полученные данные помогают здравоохранительным организациям и правительствам оптимизировать расходы на закупку медикаментов, а также разрабатывать стратегии ценообразования и механизмы компенсации затрат на лечение. Это позволяет обеспечить доступность лечения для всех слоев населения при оптимальном использовании государственных ресурсов.

Кроме того, фармакоэкономические исследования способствуют развитию инновационных технологий и лекарственных препаратов. Анализ стоимости лечения и сравнение различных терапевтических стратегий стимулирует фармацевтические компании к разработке более эффективных и экономически обоснованных в применении препаратов. Это способствует улучшению качества здравоохранения и снижению общественной нагрузки в результате болезней.

Таким образом, фармакоэкономические исследования химиотерапевтических препаратов являются неотъемлемой частью современной медицинской практики, обеспечивая оптимальное соотношение между затратами и эффективностью лечения, а также способствуя развитию инноваций и оптимизации здравоохранения на уровне общества.

Такое исследование включает в себя ряд ключевых компонентов:

1. Моделирование заболевания. В основе фармакоэкономического исследования лежит создание математических моделей заболевания, которые

могут отражать естественный ход болезни, эффективность лечения и его влияние на здоровье пациентов.

- a. Медицинская модель. Основой фармакоэкономического исследования является разработка математической модели, которая отражает клинические события и последствия лечения.
- b. Модель принятия решений. Включает в себя определение альтернативных стратегий лечения и сравнение их эффективности и затрат.

2. Оценка эффективности. Исследование эффективности лекарственных препаратов включает в себя сбор данных о клинических исходах, таких как продолжительность жизни, качество жизни и заболеваемость. Данные оцениваются с использованием статистических методов для определения степени полезности и эффективности препарата.

3. Оценка затрат. Оценка затрат включает в себя все расходы, связанные с лечением, такие как стоимость лекарств, диагностические процедуры, госпитализации, визиты к врачу и т.д. Это позволяет определить полную стоимость лечения пациента.

- a. Прямые медицинские затраты. Включают в себя стоимость препаратов, процедур, визитов к врачу, госпитализаций и других медицинских услуг, прямо связанных с лечением.
- b. Непрямые медицинские затраты. Это затраты, которые не непосредственно связаны с лечением, но возникают из-за болезни, например, потеря дохода из-за нетрудоспособности пациента.
- c. Социальные и экономические затраты. Оцениваются шире и могут включать в себя затраты на уход за пациентом и его семьей, а также потерю производительности в обществе.

4. Анализ стоимости-эффективности. На основе собранных данных проводится анализ стоимости-эффективности, который позволяет определить, насколько эффективно применение конкретного препарата с точки зрения использованных ресурсов здравоохранения. Это обычно выражается через

показатель инкрементального коэффициента затрат на один выигранный год жизни (ICER).

В литературе присутствуют несколько исследований, посвященных фармакоэкономической эффективности оксалиплатина. Так, в систематическом обзоре и мета-анализе Pandor A. et al. (2006) была проведена оценка клинической и экономической эффективности оксалиплатина и капецитабина для адъювантного лечения рака толстой кишки [89]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что и капецитабин, и FOLFOX4 клинически эффективны и экономически выгодны по сравнению со схемами 5-FU/LV (схема клиники Мэйо и схема де Грамона). Однако полученные данные нельзя назвать исчерпывающими, и в заключении авторы настаивают на необходимости дальнейших работ, направленных на более глубокое и всестороннее изучение показаний к применению оксалиплатина, его эффективности, переносимости и стоимости различных схем лечения оксалиплатином/фторпиримидином; а также изучение влияния продолжительности лечения на эффективность; неблагоприятные события [90].

Наряду с классическими химиотерапевтическими препаратами, в клиническую практику стремительно внедряются инновационные терапевтические агенты, такие как моноклональные антитела и препараты для персонализированной терапии, основанной на генетических особенностях опухолевых клеток. Тем не менее, экономическая целесообразность применения таких препаратов всё ещё вызывает вопросы при их текущей стоимости [91].

Таким образом, выбор оптимальных препаратов для проведения химиотерапии все еще остается предметом дискуссий со значительными институциональными различиями. Разрозненность подходов к изучению клинико-экономической эффективности различных химиотерапевтических

препаратов и неоднородность имеющихся данных диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Исследование выполнено в три этапа.

На первом этапе работы для решения задачи 1 проведено исследование структуры рынка противоопухолевых препаратов в Российской Федерации за период с 01.01.2015 по 31.12.2022 гг.

На втором этапе работы для решения задачи 2 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.

На третьем этапе работы для решения задачи 3 был выполнен фармакоэкономический анализ применения дженериков оксалиплатина и оригинального препарата Элоксатин® у пациентов с метастатическим раком толстой кишки.

2.1.1. Исследование структуры рынка противоопухолевых препаратов

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.

В качестве исходных данных для исследования использовались официальные отчеты маркетингового агентства DSM Group о динамике развития фармацевтического рынка России за период 2015 – 2022 гг. и отчеты

агентства IMS, содержащие данные о рынке противоопухолевых препаратов за тот же период.

Важным аспектом исследования стало введение курсовой дозы препарата как единицы анализа. Под курсовой дозой препарата понимается полный курс лечения одного пациента оксалиплатином в рамках стандартной схемы химиотерапии. Введение данной концепции обусловлено отсутствием утвержденной Defined Daily Dose (DDD – определенной суточной дозы) для оксалиплатина, что делает невозможным использование стандартного метода DDD для анализа потребления препарата.

В отличие от многих других лекарственных средств, для оксалиплатина не установлены стандартные суточные дозировки, так как его применение в онкологии основано на индивидуализированных схемах лечения с учетом массы тела, состояния пациента и длительности курса терапии. Это делает DDD неприменимым в данном контексте.

Курсовые дозы оксалиплатина основаны на общепринятых схемах лечения онкологических заболеваний, где препарат вводится в строго определенной дозировке, рассчитанной на один курс химиотерапии. Например, стандартная схема введения оксалиплатина при колоректальном раке включает применение препарата в дозе 85 мг/м² каждые две недели, что составляет один курс лечения. Соответственно, курсовая доза – это объем препарата, применяемый для завершения одного полного курса терапии. Использование пациенто-курсов и курсовых доз вместо DDD обеспечивает точную оценку реального потребления препарата, позволяет анализировать влияние на бюджет и рассчитать стоимость лечения одного пациента при различных схемах лечения. Этот подход учитывает специфические особенности применения оксалиплатина и позволяет адаптировать фармакоэкономический анализ к реалиям онкологической практики.

2.1.2. Фармакоэпидемиологическое исследование

Ретроспективное фармакоэпидемиологическое наблюдательное исследование было выполнено в 2015 – 2023 годах в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», сбор материала осуществлялся на базе «Центра мониторинга эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств» ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора.

Объектом исследования выступали спонтанные сообщения (СС) о нежелательных реакциях при применении препаратов с МНН оксалиплатин, зарегистрированные в компьютерной базе данных подсистемы «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора за периоды с 01.01.2015 по 01.09.2023.

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. Исключались из исследования дубликаты и невалидные отчеты [92].

На основе содержащихся в СС сведений с помощью программы Microsoft Office Excel 2007 была создана база данных, в которой выделены следующие разделы:

1. Информация о пациенте: инициалы, пол, возраст, вес, аллергологический анамнез, наличие беременности у пациентов женского пола, заболевания печени и почек. Также учитывался регион проживания пациента, из которого поступило сообщение.
2. Сведения о подозреваемом/подозреваемых ЛП: кем и где назначен препарат, МНН и торговое наименование (ТН), фирма-производитель, показание к применению, путь и кратность введения, разовая и суточная дозы, даты терапии и ее продолжительность до наступления нежелательной

реакции. Дополнительно нами устанавливался класс ЛП согласно Анатомо-терапевтико-химической (АТХ) классификации.

3. Данные, относящиеся к нежелательной реакции: описание неблагоприятной реакции, даты развития и разрешения, меры по коррекции нежелательного явления: отмена ЛП, снижение дозы ЛП, отмена сопутствующей терапии, терапия нежелательной реакции (если понадобилась и в чем заключалась); исход, критерий серьезности.

4. Степень достоверности причинно-следственной связи между развитием нежелательной реакции и приемом ЛП.

5. Соответствие назначения рекомендациям официально утвержденных инструкций.

К серьезным нежелательным реакциям согласно пункту 51 статьи 4 главы 1 Федерального закона N 61 «Об обращении лекарственных средств» были отнесены реакции организма, связанные с применением лекарственного препарата, приведшие к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющие собой угрозу жизни; требующие госпитализации или приведшие к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности; иные клинически значимые события [93].

При установлении предвиденности/непредвиденности нежелательных явлений использовалось определение, содержащееся в пункте 52 статьи 4 главы 1 Федерального закона №61-ФЗ: нежелательная реакция организма ... - сущность, тяжесть или исход которой не соответствуют информации о лекарственном препарате, содержащейся в протоколе его клинического исследования, брошюре исследователя или в инструкции по применению лекарственного препарата [93].

Для верификации непредвиденных нежелательных реакций в качестве информационной базы официально утвержденных инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории РФ [94], использовался сайт государственного реестра лекарственных препаратов [95]. В отдельную группу мы выделяли случаи, где

указывалась неэффективность ЛП. В настоящее время в утвержденных инструкциях по медицинскому применению ЛС в разделе «Побочные эффекты» неэффективность ЛП не описана, однако, такое понятие введено в терминологию нежелательных реакций ВОЗ [96].

Все лекарственные препараты классифицировались согласно АТХ классификации ЛС [97]. В нашей работе использовался первый уровень АТХ – классификации, рекомендованный ВОЗ для проведения сравнений на международном уровне.

Все нежелательные реакции были классифицированы в соответствии с системно-органным классом (SOC) в соответствии с терминологией MedDRA. Это обеспечивало стандартизированное распределение нежелательных реакций по органам и системам организма, что позволило объективно оценить профиль безопасности препарата [98].

2.1.3. Анализ нежелательных реакций

Анализ нежелательных реакций проводили по классификации Медицинский словарь для регуляторной деятельности (англ. – *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA). MedDRA – это медицинский терминологический словарь, используемый для классификации нежелательных реакций, связанных с применением медицинских препаратов. MedDRA управляется Организацией по поддержке и ведению (англ. – *Maintenance and Support Services Organization*, MSSO)), подотчетной Международной федерации фармацевтических производителей и ассоциаций (англ. – *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations*, IFPMA). Словарь классификации нежелательных реакций одобрен Международной конференцией по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (англ. – *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, ICH). В работе использовали Вводное руководство по MedDRA версии 24.1 (2021 г) [98].

Все нежелательные реакции были классифицированы в соответствии с системно-органным классом (SOC) [98]. SOC – это высший уровень иерархии, который обеспечивает самую широкую концепцию для извлечения данных. SOC образуют группы по:

- этиологии (например, SOC Инфекции и инвазии);
- основному месту проявления (например, SOC Желудочно-кишечные нарушения);
- целевому назначению (например, SOC Хирургические и медицинские процедуры).

2.1.4. Фармакоэкономический анализ

На третьем этапе исследования выполнен фармакоэкономический анализ применения дженериков оксалиплатина в сравнении с оригинальным препаратом Элоксатин® в составе схемы оксалиплатин + лейковорин + 5-фторурацил (mFOLFOX6) в качестве первой линии химиотерапии у пациентов с метастатическим раком толстой кишки.

В ходе настоящего исследования была построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel, которая позволяет оценить затраты при применении дженериков оксалиплатина в сравнении с оригинальным препаратом Элоксатин®.

При проведении клинико-экономического анализа руководствовались следующими рекомендациями:

- Методическими рекомендациями по проведения сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата, утвержденными приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 23 декабря 2016г. №145-од [99].

Схема mFOLFOX6 представляет собой комбинацию химиотерапевтических препаратов, используемую в лечении

метастатического рака толстой кишки. Она включает в себя следующие препараты:

- 5-фторурацил (5-FU);
- лейковорин;
- оксалиплатин.

Эта схема химиотерапии обычно используется в качестве первой линии лечения у пациентов с метастатическим раком толстой кишки. Она может быть эффективной в уменьшении размеров опухоли и замедлении прогрессирования заболевания. Однако, решение о применении данной схемы лечения должно приниматься врачом на основе индивидуальных особенностей каждого пациента.

Расчет затрат в модели проводился по методу минимизации затрат. В модели были учтены следующие прямые медицинские затраты:

- затраты на химиотерапию;
- затраты на купирование неблагоприятных событий.

Прямые затраты на терапию включали в себя затраты на терапию 5-фторурацилом и лейковорин в сочетании с оксалиплатином в течение 9 курсов терапии на основании данных о стоимости из Государственного реестра цен на ЖНВЛП [100], а также данных сайта Единой информационной системы в сфере закупок (www.zakupki.gov.ru).

Прямые медицинские затраты на купирование неблагоприятных событий рассчитывались на основании нормативов, заложенных в Территориальной программе государственных гарантий (ТПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов (Постановление Правительства Москвы от 30 декабря 2020 г. N 2401-ПП «О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов»).

Анализ чувствительности проводили при многократном изменении входных параметров – стоимости сравниваемых ЛП в пределах $\pm 10\%$. Поскольку эффективность препаратов сопоставима и в клинико-экономическом анализе использовали метод анализа минимизации затрат, анализ чувствительности в отношении эффективности сравниваемых препаратов не применялся.

Для проведения анализа использовали следующие формулы.

1. Общая стоимость лечения:

Формула для расчета общей стоимости лечения:

$$Cost = C_{\text{dose}} \times N_{\text{courses}}$$

где:

- $Cost$ – общая стоимость лечения,
- C_{dose} – стоимость одной курсовой дозы препарата,
- N_{courses} – количество курсов химиотерапии за год.

2. Анализ минимизации затрат рассчитывают по следующей формуле:

$$CMA = DC_{\text{orig}} - DC_{\text{gen}},$$

как разница в затратах между лечением оригинальным препаратом и дженериком, где:

- CMA – показатель разницы затрат,
- DC_{orig} – прямые затраты при лечении оригинальным препаратом,
- DC_{gen} – прямые затраты при лечении дженериком.

3. Экономия бюджетных средств на 1000 пациентов:

Формула для расчета экономии на 1000 пациентов:

$$\Delta C_{1000} = (C_{\text{orig}} - C_{\text{gen}}) \times \frac{1000}{N_{\text{courses}}}$$

где:

ΔC_{1000} – это экономия бюджетных средств на 1000 пролеченных пациентов при переходе с оригинального препарата на дженерик;

- C_{orig} – общая стоимость лечения оригинальным препаратом,
- C_{gen} – общая стоимость лечения дженериком,
- 1000 – стандартное число пациентов, на которое проводится расчет,
- $N_{courses}$ – общее количество курсов химиотерапии за год.

4. Оценка затрат на коррекцию нежелательных реакций:

Формула для расчета дополнительных затрат на лечение нежелательных реакций:

$$Cost_{AR} = Price \times F_{AR} \times N_{patients},$$

где:

- $Cost_{AR}$ – дополнительные затраты на лечение нежелательных реакций,
- $Price$ – тариф ОМС,
- F_{AR} – частота нежелательных реакций,
- $N_{patients}$ – количество пациентов.

5. Анализ потенциальной выгоды:

Общая выгода складывается из экономии бюджетных средств на стоимости лечения и снижения затрат на нежелательные реакции:

$$C_{total} = \Delta C + \Delta C_{AR-GI} + \Delta C_{AR-vascular}$$

где:

- C_{total} – суммарная годовая выгода,
- ΔC – экономическая выгода,
- ΔC_{AR-GI} – выгода от снижения частоты ЖКТ-нарушений,
- $\Delta C_{AR-vascular}$ – выгода от снижения частоты сосудистых нарушений.

6. Потенциальная выгода на 1000 пациентов по профилактике нежелательных реакций:

Потенциальная выгода на 1000 пациентов при снижении частоты нежелательных реакций:

$$\Delta C_{AR-1000} = Price \times F_{AR} \times 1000,$$

где:

- $\Delta C_{AR-1000}$ – это экономия бюджетных средств на 1000 пациентов от снижения частоты нежелательных реакций,
- *Price* – тариф ОМС на лечение одного случая нежелательной реакции,
- F_{AR} – частота нежелательной реакции,
- 1000 – стандартное количество пациентов для расчета.

2.2. Статистическая обработка данных

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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Исследование структуры рынка противоопухолевых препаратов

3.1.1. Контент-анализ рынка противоопухолевых препаратов

Рынок противоопухолевых препаратов стремительно развивается, поправки и дополнения в Анатомо-терапевтическо-химическую классификацию (АТХ) регулярно вносятся на основании решений Международной рабочей группы ВОЗ по методологии статистики лекарственных средств. Далее представлено состояние раздела противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы (АТХ код L) на 01.01.2024 года. В данный раздел включены:

- L01 – Противоопухолевые препараты;
- L02 – Противоопухолевые гормональные препараты;
- L03 – Иммуностимуляторы;
- L04 – Иммунодепрессанты.

В соответствии с целью работы первый раздел проанализирован более подробно. Раздел противоопухолевые препараты подразделяется на следующие подразделы:

- L01A – Алкилирующие препараты
- L01B – Антиметаболиты
- L01C – Алкалоиды растительного происхождения
- L01D – Противоопухолевые антибиотики
- L01E – Ингибиторы протеинкиназы
- L01F – Моноклональные антитела и конъюгаты антител
- L01X – Другие противоопухолевые препараты

Алкилирующие препараты (L01A)

Особенностью алкилирующих препаратов является их способность взаимодействовать с ДНК клеток. Алкильная группа при этом присоединяется к гуаниновому нуклеотидному основанию ДНК, у 7-го атома азота пуринового кольца, препятствуя делению и росту опухолевых клеток. В данный раздел входят следующие препараты (Таблица 1).

Таблица 1 — Алкилирующие препараты (L01A)

		Действующие вещества	Торговые наименования
L01AA	Аналоги азотистого иприта	9	26
L01AB	Алкилсульфонаты	3	7
L01AC	Этиленимины	3	3
L01AD	Производные нитрозомочевины	8	9
L01AG	Эпоксиды	1	1
L01AX	Прочие алкилирующие препараты	4	16
Всего		28	62

Аналоги азотистого иприта включают в себя: Циклофосфамид, Хлорамбуцил, Мелфалан, Хлорметин, Ифосфамид, Трофосфамид, Преднимустин, Бендамустин, Мелфалана флуфенамид. На 9 МНН приходится 26 препаратов – в среднем по 2,9 препарата на одно действующее вещество.

Алкилсульфонаты включают в себя: Бусульфан, Треосульфан, Манносульфан. На 3 МНН приходится 7 препаратов – в среднем по 2,3 препарата на одно действующее вещество.

Этиленимины включают в себя: Тиотепа, Триазиквон, Карбоквон. На 3 МНН приходится 3 препарата – каждому действующему соответствует один препарат.

Производные нитрозомочевины включают в себя: Кармустин, Ломустин, Семустин, Стрептозоцин, Фотемустин, Нимустин, Ранимустин, Урамустин. На 8 МНН приходится 9 препаратов – в среднем по 1,1 препарата на одно действующее вещество.

Эпоксиды включают в себя один препарат (действующее вещество) – Этоглуцид.

Прочие алкилирующие препараты включают в себя: Митобронитол, Пипоброман, Темозоломид, Дакарбазин. На 4 МНН приходится 16 препаратов – в среднем по 4 препарата на одно действующее вещество.

Антиметаболиты (L01B)

Особенностью антиметаболитов является их способность вмешиваться в метаболические процессы клеток, что приводит к нарушению синтеза ДНК и РНК, а также к нарушению деления и роста клеток. Механизм действия основан на ингибировании биохимических механизмов, критически необходимых для пролиферации клеток. В данный раздел входят следующие препараты (Таблица 2).

Таблица 2 — Антиметаболиты (L01B)

		Действующие вещества	Торговые наименования
L01BA	Аналоги фолиевой кислоты	4	27
L01BB	Аналоги пурина	6	20
L01BC	Аналоги пиримидина	9 (13)	52 (54)
Всего		19 (23)	99 (101)

Аналоги фолиевой кислоты включают в себя: Метотрексат, Ралтитрексид, Пеметрексед, Пралатрексат. На 4 МНН приходится 27 препаратов – в среднем по 6,8 препарата на одно действующее вещество.

Аналоги пурина включают в себя: Меркаптопурин, Тиогуанин, Кладрибин, Флударабин, Клофарабин, Неларабин. На 6 МНН приходится 20 препаратов – в среднем по 3,3 препарата на одно действующее вещество.

Аналоги пиримидина включают в себя: Цитарабин, Фторурацил, Тегафур, Кармофур, Гемцитабин, Капецитабин, Азациитидин, Децитабин, Флоксуридин, Фторурацил в комбинации с другими препаратами, Тегафур в комбинации с другими препаратами, Децитабин в комбинации с другими препаратами, Трифлуридин в комбинации с другими препаратами. На 9 МНН (и 4 их комбинации с другими препаратами) приходится 54 препарата – в среднем по 6 препаратов на одно действующее вещество.

Алкалоиды растительного происхождения (L01C)

Данные лекарственные средства производятся из растительных источников и обладают высокой биологической активностью. Они могут вмешиваться в различные процессы клеточного деления и роста, такие как синтез ДНК, митоз и формирование микротрубочек, что приводит к снижению скорости деления и роста опухолевых клеток. Кроме того, некоторые алкалоиды могут взаимодействовать с белками, которые участвуют в регуляции клеточного цикла, и тем самым приводить к апоптозу (программированной гибели) опухолевых клеток. В данный раздел входят следующие препараты (Таблица 3).

Таблица 3 — Алкалоиды растительного происхождения (L01C)

		Действующие вещества	Торговые наименования
L01CA	Алкалоиды барвинка и его аналоги	6	21

L01CB	Производные подофиллотоксина	2	9
L01CC	Производные колхицина	1	1
L01CD	Таксоиды	4 (5)	44
L01CE	Ингибиторы топоизомеразы 1	4	5
L01CX	Алкалоиды растительного происхождения и другие препараты естественного происхождения	1	2
Всего		18 (19)	82

Алкалоиды барвинка и его аналоги включают в себя: Винбластин, Винкристин, Виндезин, Винорелбин, Винфлунин, Винтафолид. На 6 МНН приходится 21 препаратов – в среднем по 3,5 препарата на одно действующее вещество.

Производные подофиллотоксина включают в себя: Этопозид и Тенипозид. На 2 МНН приходится 9 препаратов – в среднем по 4,5 препарата на одно действующее вещество.

Производные колхицина включают в себя один препарат (действующее вещество) – Демеколцин.

Таксоиды включают в себя: Паклитаксел, Доцетаксел, Паклитаксел полиглумекс, Кабазитаксел и комбинацию Паклитаксел + энцехидар. На 4 МНН (и одну их комбинацию) приходится 44 препаратов – в среднем по 11 препаратов на одно действующее вещество.

Ингибиторы топоизомеразы 1 включают в себя: Топотекан, Иринотекан, Этиринотекан пегол, Белотекан. На 4 МНН приходится 5 препаратов – в среднем по 1,3 препарата на одно действующее вещество.

Алкалоиды растительного происхождения и другие препараты естественного происхождения включают в себя Трабектедин – одно действующее вещество, представленное двумя препаратами.

Противоопухолевые антибиотики (L01D)

Данная группа преимущественно представлена продуктами метаболизма различных микроорганизмов, в том числе, разных видов почвенных грибов. Эти вещества способны подавлять рост и пролиферацию злокачественных клеток, однако зачастую обладают низкой избирательностью. Противоопухолевые антибиотики обычно применяются в комбинации с другими лекарственными препаратами, такими как цитостатики, для достижения наилучшего эффекта. В данный раздел входят следующие препараты (Таблица 4).

Таблица 4 — Противоопухолевые антибиотики (L01D)

		Действующие вещества	Торговые наименования
L01DA	Актиномицины	1	3
L01DB	Антрациклины и родственные препараты	11	36
L01DC	Прочие противоопухолевые антибиотики	4	14
Всего		16	53

Актиномицины включают в себя Дактиномицин – одно действующее вещество, представленное тремя препаратами.

Антрациклины и родственные препараты включают в себя: Доксорубицин, Даунорубицин, Эпирубицин, Акларубицин, Зорубицин, Идарубицин, Митоксантрон, Пирарубицин, Валрубицин, Амрубицин,

Пиксантрон. На 11 МНН приходится 36 препаратов – в среднем по 3,3 препарата на одно действующее вещество.

Прочие противоопухолевые антибиотики включают в себя: Блеомицин, Пликамицин, Митомицин, Иксабепилон. На 4 МНН приходится 36 препаратов – в среднем по 3,5 препарата на одно действующее вещество.

Ингибиторы протеинкиназы (L01E)

Протеинкиназы – это ферменты, которые фосфорилируют (добавляют фосфатную группу) к белку и могут модулировать его функцию. Ингибиторы протеинкиназы блокируют активность этих ферментов, которые участвуют в регуляции различных сигнальных путей в клетках. Эти сигнальные пути могут быть связаны с ростом и делением клеток, а также с апоптозом. В данный раздел входят следующие препараты (Таблица 5).

Таблица 5 — Ингибиторы протеинкиназы (L01E)

		Действующие вещества	Торговые наименования
L01EA	Ингибиторы BCR-ABL тирозинкиназы	6	6
L01EB	Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)	11	12
L01EC	Ингибиторы серин-треонинкиназы B-Raf (BRAF)	3	3
L01ED	Ингибиторы киназы анапластической лимфомы (ALK)	5	5

L01EE	Ингибиторы митоген-активированной протеинкиназы (MEK)	4	4
L01EF	Ингибиторы циклин-зависимой киназы (CDK)	3	3
L01EG	Ингибиторы киназы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR)	4	5
L01EH	Ингибиторы тирозинкиназы рецептора 2 (HER2) эпидермального фактора роста человека	3	5
L01EJ	Ингибиторы янус-ассоциированной киназы (JAK)	4	4
L01EK	Ингибиторы тирозинкиназы рецептора фактора роста эндотелия сосудов (EGFR)	4	4
L01EL	Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK)	5	5
L01EM	Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)	5	5
L01EN	Ингибиторы тирозинкиназы рецептора фактора роста фибробластов (FGFR)	4	4

L01EX	Прочие ингибиторы протеинкиназы	25	25
Всего		86	88

Ингибиторы BCR-ABL тирозинкиназы включают в себя: Иматиниб, Дазатиниб, Нилотиниб, Бозутиниб, Понатиниб, Асциминиб. На каждое из шести МНН приходится по одному препарату.

Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) включают в себя: Гефитиниб, Эрлотиниб, Афатиниб, Осимертиниб, Роцилетиниб, Олмутиниб, Дакомитиниб, Икотиниб, Лазертиниб, Мобоцертиниб, Аумолертиниб. На 11 МНН приходится 12 препаратов – в среднем по 1,1 препарата на одно действующее вещество.

Ингибиторы серин-треонинкиназы B-Raf (BRAF) включают в себя: Вемурафениб, Дабрафениб, Энкорафениб. На каждое из трех МНН приходится по одному препарату.

Ингибиторы киназы анапластической лимфомы (ALK) включают в себя: Кризотиниб, Церитиниб, Алектиниб, Бригатиниб, Лорлатиниб. На каждое из пяти МНН приходится по одному препарату.

Ингибиторы митоген-активированной протеинкиназы (MEK) включают в себя: Траметиниб, Кобиметиниб, Биниметиниб, Селуметиниб. На каждое из четырех МНН приходится по одному препарату.

Ингибиторы циклин-зависимой киназы (CDK) включают в себя: Палбоциклиб, Рибоциклиб, Абемациклиб. На каждое из трех МНН приходится по одному препарату.

Ингибиторы киназы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) включают в себя: Темсиролимус, Эверолимус, Ридафоролимус, Сиролимус. На 4 МНН приходится 5 препаратов – в среднем по 1,3 препарата на одно действующее вещество.

Ингибиторы тирозинкиназы рецептора 2 (HER2) эпидермального фактора роста человека включают в себя: Лапатиниб, Нератиниб, Тукатиниб.

На 3 МНН приходится 5 препаратов – в среднем по 1,7 препарата на одно действующее вещество.

Ингибиторы янус-ассоциированной киназы (JAK) включают в себя: Руксолитиниб, Федратиниб, Пакритиниб, Момелотиниб. На каждое из четырех МНН приходится по одному препарату.

Ингибиторы тирозинкиназы рецептора фактора роста эндотелия сосудов (EGFR) включают в себя: Акситиниб, Цедираниб, Тивозаниб, Фрухитиниб. На каждое из четырех МНН приходится по одному препарату.

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK) включают в себя: Ибрутиниб, Акалабрутиниб, Занубрутиниб, Орелабрутиниб, Пиртобрутиниб. На каждое из пяти МНН приходится по одному препарату.

Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) включают в себя: Иделалисиб, Копанлисиб, Алпелисиб, Дувелисиб, Парсаклисиб. На каждое из пяти МНН приходится по одному препарату.

Ингибиторы тирозинкиназы рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) включают в себя: Эрдафитиниб, Пемигатиниб, Инфигратиниб, Футибатиниб. На каждое из четырех МНН приходится по одному препарату.

Прочие ингибиторы протеинкиназы включают в себя: Сунитиниб, Сорафениб, Пазопаниб, Вандетаниб, Регорафениб, Маситиниб, Кабозантиниб, Ленватиниб, Нинтеданиб, Мидостаурин, Квизартиниб, Ларотректиниб, Гилтеритиниб, Энтректиниб, Пексидартиниб, Эрдафитиниб, Капматиниб, Авапритиниб, Рипретиниб, Пемигатиниб, Тепотиниб, Селперкатиниб, Пралсетиниб, Суруфатиниб, Умбралисиб. На каждое из 25 МНН приходится по одному препарату.

Моноклональные антитела и конъюгаты антител (L01F)

Моноклональные антитела – это белки, которые специфически связываются с определенными молекулами на поверхности опухолевых клеток, что позволяет им выделяться из здоровых клеток и уничтожаться иммунной системой. Конъюгаты антител – это молекулы, которые состоят из

моноклональных антител, связанных с другими лекарственными препаратами, такими как цитостатики или радиоизотопы. Это позволяет доставлять лекарственные препараты непосредственно к опухолевым клеткам и уменьшать их токсичность для здоровых тканей. В данный раздел входят следующие препараты (Таблица 6).

Таблица 6 — Моноклональные антитела и конъюгаты антител (L01F)

		Действующие вещества	Торговые наименования
L01FA	Ингибиторы CD20 (кластеры дифференцировки 20)	3	3
L01FB	Ингибиторы CD22 (кластеры дифференцировки 22)	2	2
L01FC	Ингибиторы CD38 (кластеры дифференцировки 38)	2	2
L01FD	Ингибиторы HER2 (рецептора 2 эпидермального фактора роста человека)	6	6
L01FE	Ингибиторы EGFR (рецептора эпидермального фактора роста)	3	3
L01FF	Ингибиторы PD-1 / PDL-1 (белок запрограммированной гибели клеток 1 / лиганд	12	12

	запрограммированной смерти 1)		
L01FG	Ингибиторы VEGF / VEGFR (фактора роста эндотелия сосудов)	2	2
L01FX	Прочие моноклональные антитела	25	25
Всего		55	55

Ингибиторы CD20 (кластеры дифференцировки 20) включают в себя: Ритуксимаб, Офатумумаб, Обинутузумаб. На каждое из трех МНН приходится по одному препарату.

Ингибиторы CD22 (кластеры дифференцировки 22) включают в себя: Инотузумаб озогамицин, Моксетумумаб пасудотокс. На каждое из двух МНН приходится по одному препарату.

Ингибиторы CD38 (кластеры дифференцировки 38) включают в себя: Даратумумаб, Изатуксимаб. На каждое из двух МНН приходится по одному препарату.

Ингибиторы HER2 (рецептора 2 эпидермального фактора роста человека) включают в себя: Трастузумаб, Пертузумаб, Трастузумаб эмтанзин, Трастузумаб дерукстекан, Трастузумаб дуокармазин, Маргетуксимаб. На каждое из шести МНН приходится по одному препарату.

Ингибиторы EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) включают в себя: Цетуксимаб, Панитумумаб, Нецитумумаб. На каждое из трех МНН приходится по одному препарату.

Ингибиторы PD-1 / PDL-1 (белок запрограммированной гибели клеток 1 / лиганд запрограммированной смерти 1) включают в себя: Ниволумаб, Пембролизумаб, Дурвалумаб, Авелумаб, Атезолизумаб, Цемиплимаб, Достарлимаб, Пролголимаб, Тислелизумаб, Ретифанлимаб, Сугемалимаб, Серплулимаб. На каждое из 12 МНН приходится по одному препарату.

Ингибиторы VEGF / VEGFR (фактора роста эндотелия сосудов) включают в себя: Бевацизумаб, Рамуцирумаб. На каждое из двух МНН приходится по одному препарату.

Прочие моноклональные антитела включают в себя: Эдреколомаб, Гемтузумаб озогамин, Катумаксомаб, Ипилимумаб, Брентуксимаб ведотин, Динутуксимаб бета, Блинатумомаб, Элотузумаб, Могамулизумаб, Оларатумаб, Бермекимаб, Тафаситамаб, Энфортумаб ведотин, Полатузумаб ведотин, Белантамаб мафодотин, Опортузумаб монатокс, Сацитузумаб говитекан, Амивантамаб, Сабатолимаб, Трелимумаб, Накситамаб, Лонкастуксимаб тесирин, Тизотумаб ведотин, Теклистамаб, Мосунетузумаб. На каждое из 25 МНН приходится по одному препарату.

Другие противоопухолевые препараты (L01X)

Другие противоопухолевые препараты представляют собой группу лекарственных препаратов, которые не входят в другие классы противоопухолевых препаратов. Это могут быть различные лекарственные препараты, такие как иммуномодуляторы, препараты, влияющие на метаболизм клеток, препараты, влияющие на микроокружение опухоли и другие (Таблица 7).

Таблица 7 — Другие противоопухолевые препараты (L01X)

		Действующие вещества	Торговые наименования
L01XA	Соединения платины	5	42
L01XB	Метилгидразины	1	1
L01XC	Моноклональные антитела	40	48
L01XD	Препараты, применяемые при фотодинамической и радиационной терапии	6	6

L01XE	Ингибиторы протеинкиназы	53	110
L01XF	Ретиноиды для лечения рака	3	3
L01XG	Ингибиторы протеасомы	3	14
L01XH	Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC)	5	5
L01XJ	Ингибиторы пути Hedgehog (ежа)	3	3
L01XK	Ингибиторы поли(АДФ-рибозы)-полимеразы (PARP)	7	7
L01XL	Противоопухолевая клеточная и генная терапия	9	9
L01XX	Прочие противоопухолевые препараты	65	102
L01XY	Комбинации противоопухолевых препаратов	3	3
Всего		203	353

Соединения платины включают в себя: цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, сатраплатин, полиплатиллен. На 5 МНН приходится 42 препаратов – в среднем по 8,4 препарата на одно действующее вещество.

Метилгидразины включают в себя одно действующее вещество – Прокарбазин, представленное одним препаратом.

Моноклональные антитела включают в себя: Эдреколомаб, Ритуксимаб, Трастузумаб, Алемтузумаб, Гемтузумаб, Цетуксимаб, Бевацизумаб, Панитумумаб, Катумаксомаб, Офатумумаб, Ипилимумаб, Брентуксимаб, ведотин, Пертузумаб, Трастузумаб эмтанзин, Обинутузумаб, Динутуксимаб

бета, Ниволумаб, Пембролизумаб, Блинатумомаб, Рамуцирумаб, Нецитумумаб, Элотузумаб, Даратумумаб, Могамулизумаб, Инотузумаб, озогамицин, Оларатумаб, Дурвалумаб, Бермекимаб, Авелумаб, Атезолизумаб, Цемиплимаб, Моксетумумаб пасудотокс, Тафаситамаб, Энфортумаб ведотин, Полатузумаб ведотин, Изатуксимаб, Белантамаб мафодотин, Достарлимаб, Трастузумаб дерукстекан, Пролголимаб. На 40 МНН приходится 48 препаратов – в среднем по 1,2 препарата на одно действующее вещество.

Препараты, применяемые при фотодинамической и радиационной терапии, включают в себя: Порфимер натрия, Метиламинолевулинат, Аминолевулиновая кислота, Темопорфин, Эфапроксирал, Паделипорфин. На каждое из шести МНН приходится по одному препарату.

Ингибиторы протеинкиназы включают в себя: Иматиниб, Гефитиниб, Эрлотиниб, Сунитиниб, Сорафениб, Дазатиниб, Лапатиниб, Нилотиниб, Темсиролимус, Эверолимус, Пазопаниб, Вандетаниб, Афатиниб, Босутиниб, Вемурафениб, Кризотиниб, Акситиниб, Руксолитиниб, Ридафоролимус, Регорафениб, Маситиниб, Дабрафениб, Понатиниб, Траметиниб, Кабозантиниб, Ибрутиниб, Церитиниб, Ленватиниб, Нинтеданиб, Цедираниб, Палбоциклиб, Тивозаниб, Осимертиниб, Алектиниб, Роцилетиниб, Кобиметиниб, Мидостаурин, Олмутиниб, Биниметиниб, Рибоциклиб, Бригатииниб, Лорлатиниб, Нератиниб, Энкорафениб, Дакомитиниб, Икотиниб, Абемациклиб, Акалабрутиниб, Квизартиниб, Ларотректиниб, Гилтеритиниб, Энтректиниб, Федратиниб. На 53 МНН приходится 110 препаратов – в среднем по 2,1 препарата на одно действующее вещество.

Ретиноиды для лечения рака включают в себя: Третиноин, Алитретиноин, Бексаротен. На каждое из трёх МНН приходится по одному препарату.

Ингибиторы протеасомы включают в себя: Бортезомиб, Карфилзомиб, Иксазомиб. На 3 МНН приходится 14 препаратов – в среднем по 4,7 препарата на одно действующее вещество.

Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) включают в себя: Вориностат, Ромидепсин, Панобиностат, Белиностат, Энтиностат. На каждое из пяти МНН приходится по одному препарату.

Ингибиторы пути Hedgehog (ежа) включают в себя: Висмодегиб, Сонидегиб, Гласдегиб. На каждое из трех МНН приходится по одному препарату.

Ингибиторы поли(АДФ-рибозы)-полимеразы (PARP) включают в себя: Олапариб, Нирапариб, Рукапариб, Талазопариб, Велипариб, Памипариб, Нирапариб и абиратерон. На каждое из семи МНН приходится по одному препарату.

Противоопухолевая клеточная и генная терапия включают в себя: Ситимаген цераденовек, Талимоген лагерпарепвек, Аксикабтаген цилолейцел, Тисагенлеклейсел, Цилтакабтаген аутолейцел, Брексукабтаген аутолейсел, Идекабтаген виклейцел, Лисокабтаген маралейцел, Табелеклейцел. На каждое из девяти МНН приходится по одному препарату.

Прочие противоопухолевые препараты включают в себя те препараты, которые пока не попали в другие рубрики. На 65 МНН приходится 102 препаратов – в среднем по 1,6 препарата на одно действующее вещество.

Комбинации противоопухолевых препаратов (некоторые) выделены в отдельную группу и представлены следующими: Цитарабин и Даунорубицин, Пертузумаб и Трастузумаб, Ниволумаб и Релатлимаб.

L01 Противоопухолевые препараты (общий анализ)

Таким образом, структура раздела L01 Противоопухолевые препараты может быть представлена следующим образом (Таблица 8).

Таблица 8 — Противоопухолевые препараты

	Действующие вещества Абс. (%)	Торговые наименования Абс. (%)	Доля ВП и биоаналогов

L01A	Алкилирующие препараты	28	62	54,8%
L01B	Антиметаболиты	19	99	80,8%
L01C	Алкалоиды растительного происхождения	18	82	78,0%
L01D	Противоопухолевые антибиотики	16	53	69,8%
L01E	Ингибиторы протеинкиназы	86	88	2,3%
L01F	Моноклональные антитела и конъюгаты антител	55	55	0%
L01X	Другие противоопухолевые препараты	203	353	42,5%
Всего		425	792	46,3%

ВП – воспроизведенный препарат

Как видно из представленных данных, 46,3% всех существующих на сегодняшний день препаратов представлены воспроизведенными препаратами или биоаналогами. Более новые препараты, охраняемые патентным правом, существуют в единственном варианте, тогда как число дженериков более старых препаратов, прочно вошедших в клиническую практику, может измеряться десятками.

Изменения представленности противоопухолевых препаратов в 2021-2023 годах

Для оценки динамического развития рынка противоопухолевых препаратов использованы данные, полученные в исследовании Соколенко М.А. (2021) [101]. Обращает на себя внимание значительный прогресс в разработке новых препаратов (Таблица 9) и внедрение их в клиническую практику (Таблица 10).

Таблица 9 — Изменение рынка противоопухолевых препаратов с 2021 по 2023 гг. (действующие вещества)

		Действующие вещества		
		2021	2023	Процент прироста
L01A	Алкилирующие препараты	9	28	+211%
L01B	Антиметаболиты	7	19	+171%
L01C	Алкалоиды растительного происхождения	7	18	+157%
L01D	Противоопухолевые антибиотики	7	16	+129%
L01E	Ингибиторы протеинкиназы	0	86	-
L01F	Моноклональные антитела и конъюгаты антител	0	55	-
L01X	Другие противоопухолевые препараты	51	203	+298%
Всего		81	425	+425%

ВП – воспроизведенный препарат

Таблица 10 — Изменение рынка противоопухолевых препаратов
с 2021 по 2023 гг. (препараты)

		Торговые наименования		
		2021	2023	Процент прироста
L01A	Алкилирующие препараты	19	62	+226%
L01B	Антиметаболиты	20	99	+395%
L01C	Алкалоиды растительного происхождения	9	82	+811%
L01D	Противоопухолевые антибиотики	13	53	+308%
L01E	Ингибиторы протеинкиназы	0	88	-
L01F	Моноклональные антитела и конъюгаты антител	0	55	-
L01X	Другие противоопухолевые препараты	77	353	+358%
Всего		138	792	+474%

Также мы провели сравнительный анализ доли дженериков в структуре всех препаратов (Таблица 11). Во всех категориях отмечен рост доли препаратов-дженериков (от 2,2% в группе Алкилирующие препараты до 55,8% в группе Алкалоиды растительного происхождения), в целом с 41,3% до 46,3%.

Таблица 11 — Изменение рынка противоопухолевых препаратов с 2021 по 2023 гг. (доля воспроизведенных препаратов и биоаналогов)

		2021	2023	Процент прироста
L01A	Алкилирующие препараты	52,6%	54,8%	+2,2%
L01B	Антиметаболиты	65,0%	80,8%	+15,8%
L01C	Алкалоиды растительного происхождения	22,2%	78,0%	+55,8%
L01D	Противоопухолевые антибиотики	46,2%	69,8%	+23,6%
L01E	Ингибиторы протеинкиназы	-	2,3%	-
L01F	Моноклональные антитела и конъюгаты антител	-	0%	-
L01X	Другие противоопухолевые препараты	33,8%	42,5%	+8,7%
Всего		41,3%	46,3%	+5,0%

3.1.2. Динамика развития рынка противоопухолевых препаратов

На данном этапе работы мы проанализировали динамику рынка химиотерапевтических препаратов в период с 2015 по 2022 гг. Оценили изменение доли препаратов с МНН оксалиплатин, в том числе оригинального препарата Элоксатин® и препаратов дженериков. Доход от продажи ЛП с МНН оксалиплатин увеличился с 55 629 млн рублей в 2015 г. до 228 250 млн

рублей в 2022 г. Как видно из Рисунка 1, фармацевтический рынок химиотерапевтических препаратов в целом характеризуется значительным ростом за изучаемый период времени. Обращает на себя внимание условное разделение на период незначительного роста с 2015 по 2018 гг. (в среднем на 10% в год), за которым следует период интенсивного роста объема фармацевтического рынка с 2019 по 2022 гг. (в среднем на 34% в год). За изучаемый период времени данный показатель вырос в 4,10 раза – в среднем на 58,6% в год. Наибольшее увеличение объема продаж по сравнению с предыдущим годом было в 2019 г. (на 67%).

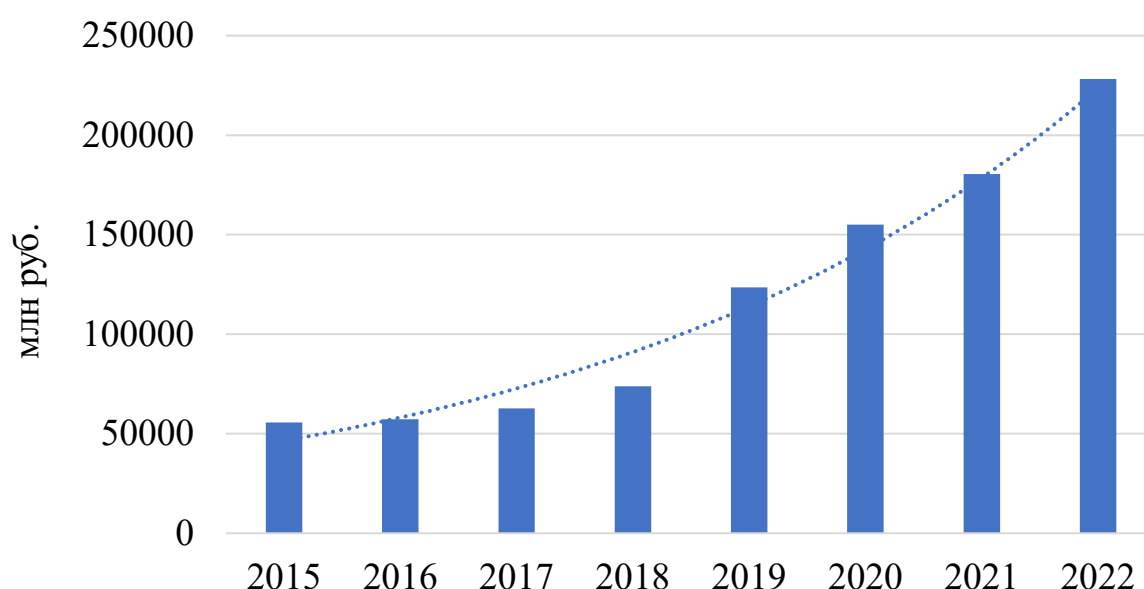


Рисунок 1 — Динамика изменения объёма фармацевтического рынка химиотерапевтических препаратов в ценах конечного потребления с 2015 по 2022 гг.

Поскольку период исследования является достаточно продолжительным, мы нормировали все финансовые показатели как с учетом особенностей национальной, так и с учетом глобальной финансовой системы. В первом случае учитывали данные об инфляции национальной валюты (Рисунок 2). Таким образом, в первой половине временного периода объем рынка оставался практически стабильным, тогда как начиная с 2019 года

можно наблюдать постоянный рост объёма фармацевтического рынка химиопрепаратов. За изучаемый период времени данный показатель вырос в 2,75 раза – в среднем на 39,3% в год.

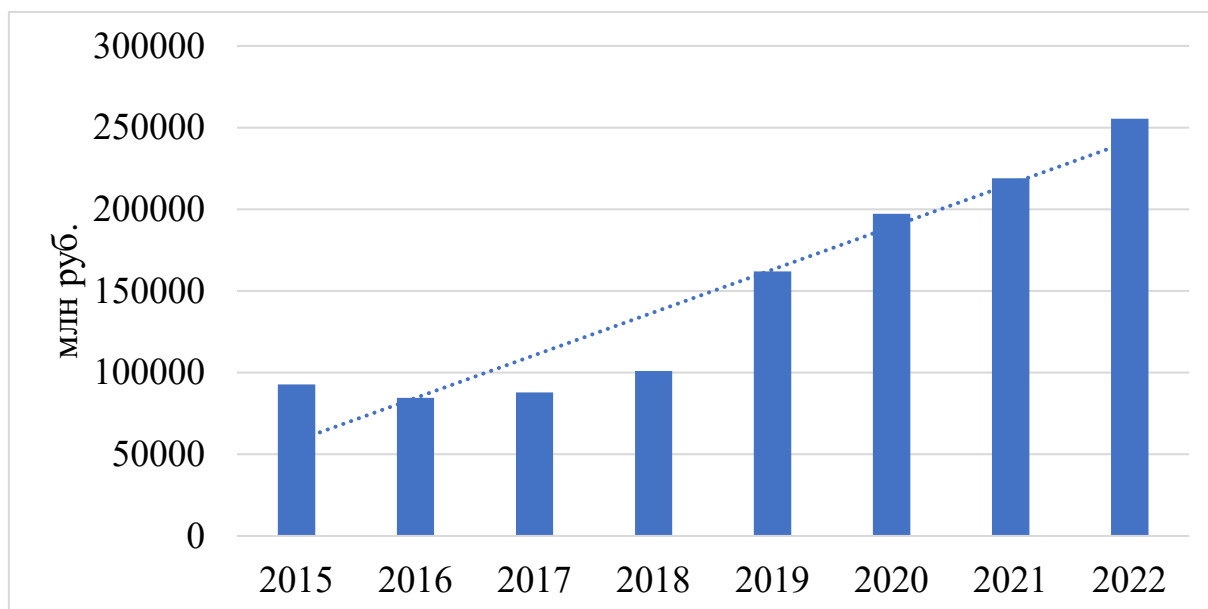


Рисунок 2 — Динамика изменения объёма фармацевтического рынка химиотерапевтических препаратов в ценах конечного потребления с 2015 по 2022 гг. с учетом инфляции рубля (цены нормированы к 01.01.2023).

Сходная, хоть и менее выраженная динамика прослеживается и при анализе финансовых данных в пересчете на доллар США (USD). Как видно на Рисунке 3, при определении цены в USD, прогрессивный рост наблюдается с 2016 года по настоящее время. За изучаемый период времени данный показатель вырос в 2,62 раза – в среднем на 37,4% в год.

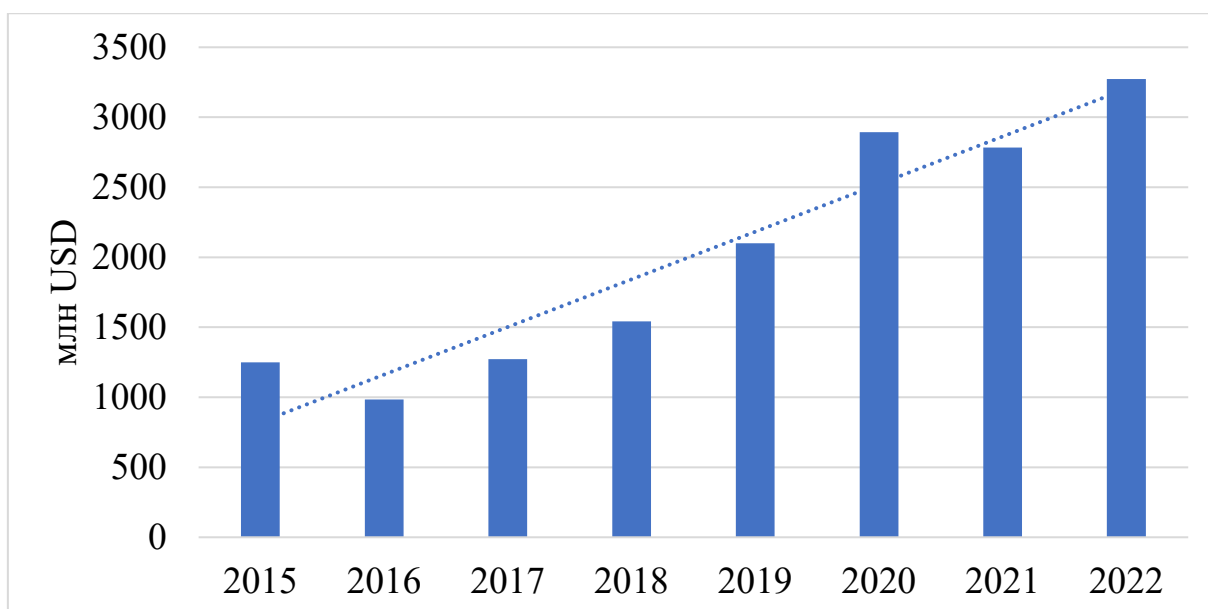


Рисунок 3 — Динамика изменения объёма фармацевтического рынка химиотерапевтических препаратов в USD с 2015 по 2022 гг. с учетом инфляции USD (цены нормированы к 01.01.2023).

Если проанализировать динамику объёма закупок химиотерапевтических препаратов в натуральном выражении, наблюдается устойчивый рост данного сектора закупок (Рисунок 4). За изучаемый период времени данный показатель вырос в 1,73 раза – в среднем на 24,8% в год.

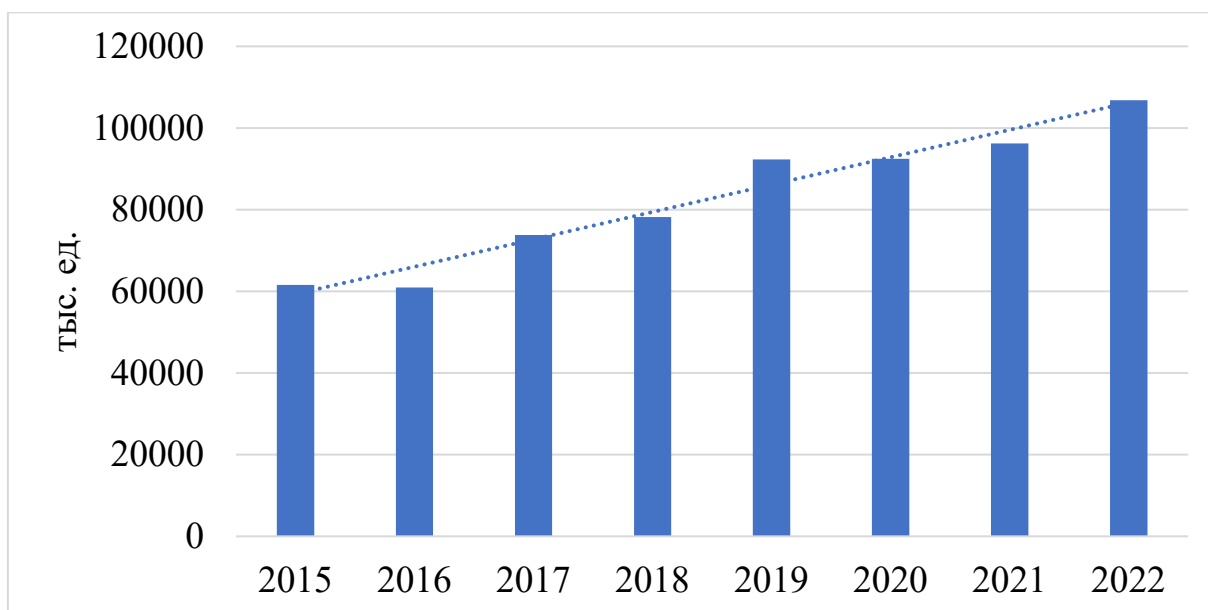


Рисунок 4 — Динамика изменения объёма фармацевтического рынка химиотерапевтических препаратов в тысячах единиц препарата.

Таким образом, рост стоимостного выражения несколько опережает рост натурального выражения объема фармацевтического рынка химиопрепаратов в России, что может быть связано как с общим повышением стоимости химиотерапевтических препаратов, так и с появлением на рынке новых, инновационных препаратов с высокой стоимостью. Это подтверждается значительным ростом стоимости одной упаковки (в пересчете на единицу препарата) химиотерапевтического препарата в ценах конечного потребления (Рисунок 5). Основной рост также приходится на вторую половину анализируемого периода. За изучаемый период времени данный показатель вырос в 2,37 раза – в среднем на 33,8% в год.

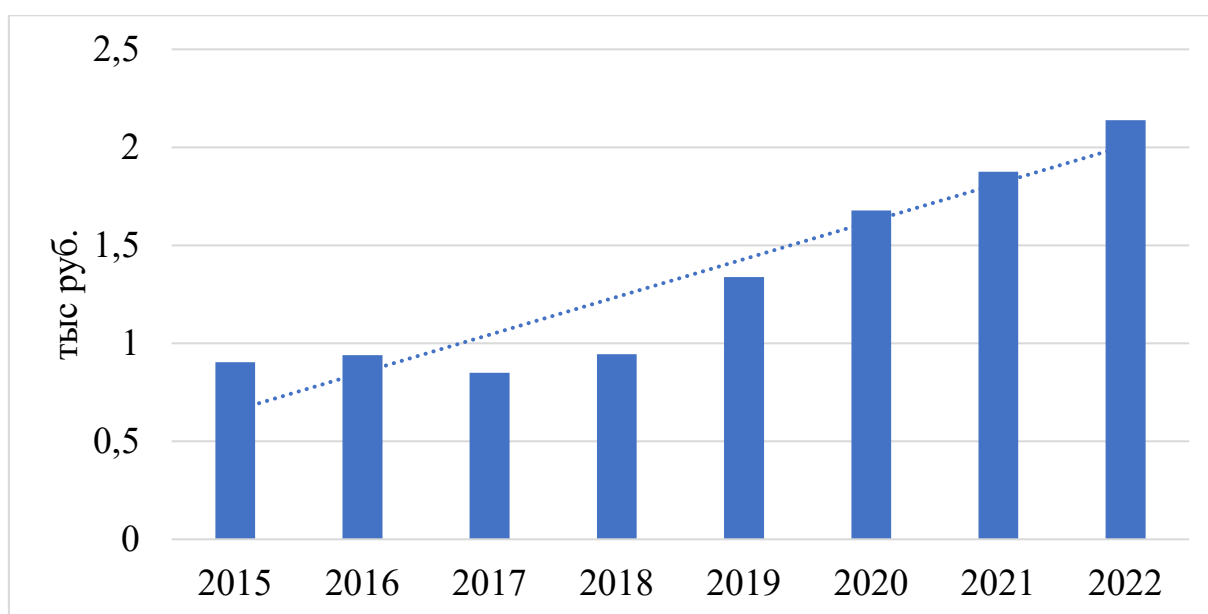


Рисунок 5 — Динамика стоимости одной упаковки химиотерапевтического препарата в ценах конечного потребления с 2015 по 2022 гг. в пересчете на единицу препарата.

Сходные данные получены и с учетом действия инфляции – за изучаемый период времени показатель вырос в 1,59 раза – в среднем на 22,7% в год (Рисунок 6).

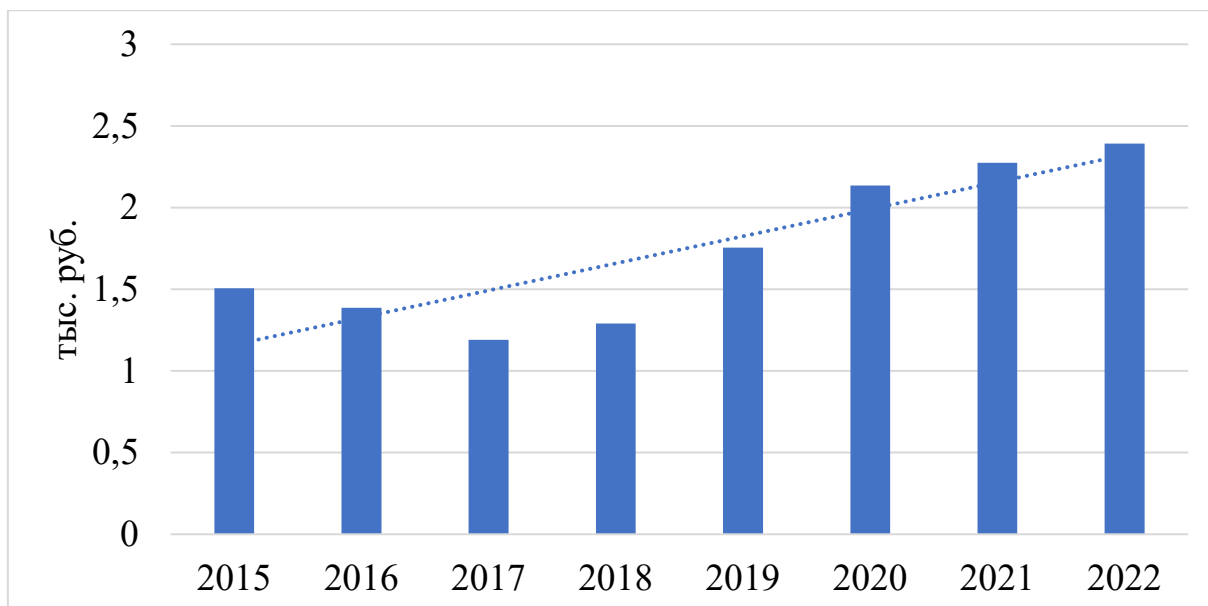


Рисунок 6 — Динамика стоимости одной упаковки химиотерапевтического препарата в ценах конечного потребления с 2015 по 2022 гг. с учетом инфляции рубля (цены нормированы к 01.01.2023) в пересчете на единицу препарата.

При анализе данного показателя в пересчете на доллар США выраженный рост наблюдается с 2016 года по настоящее время (Рисунок 7), однако можно обратить внимание, что с 2020 по 2022 гг. стоимость одной упаковки в долларах США практически не изменилась. В целом, за изучаемый период времени данный показатель вырос в 1,51 раза – в среднем на 21,6% в год.

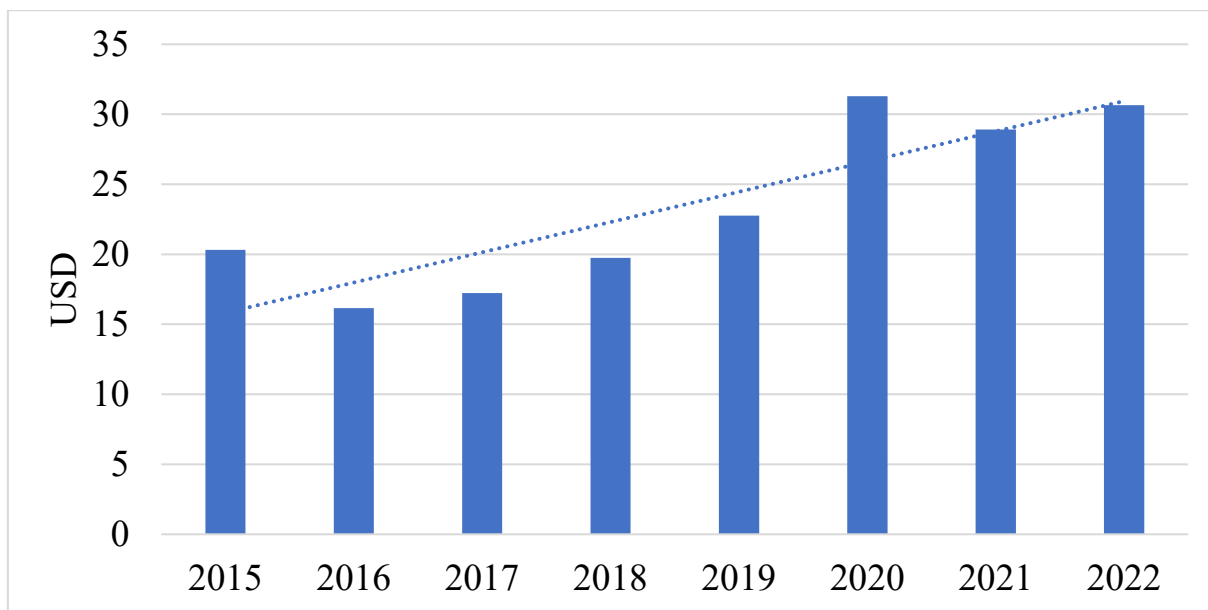


Рисунок 7 — Динамика стоимости одной упаковки химиотерапевтического препарата в USD с 2015 по 2022 гг. с учетом инфляции USD (цены нормированы к 01.01.2023) в пересчете на единицу препарата.

За исследуемый период объем российского фармацевтического рынка оксалиплатина в стоимостном выражении (Рисунок 8) был нестабилен, изменялся волнообразно с минимумом в 2018 году (1249 млн рублей) и максимумом в 2020 году (1676 млн рублей). При учете инфляции и перерасчете объема рынка в стоимостном выражении в USD также наблюдались волнообразные изменения с минимумом в 2016 г. (1556 млн рублей и 1379,1 млн USD соответственно) и максимальными значениями в 2018 г. (2388,4 млн рублей и 2028,8 млн USD). При оценке тренда значений объема российского фармацевтического рынка оксалиплатина с учетом инфляции отмечено снижение показателя в 1,2 раза (при сравнении значений в 2015 и 2022 гг. – 2049,7 и 1661,0 млн рублей соответственно). Однако при пересчете значений в USD общий тренд был стабильным (значения в 2015 и 2022 гг. были сопоставимыми – 1553,3 и 1580,2 млн USD соответственно). Соответственно, можно сделать вывод, что на изменения объема фармацевтического рынка оксалиплатина в первую очередь оказывала влияние инфляция рубля.

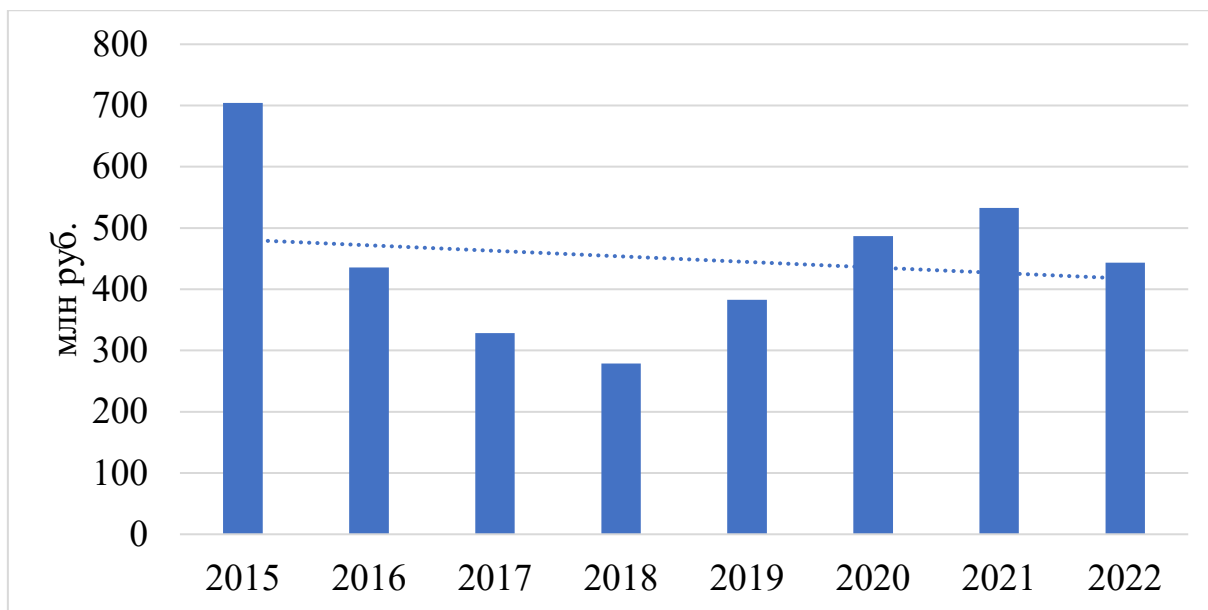


Рисунок 8 — Динамика изменения объёма фармацевтического рынка химиотерапевтических препаратов с МНН оксалиплатин в ценах конечного потребления с 2015 по 2022 гг.

Данные о потреблении препарата на фармацевтическом рынке анализируются на основе установленной рекомендуемой суточной дозы (DDD). Для оксалиплатина Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) не установлена суточная доза из-за индивидуального применения и различий в режимах дозирования, определяемых врачом. Средняя площадь поверхности человека составляет $1,73 \text{ м}^2$ (по данным Европейского агентства по лекарственным средствам). Согласно инструкции по медицинскому применению препарата режим его дозирования следующий:

Для адъювантной терапии рака ободочной кишки: 85 мг/м^2 раз в 2 недели в сочетании с фторурацилом и кальцием фолинатом в течение 12 циклов (6 месяцев). Для лечения метастатического колоректального рака: 85 мг/м^2 раз в 2 недели в сочетании с фторурацилом/кальцием фолинатом (до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности). Для лечения метастатического колоректального рака: 85 мг/м^2 раз в 2 недели в сочетании с фторурацилом/кальцием фолинатом и бевацизумабом (до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности). Для

лечения рака яичников: 85 мг/м² раз в 2 недели в качестве монотерапии или в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами. Средняя доза на один цикл для указанных дозовых режимов составляет приблизительно 147 мг. Дальнейшие вычисления проводили в пересчете на среднюю курсовую дозу лечения.

Несмотря на снижение стоимостного выражения объёма фармацевтического рынка химиотерапевтических препаратов с МНН оксалиплатин, объём рынка в натуральном выражении значительно вырос за изучаемый период (Рисунок 9). Преимущественно рост наблюдался в период с 2019 по 2022 гг., однако положительная тенденция имела место на всём промежутке времени. В целом, за изучаемый период времени данный показатель вырос в 3,1 раза – в среднем на 18% в год. Наиболее выраженный рост потребления отмечен в 2019–2020 гг. (в среднем на 37,4% в год).

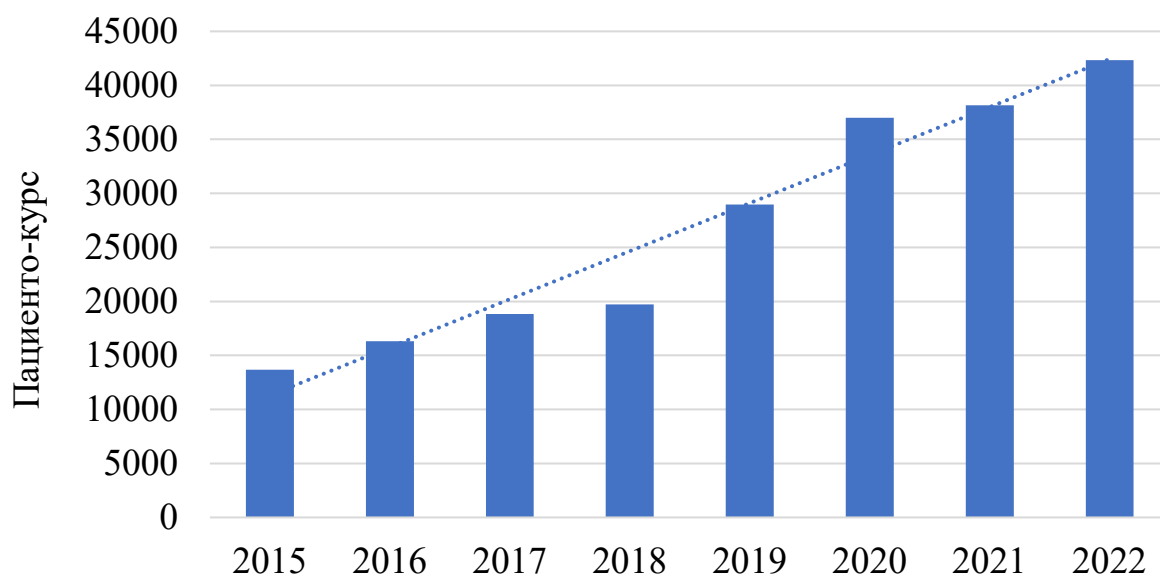


Рисунок 9 — Динамика изменения объёма фармацевтического рынка химиотерапевтических препаратов с МНН оксалиплатин.

При этом стоимость одного курса терапии ЛП оксалиплатина за исследуемый период снизилась в 2,8 раза с максимальной стоимости в 2016 году (99 тыс. рублей) до минимума в 2022 году (35 тыс. рублей) (Рисунок 10).

Аналогичное снижение стоимости одного курса терапии оксалиплатином было также при учете инфляции (в 3,8 раза) и пересчете в USD (в 3,0 раза). Таким образом, в первую очередь снижение стоимости терапии оксалиплатином ограничивалось инфляцией.

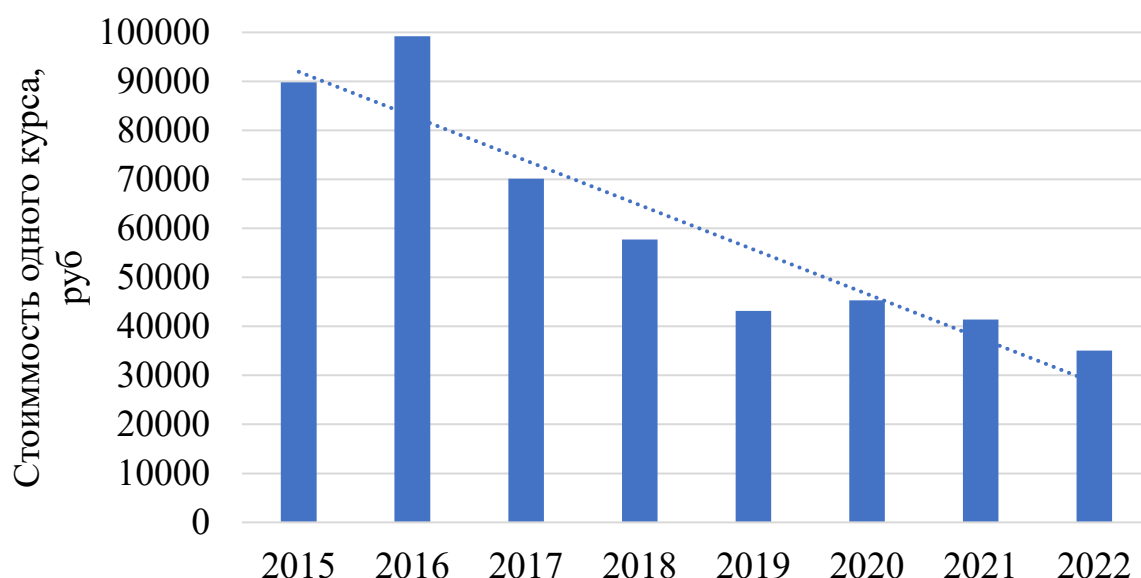


Рисунок 10 — Динамика стоимости средней курсовой дозы химиотерапевтического препарата с МНН оксалиплатин в ценах конечного потребления с 2015 по 2022 гг.

Снижение цены на препараты с МНН оксалиплатин логичным образом нашло своё отражение в снижении стоимостного выражения доли препаратов с МНН оксалиплатин от общего объема фармацевтического рынка химиотерапевтических препаратов (Рисунок 11). Основное снижение происходило в первой половине изучаемого временного интервала, тогда как с 2019 года данный показатель был более стабилен. В соответствии с данными о продажах, в 2015–2022 гг. в реализации было 11–14 ЛП оксалиплатина, при этом количественная доля отечественных ЛП данного МНН увеличилась с 27,3 до 46,2%. За исследуемый период оксалиплатин составлял менее 3% от российского фармацевтического рынка противоопухолевых ЛП в

стоимостном выражении, и имелась тенденция к снижению доли оксалиплатина с максимума в 2016 г. (2,8%) до минимума в 2022 г. (0,7%).

Противоположная динамика отмечена в натуральном выражении доли препаратов с МНН оксалиплатин от общего объема фармацевтического рынка химиотерапевтических препаратов. Особенно выраженный рост наблюдался во второй половине изучаемого временного интервала. Суммарный рост доли оксалиплатина в натуральном выражении произошел с минимума в 2015 году (2,7%) до максимума в 2021 и 2022 гг. (4,3% в каждом случае). Таким образом, за исследуемый период рост продаж препаратов оксалиплатина сопровождался снижением его процентной долевой стоимости на российском фармацевтическом рынке противоопухолевых ЛП.

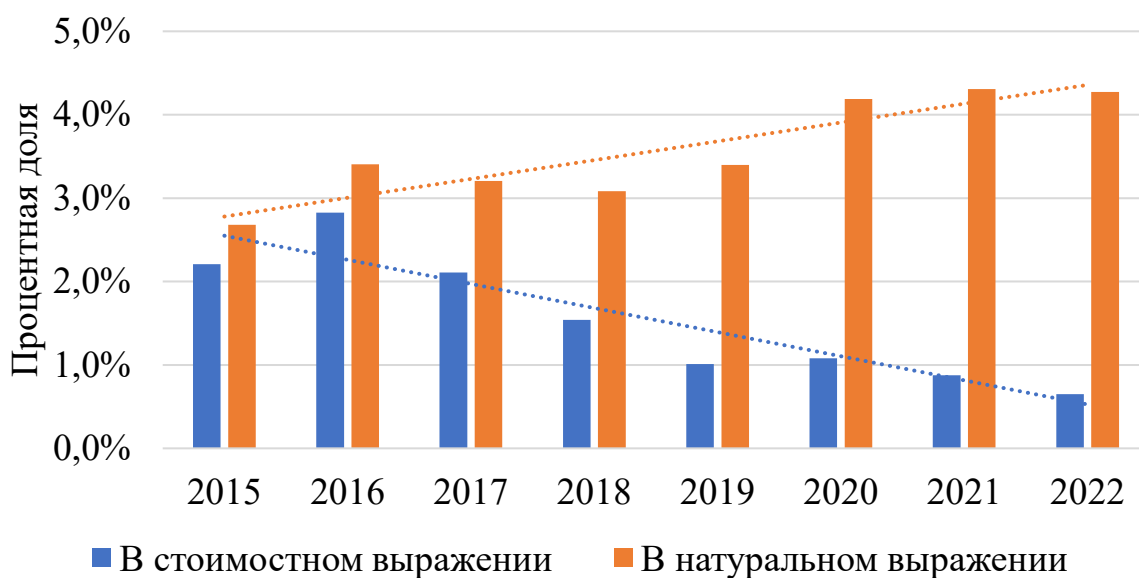


Рисунок 11 — Изменение доли оксалиплатина на российском фармацевтическом рынке противоопухолевых ЛП в стоимостном и натуральном выражениях в 2015–2022 гг.

Далее мы отдельно проанализировали описанные выше показатели для оригинального препарата (Элоксатин®) и препаратов дженериков оксалиплатина. Как видно из Рисунка 12, в течение первой половины

изучаемого периода времени произошло практически полное замещение оригинального препарата его аналогами.

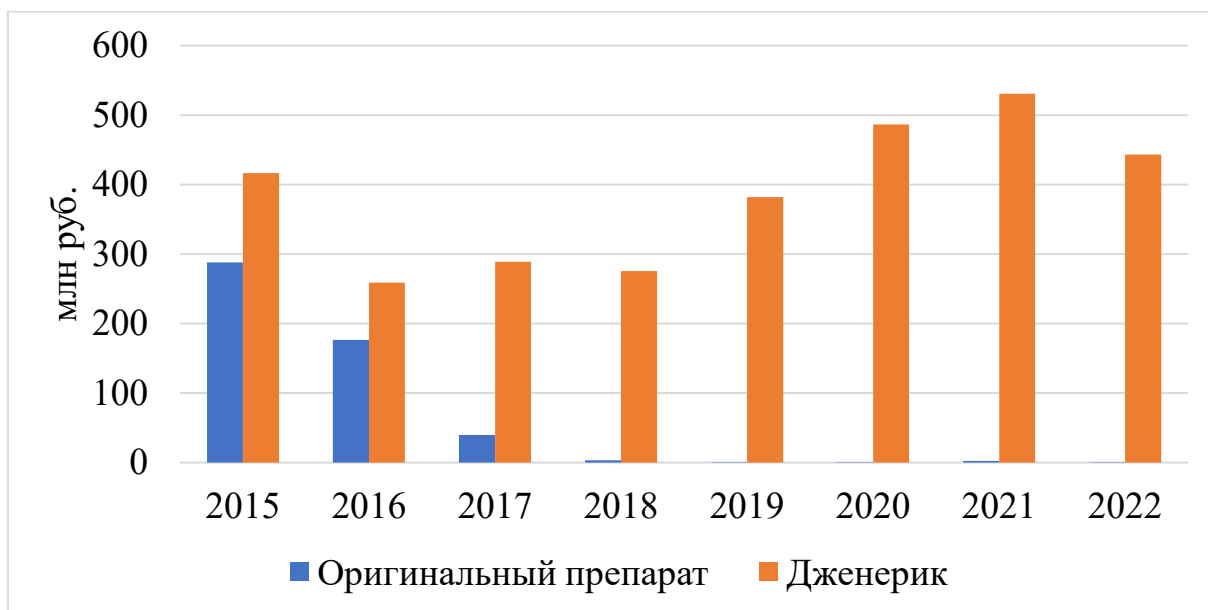


Рисунок 12 — Динамика изменения объёма фармацевтического рынка химиотерапевтических препаратов с МНН оксалиплатин (оригинальный препарат и аналоги оригинального препарата) в ценах конечного потребления с 2015 по 2022 гг.

Сходные данные наблюдаются как при учете инфляции (Рисунок 13), так и при пересчете в USD (Рисунок 14).



Рисунок 13 — Динамика изменения объёма фармацевтического рынка химиотерапевтических препаратов с МНН оксалиплатин (оригинальный препарат и аналоги оригинального препарата) в ценах конечного потребления с 2015 по 2022 гг. с учетом инфляции рубля (цены нормированы к 01.01.2023).

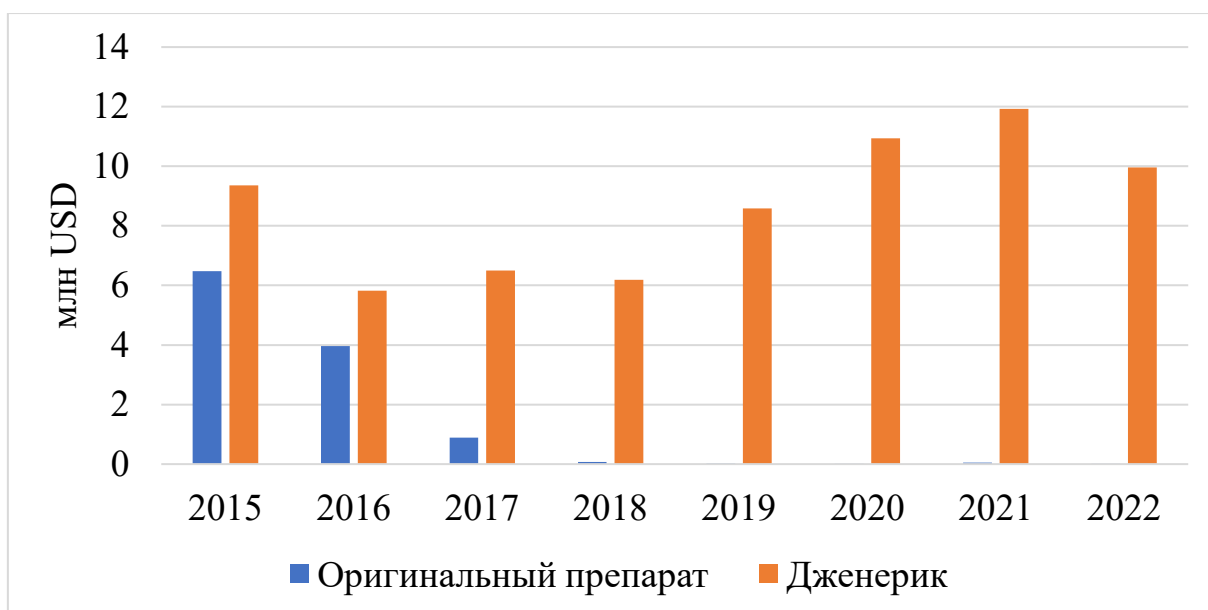


Рисунок 14 — Динамика изменения объёма фармацевтического рынка химиотерапевтических препаратов с МНН оксалиплатин (оригинальный препарат и аналоги оригинального препарата) в USD с 2015 по 2022 гг. с учетом инфляции USD (цены нормированы к 01.01.2023).

Сходным образом выглядит динамика объёма фармацевтического рынка данных препаратов в натуральном выражении (Рисунок 15).



Рисунок 15 — Динамика изменения объёма фармацевтического рынка химиотерапевтических препаратов с МНН оксалиплатин (оригинальный препарат и аналоги оригинального препарата) в тысячах доз в пересчете на среднюю курсовую дозу (147 мг).

При этом если в 2015 году стоимость оригинального препарата превышала стоимость дженериков в среднем в 2,25 раза, а в 2016 году – в 2,99 раза, далее прослеживается снижение стоимости как оригинального препарата, так и препаратов дженериков (Рисунок 16). К 2021 году стоимость обоих значительно снижается, однако в 2022 году наблюдается более чем трёхкратное повышение стоимости оригинального препарата. Оно же утвердило практически полный отказ от применения оригинального препарата в пользу применения препаратов дженериков.

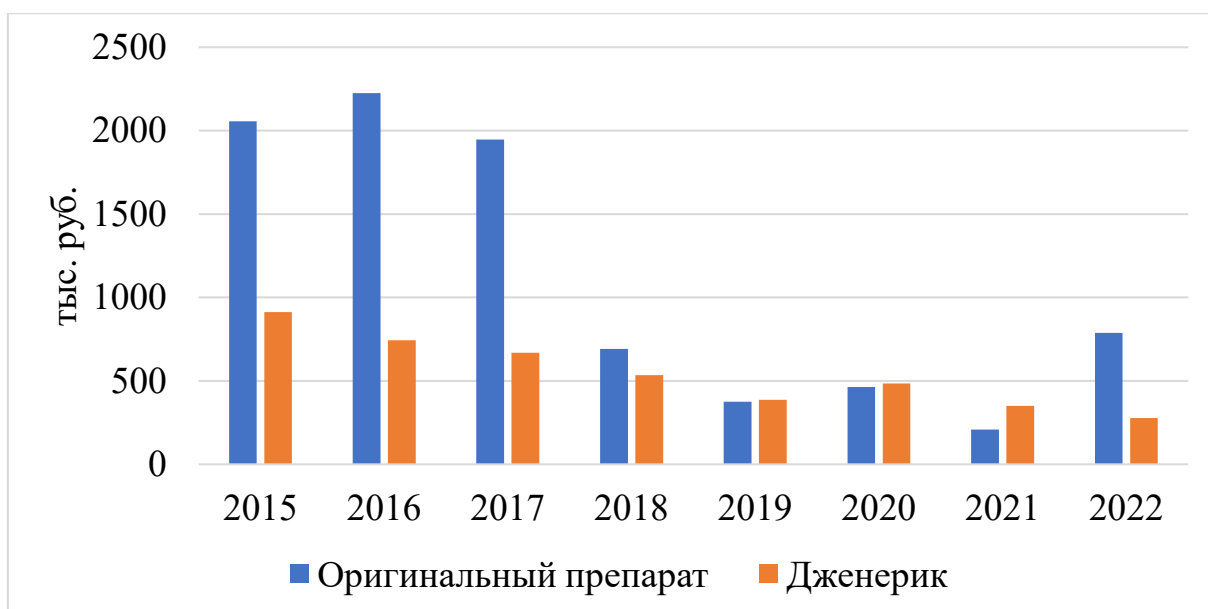


Рисунок 16 — Динамика стоимости средней курсовой дозы (147 мг) химиотерапевтического препарата с МНН оксалиплатин (оригинальный препарат и аналоги оригинального препарата) в ценах конечного потребления с 2015 по 2022 гг.

Сходные данные получены при нормализации показателей с учетом инфляции (Рисунок 17) и пересчете стоимости в USD (Рисунок 18).

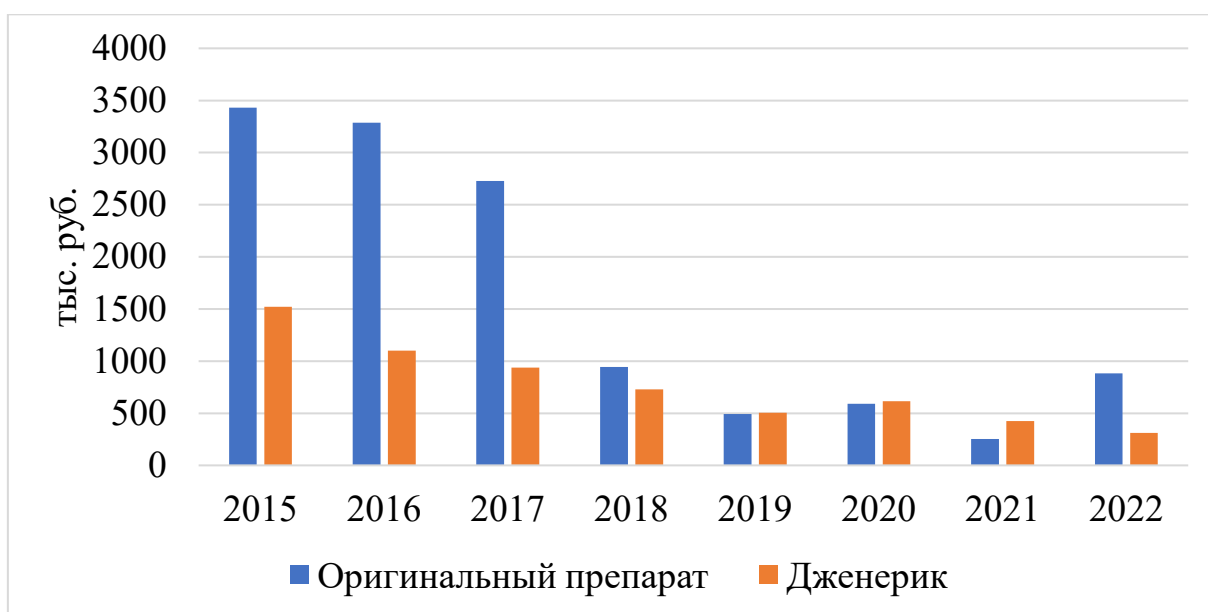


Рисунок 17 — Динамика стоимости средней курсовой дозы (147 мг) химиотерапевтического препарата с МНН оксалиплатин (оригинальный

препарат и аналоги оригинального препарата) в ценах конечного потребления с 2015 по 2022 гг. с учетом инфляции рубля (цены нормированы к 01.01.2023).

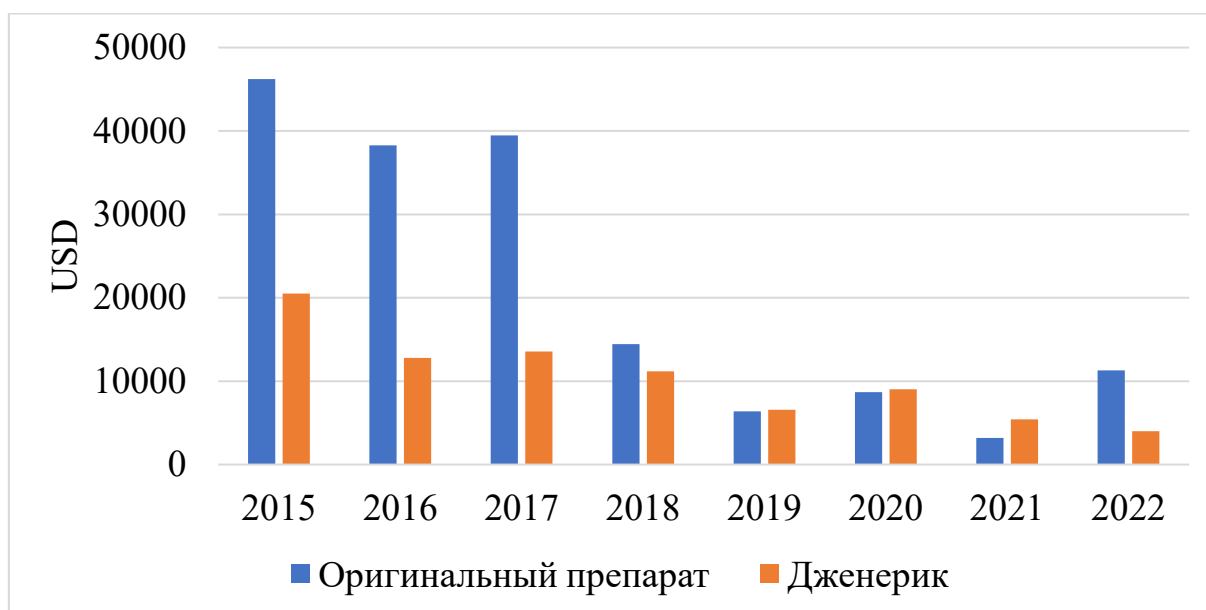


Рисунок 18 — Динамика стоимости средней курсовой дозы (147 мг) химиотерапевтического препарата с МНН оксалиплатин (оригинальный препарат и аналоги оригинального препарата) в USD с 2015 по 2022 гг. с учетом инфляции USD (цены нормированы к 01.01.2023).

За исследуемый период увеличение объема российского фармацевтического рынка противоопухолевых ЛП в стоимостном выражении было больше, чем в натуральном выражении (Рисунок 19). Соответственно, за исследуемый период наблюдался рост стоимости единиц ЛП (в связи с различием дозировок реализуемых ЛП расчет стоимости упаковки не проводился). Это могло быть обусловлено как общим повышением стоимости ЛП, так и появлением новых дорогостоящих инновационных ЛП. При этом доля отечественных производителей на российском фармацевтическом рынке противоопухолевых ЛП за исследуемый период в натуральном выражении увеличилась на 15%, а в стоимостном выражении снизилась после незначительного роста (с 32 до 39%) в 2016 году до 16% в 2022 году. Следовательно, за исследуемый период наблюдалось не только увеличение

спроса на противоопухолевые ЛП отечественных производителей, но и повышение их доступности на российском фармацевтическом рынке.

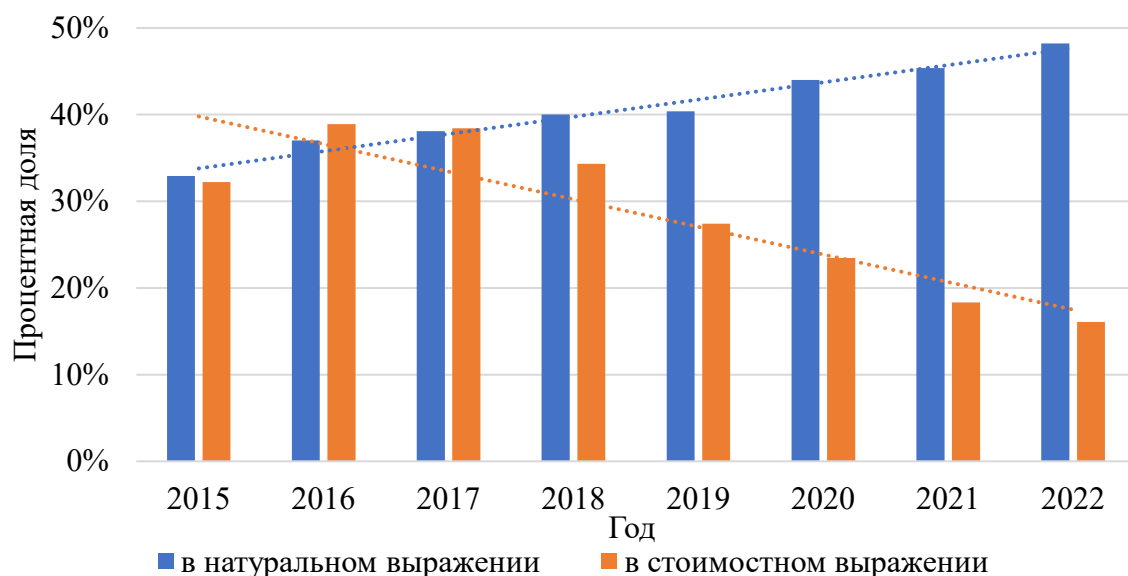


Рисунок 19 — Изменение доли отечественных производителей на российском фармацевтическом рынке противоопухолевых ЛП в стоимостном и натуральном выражениях в 2015–2022 гг.

При этом доля отечественных ЛП на российском фармацевтическом рынке оксалиплатина увеличилась в стоимостном выражении с 42,3% в 2015 г. до 93,1% в 2022 г., а в натуральном выражении в перерасчете на пациенто-лет – с 53,5 до 94,7% за аналогичный временной интервал (Рисунок 20). Таким образом за исследуемый период также произошло практически полное импортозамещение препаратов оксалиплатина.

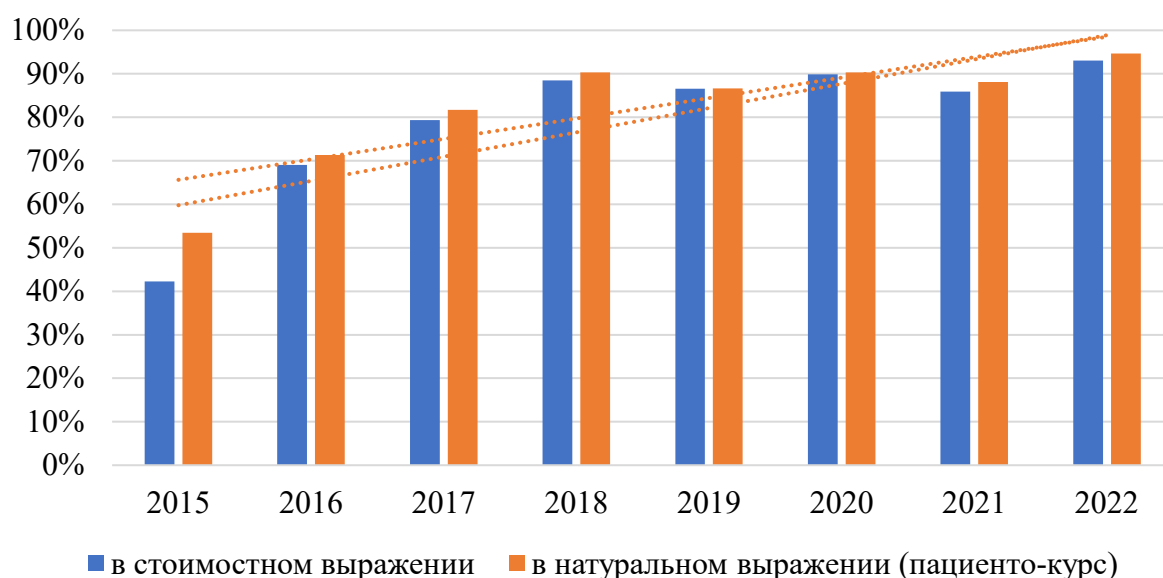


Рисунок 20 — Изменение процентной доли отечественных ЛП в российском фармацевтическом рынке оксалиплатина в 2015–2022 гг.

Анализируя динамику рынка химиотерапевтических препаратов с МНН оксалиплатин в период с 2015 по 2022 год, мы обнаружили значительное увеличение общего объема этой категории медикаментов. Этот рост может быть объяснен несколькими факторами. Во-первых, прослеживается увеличение 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.

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. Более низкая цена также может стимулировать увеличение объема потребления препаратов. Снижение цен на препараты с

МНН оксалиплатин сопровождается увеличением их доли на рынке в натуральном выражении. Это может свидетельствовать о том, что снижение цен стимулирует рост спроса на данные препараты, что в свою очередь приводит к увеличению их доли на рынке.

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. В нашем исследовании выявлена четкая зависимость между увеличением доли дженериков на рынке и ростом их потребления в натуральном выражении. Это подтверждает, что снижение цен за счет выхода аналогов оригинальных препаратов сопровождалось увеличением их доступности, что, в свою очередь, могло способствовать расширению показаний к применению и охвату большего числа пациентов. Также отмечено изменение структуры рынка в пользу отечественных производителей, что является важным аспектом импортозамещения и фармацевтической безопасности России.

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

3.2.1. Распределение спонтанных сообщений о нежелательных реакциях

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. Распределение изученных сообщений представлено на Рисунке 21. Как видно из представленных данных, 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.

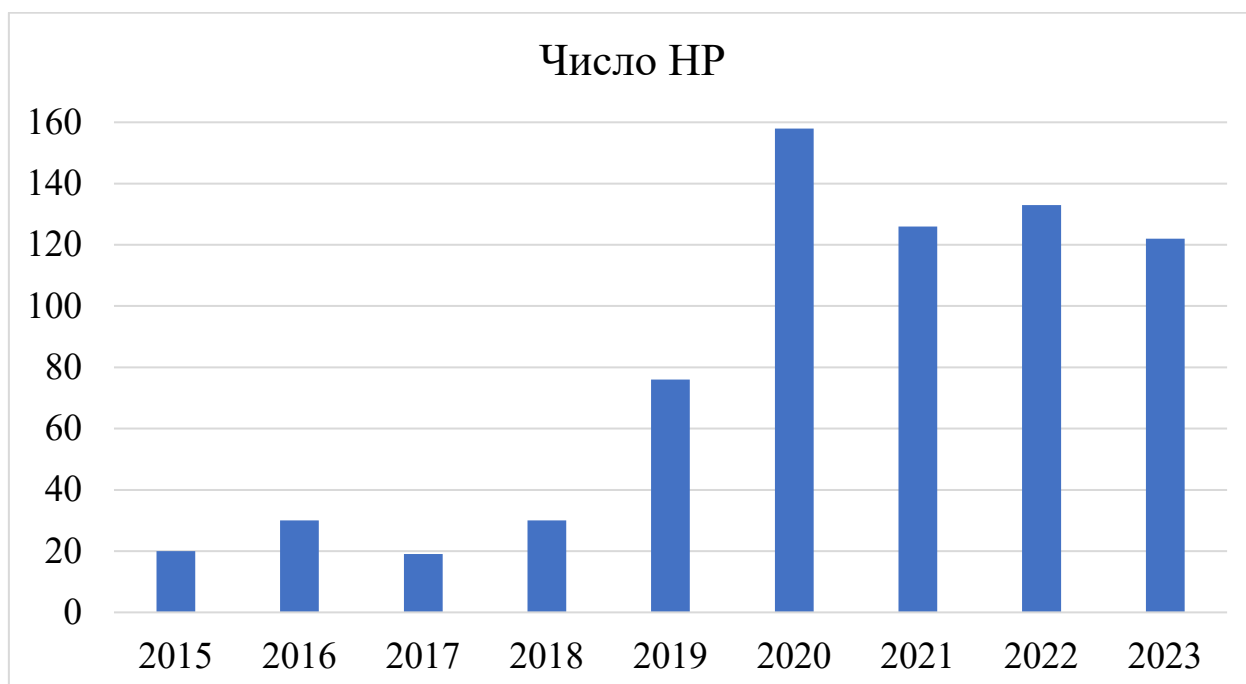


Рисунок 21 — Распределение количества зарегистрированных сообщений о нежелательных реакциях по годам.

Препарат оксалиплатин представлен на Российском фармацевтическом рынке широким спектром торговых наименований Оксалиплатин, Оксалиплатин Медак®, Оксалиплатин Медак, Оксалиплатин Эбеве®, Оксалиплатин-ДЕКО, ОКСАЛИПЛАТИН-ПРОМОМЕД, Оксалиплатин-РОНЦ®, Оксалиплатин-Тева, Оксалиплатин-Филаксис, Оксалиплатин-Эбеве®, Оксатера®, Оксиплат, Окситан, Плаксат, Платикад, Флатиплат, Экзорум, Элоксатин. Распределение спонтанных сообщений по структуре торговых наименований представлено на Рисунке 22. Наиболее часто нежелательные реакции были репортированы при применении торговых наименований Оксалиплатин, Экзорум, Платикад, несколько реже – при применении Оксалиплатин-РОНЦ®, Флатиплатин и Элоксатин®.

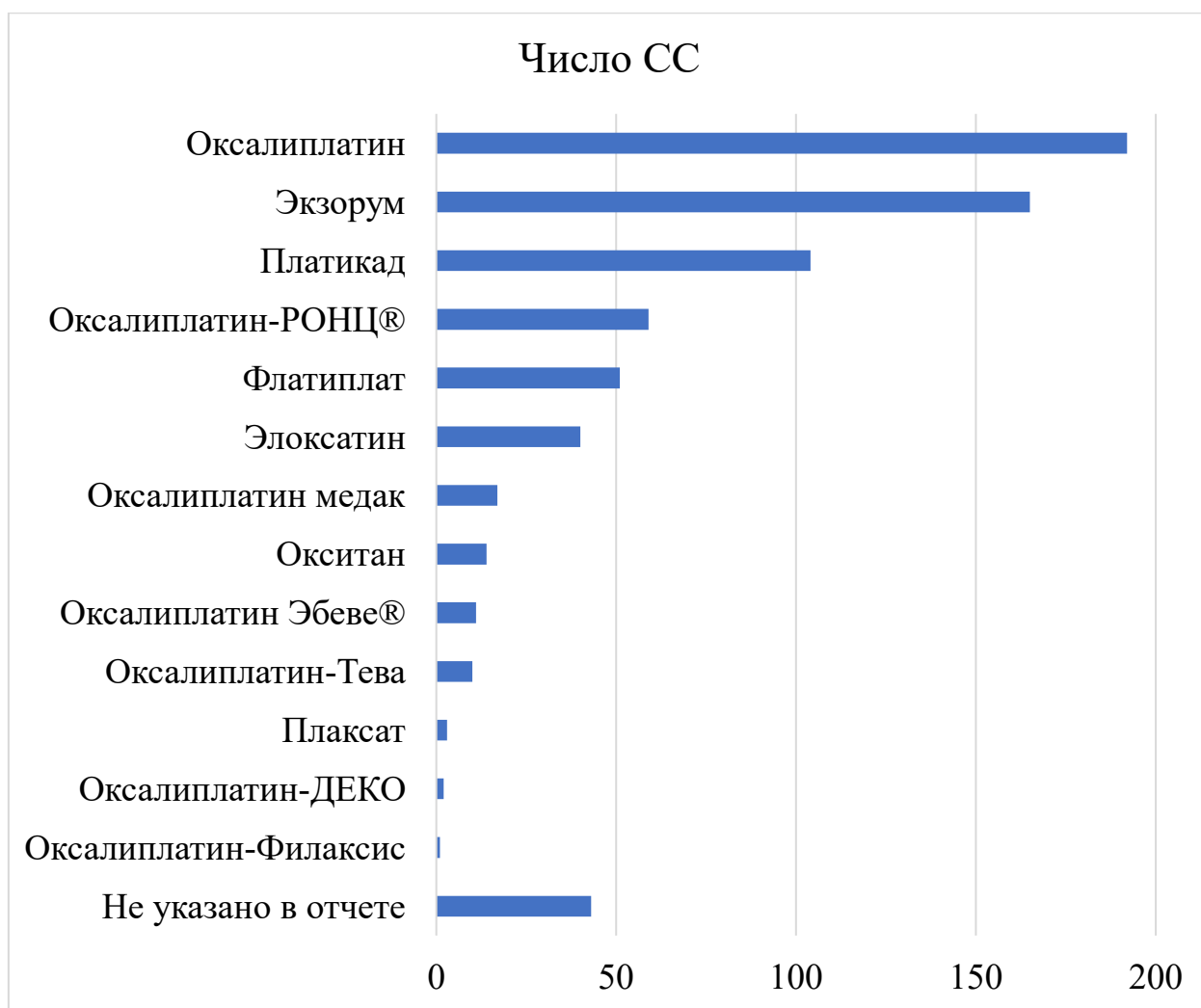


Рисунок 22 — Распределение спонтанных сообщений по торговым наименованиям.

Также мы проанализировали распределение спонтанных сообщений по регионам Российской Федерации. Данные в виде тепловой карты представлены на Рисунке 23. Темным цветом отображены регионы с наибольшим числом репортированных спонтанных сообщений. Всего данные о нежелательных реакциях были получены из 38 регионов Российской Федерации. Как видно из представленных данных, наибольшее число сообщений было отрепортировано из следующих регионов: город Москва (177 СС), Свердловская область (47 СС), Алтайский край (36 СС), Нижегородская область (33 СС), город Санкт-Петербург (32 СС), Челябинская область (32 СС). Ни одного спонтанного сообщения за весь период наблюдения не было репортировано из следующих регионов, что может свидетельствовать о недостаточном функционировании системы репортирования нежелательных реакций в данных регионах: Архангельская область, Астраханская область, Белгородская область, Владимирская область, Вологодская область, Еврейская автономная область, Ивановская область, Кабардино-Балкарская Республика, Калининградская область, Калужская область, Камчатский край, Карачаево-черкесская Республика, Кемеровская область, Кировская область, Костромская область, Курганская область, Курская область, Ленинградская область, Магаданская область, Мурманская область, Ненецкий автономный округ, Новгородская область, Орловская область, Пермский край, Псковская область, Республика Адыгея, Республика Алтай, Республика Бурятия, Республика Ингушетия, Республика Коми, Республика Крым, Республика Марий Эл, Республика Мордовия, Республика Саха (Якутия), Республика Северная Осетия-Алания, Республика Тыва, Республика Хакасия, Ростовская область, Самарская область, Саратовская область, Смоленская область, Тверская область, Тульская область, Удмуртская Республика, Хабаровский край, Чукотский автономный округ, Ямало-Ненецкий автономный округ.

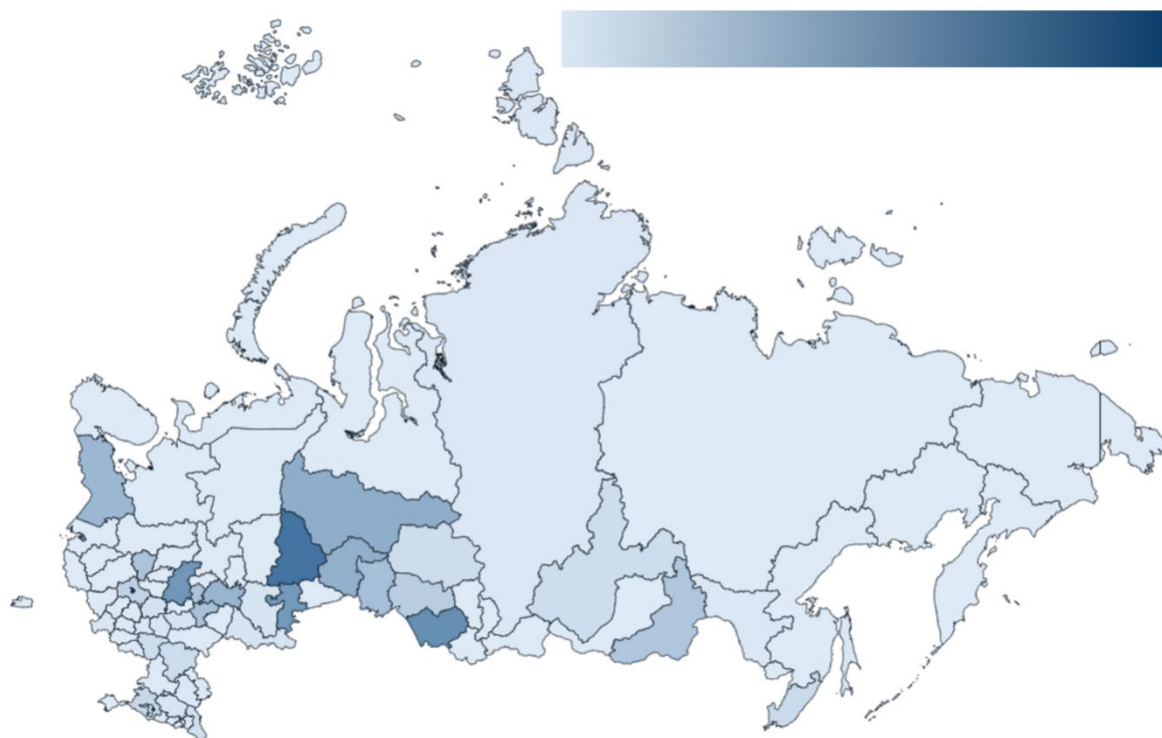


Рисунок 23 — Распределение спонтанных сообщений по регионам Российской Федерации.

Поскольку численность населения в вышеуказанных регионах варьирует в широком диапазоне, мы дополнительно нормировали число спонтанных сообщений в регионе на численность населения данного региона. Данные в виде тепловой карты представлены на Рисунке 24. Как видно из представленных данных, наибольшее число сообщений было репортировано из следующих регионов: Республика Карелия, город Севастополь, Алтайский край, Тюменская область, Забайкальский край, Ханты-Мансийский автономный округ, город Москва, Ульяновская область, Чувашская республика, Ярославская область, Свердловская область, Нижегородская область, Челябинская область, Омская область.

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. Ни у одной беременной женщины нежелательных реакций репортировано не было.

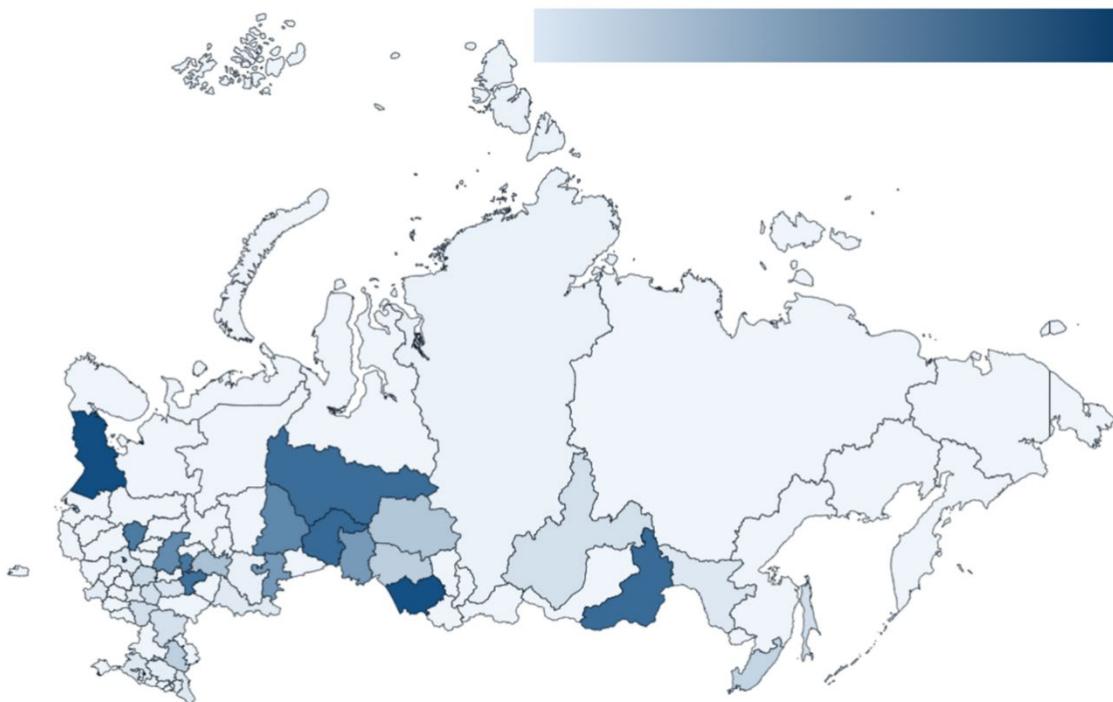


Рисунок 24 — Распределение спонтанных сообщений по регионам Российской Федерации, нормированное на численность населения.

3.2.2. Характеристика пациентов и проводимой терапии основного заболевания

Возраст пациентов колебался от 23 до 82 лет, медианный возраст составил 61 год, интерквартильный размах составил 53 – 67 лет (Рисунок 25). Таким образом, возраст пациентов соответствовал старшей возрастной группе, что было обусловлено возрастной структурой соответствующей онкологической патологии.

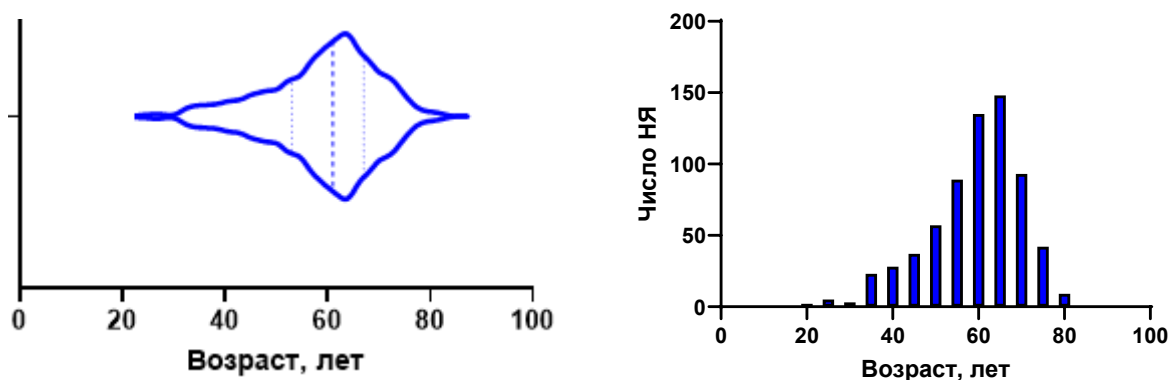


Рисунок 25 — Возраст пациентов, включенных в исследование (график-виолончель слева, график-гистограмма справа).

Далее мы детально изучили структуру основного заболевания пациентов, вошедших в исследование. Общая структура онкологической патологии представлена в Таблице 12. 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.

Таблица 12 — Структура показаний к применению химиотерапевтических препаратов (МКБ-10)

Вид опухоли	Число сообщений (n = 715)	Доля сообщений (%)
C15-C26 Злокачественные новообразования органов пищеварения	516	72,2%
C30-C39 Злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки	1	0,1%

C45-C49 Злокачественные новообразования мезотелиальной и мягких тканей	2	0,3%
C50 Злокачественные новообразования молочной железы	2	0,3%
C51-C58 Злокачественные новообразования женских половых органов	10	1,4%
C81-C96 Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей	18	2,5%
Злокачественные новообразования других локализаций / информация недоступна	166	23,2%

Злокачественные новообразования органов пищеварения имели место у 516 пациентов (Таблица 13). Из них наиболее часто были отмечены злокачественные новообразования ободочной кишки (33,5%), злокачественные новообразования прямой кишки (30,0%) и злокачественные новообразования желудка (17,4%).

Таблица 13 — Злокачественные новообразования органов пищеварения (МКБ-10)

Вид опухоли	Злокачественные новообразования органов пищеварения (n = 516)	Доля сообщений (%)	
		Среди C15-C26	Всего
C15 Злокачественное новообразование пищевода	3	0,6%	0,4%
C16 Злокачественное новообразование желудка	90	17,4%	12,6%

C17	Злокачественное новообразование тонкого кишечника	3	0,6%	0,4%
C18	Злокачественное новообразование ободочной кишки	173	33,5%	24,2%
C19	Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения	41	7,9%	5,7%
C20	Злокачественное новообразование прямой кишки	155	30,0%	21,7%
C21	Злокачественное новообразование заднего прохода [ануса] и анального канала	5	1,0%	0,7%
C22	Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков	12	2,3%	1,7%
C25	Злокачественное новообразование поджелудочной железы	34	6,6%	4,8%

Злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки были отмечены только у одного пациента, включенного в исследование. В данном случае имел место рак легких (Таблица 14).

Таблица 14 — Злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки (МКБ-10)

Вид опухоли	Злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки (n = 1)	Доля сообщений (%)	
		Среди С30-С39	Всего
С34 Злокачественное новообразование бронхов и легкого	1	100%	0,1%

Злокачественные новообразования мезотелиальной и мягких тканей имели место у двух пациентов, в обоих наблюдениях – саркома Капоши (Таблица 15).

Таблица 15 — Злокачественные новообразования мезотелиальной и мягких тканей (МКБ-10)

Вид опухоли	Злокачественные новообразования мезотелиальной и мягких тканей (n = 2)	Доля сообщений(%)	
		Среди С45-С49	Всего
С46 Саркома Капоши	2	100%	0,3%

Злокачественные новообразования молочной железы также были отмечены только у двух пациентов (Таблица 16).

Таблица 16 — Злокачественные новообразования молочной железы (МКБ-10)

Вид опухоли	Злокачественные новообразования молочной железы (n = 2)	Доля сообщений (%)	
		Среди С50	Всего
С50 Злокачественные новообразования молочной железы	2	100%	0,3%

Злокачественные новообразования женских половых органов имели место в десяти наблюдениях. Две нежелательные реакции развились у пациентов с раком эндометрия и восемь – у пациентов с раком яичников (Таблица 17).

Таблица 17 — Злокачественные новообразования женских половых органов (МКБ-10)

Вид опухоли	Злокачественные новообразования женских половых органов (n = 10)	Доля сообщений (%)	
		Среди С51-С58	Всего
С54 Злокачественное новообразование тела матки	2	20%	0,3%
С56 Злокачественное новообразование яичника	8	80%	1,1%

Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей были отмечены у 18 пациентов. Из них фолликулярная неходжкинская лимфома имела место у двух (11,1%) пациентов, диффузная

неходжкинская лимфома – у двух (11,1%) пациентов. У 14 (77,8%) пациентов имела место В-клеточная неходжкинская лимфома (Таблица 18).

Таблица 18 — Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (МКБ-10)

Вид опухоли	Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (n = 18)	Доля сообщений (%)	
		Среди С81-С96	Всего
С82 Фолликулярная [нодулярная] неходжкинская лимфома	2	11,1%	0,3%
С83 Диффузная неходжкинская лимфома	14	77,8%	2,0%
С85 Другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы	2	11,1%	0,3%

3.2.3. Анализ нежелательных реакций

Сводные данные по нежелательным реакциям в соответствии с классификацией MedDRA представлены в Таблице 19. Стоит обратить внимание, что у одного пациента могло быть репортировано одновременно несколько нежелательных реакций:

- в 149 наблюдениях одновременно были репортированы нежелательные реакции одновременно двух классов SOC;
- в 71 наблюдении были репортированы нежелательные реакции одновременно трех классов SOC;

- в 38 наблюдениях были репортированы нежелательные реакции одновременно четырех классов SOC;
- в 15 наблюдениях были репортированы нежелательные реакции одновременно пяти классов SOC;
- в 7 наблюдениях были репортированы нежелательные реакции одновременно шести классов SOC;
- в 4 наблюдениях были репортированы нежелательные реакции одновременно семи классов SOC.

Наиболее часто были репортированы следующие нежелательные реакции. 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. Не были репортированы следующие нежелательные реакции: врожденные, семейные и генетические нарушения, нарушения со стороны органа слуха и лабиринта, травмы, интоксикации и осложнения процедур, лабораторные и инструментальные данные, доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (вкл. кисты и полипы), беременность, послеродовый период и перинатальные состояния, психические расстройства, социальные обстоятельства, хирургические и медицинские процедуры.

Таблица 19 — 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 системыФ	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%

Далее мы более подробно проанализировали структуру каждого класса репортированных нежелательных реакций.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы были преимущественно представлены следующими состояниями:

- Лейкопения (27 пациентов – 3,78%);
- Тромбоцитопения (25 пациентов – 3,50%);
- Нейтропения (20 пациентов – 2,80%);
- Анемия (19 пациентов – 2,66%);
- Гематотоксичность (11 пациентов – 1,54%);
- Бледность (9 пациентов – 1,26%).

Нарушения со стороны сердца были преимущественно представлены следующими состояниями:

- Боль в грудной клетке (12 пациентов – 1,68%);
- Тахикардия (7 пациентов – 0,98%);
- Инфаркт миокарда (5 пациентов – 0,70%).

Эндокринные нарушения были представлены преимущественно нарушениями аппетита и регуляции жирового обмена.

Нарушения со стороны органа зрения встречались редко и были представлены следующими состояниями: птоз века, гиперсекреторное слезоотделение, конъюнктивит, потемнение в глазах.

Желудочно-кишечные нарушения были преимущественно представлены следующими состояниями:

- Тошнота (48 пациентов – 6,71%);
- Рвота (36 пациентов – 5,03%);
- Диарея (16 пациентов – 2,24%);
- Боль в животе (14 пациентов – 1,96%);
- Поперхивание, нарушение глотания (9 пациентов – 1,26%);

- Токсическое воздействие на желудочно-кишечный тракт (6 пациентов – 0,84%).

Общие нарушения и реакции в месте введения были преимущественно представлены следующими состояниями:

- Инфузионная реакция (6 пациентов – 0,84%);
- Боль/отек в месте применения/инъекции (5 пациентов – 0,70%).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей были преимущественно представлены следующими состояниями:

- Гепатотоксичность (11 пациентов – 1,54%);
- Повышение уровня печеночных ферментов (11 пациентов – 1,54%).

Нарушения со стороны иммунной системы были преимущественно представлены следующими состояниями:

- Отек аллергический (у 59 пациентов – 8,25%);
- Анафилактический шок (у 47 пациентов – 6,57%);
- Гиперчувствительность (без указания характера проявлений) (у 42 пациентов – 5,87%);
- Крапивница (у 37 пациентов – 5,17%);
- Озноб (у 21 пациента – 2,94%);
- Анафилактическая реакция (без указания характера проявлений) (у 14 пациентов – 1,96%).

Инфекции и инвазии были преимущественно представлены следующими состояниями:

- Гипертермия (у 19 пациентов – 2,66%);
- Гнойно-воспалительные заболевания различной этиологии (у 10 пациентов – 1,40%);

- Пневмония, в том числе, ассоциированная с COVID-19 (у 8 пациентов – 1,12%).

Нарушения метаболизма и питания были преимущественно представлены изменениями pH крови по типу алкалоза или ацидоза.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани были преимущественно представлены следующими состояниями:

- Боль со стороны спины (7 пациентов – 0,98%);
- Мышечные спазмы (6 пациентов – 0,84%);
- Артралгия (6 пациентов – 0,84%).

Нарушения со стороны нервной системы были преимущественно представлены следующими состояниями:

- Полинейропатия (23 пациента – 3,22%);
- Головокружение (19 пациентов – 2,66%);
- Дизестезия (13 пациентов – 1,82%);
- Слабость (13 пациентов – 1,82%);
- Гипестезия (12 пациентов – 1,68%);
- Нейропатия периферическая (12 пациентов – 1,68%);
- Потеря сознания (10 пациентов – 1,40%);
- Головная боль (8 пациентов – 1,12%);
- Ощущение жара (6 пациентов – 0,84%);
- Парестезия (6 пациентов – 0,84%);
- Судороги (5 пациентов – 0,70%).

SOC «Проблемы с продуктом» включает термины для проблем с качеством продукта, системами качества производства, поставкой и реализацией продуктов, а также контрафактными продуктами [98]. Проблемы

с продуктом были преимущественно представлены следующими состояниями:

- Использование продукта по неутвержденным показаниям (14 пациентов – 1,96%);
- Использование продукта, не предусмотренное инструкцией (13 пациентов – 1,82%);
- Неэффективность лекарственного препарата (12 пациентов – 1,68%).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей были преимущественно представлены следующими состояниями:

- Острое повреждение почек (7 пациентов – 0,98%).

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез были представлены единственным нежелательным явлением у одного (0,14%) пациента: киста яичника.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения были преимущественно представлены следующими состояниями:

- Одышка (80 пациентов – 11,19%);
- Бронхоспазм (63 пациента – 8,81%);
- Асфиксия (29 пациентов – 4,06%);
- Затруднение дыхания (17 пациентов – 2,38%);
- Ларингоспазм (12 пациентов – 1,68%);
- Дисфония/изменение голоса (9 пациентов – 1,26%);
- Кашель (7 пациентов – 0,98%);
- Першение в горле (6 пациентов – 0,84%);
- Дыхательная недостаточность (6 пациентов – 0,84%);
- Заложенность носа (5 пациентов – 0,70%);

- Изменение голоса (5 пациентов – 0,70%).

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки были преимущественно представлены следующими состояниями:

- Эритема (35 пациентов – 4,90%);
- Зуд (34 пациента – 4,76%);
- Сыпь (25 пациентов – 3,50%);
- Дерматит (21 пациент – 2,94%);
- Гипергидроз (5 пациентов – 0,70%).

Нарушения со стороны сосудов были преимущественно представлены следующими состояниями:

- Повышение артериального давления (61 пациентов – 8,11%):
 - В том числе, гипертонический криз (9 пациентов – 1,26%);
- Гиперемия (37 пациентов – 5,87%);
- Снижение артериального давления (32 пациента – 4,48%).

3.2.4. Серьезность и исход нежелательных реакций, связь с применением препарата

Согласно Медицинскому словарю для регуляторных действий (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 20). Один или несколько критериев серьезности было выявлено у 584 (81,7%) пациентов. Наиболее

частым критерием было клинически значимое событие. Нежелательные реакции привели к летальному исходу у 22 (3,1%) пациентов.

Таблица 20 — 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%

Исходами нежелательных реакций являлись следующие варианты: выздоровление без последствий, выздоровление с последствиями, улучшение состояния, состояние без изменений, летальный исход. Большинство нежелательных реакций разрешались выздоровлением без последствий или улучшением состояния пациента (Таблица 21).

Таблица 21 — Исход нежелательных реакций.

Критерий	Количество спонтанных сообщений (n = 715)	Доля спонтанных сообщений (%)
Выздоровление без последствий	311	44,5%

Выздоровление с последствиями	8	1,1%
Улучшение состояния	266	37,2%
Состояние без изменений	18	2,5%
Летальный исход	22	3,1%
Не применимо / нет данных	90	12,6%

В зависимости от схемы репортирования спонтанных сообщений была проведена оценка роли препарата в развитии нежелательных явлений (начиная с 2019 года, Таблица 22) или наличие причинно-следственной связи между приемом препарата и развитием нежелательных явлений (до 2019 года, Таблица 23).

Таблица 22 — Роль препарата в развитии нежелательного явления.

Связь	Количество спонтанных сообщений (n = 715)	Доля спонтанных сообщений (%)
Взаимодействующий	1	0,1%
Подозреваемый	604	84,5%

Таблица 23 — Наличие причинно-следственной связи между приемом препарата и развитием нежелательного явления

Связь	Количество спонтанных сообщений (n = 715)	Доля спонтанных сообщений (%)
Вероятная	46	6,4%
Возможная	40	5,6%

Определенная	24	3,4%
--------------	----	------

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 24).

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 24 — 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»»

3.2.5. Гендерные особенности нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов с МНН оксалиплатин

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. На данном этапе работы мы провели сравнительный анализ структуры нежелательных реакций по полу.

Распределение спонтанных сообщений по структуре торговых наименований представлено на Рисунке 26. Спонтанные сообщения при применении препарата Элоксатин® были статистически значимо более характерны для пациентов мужского пола, чем для пациентов женского пола (8,6% от всех у мужчин против 4,4% от всех сообщений у женщин, $p = 0,029$). Других статистически значимых различий выявлено не было.

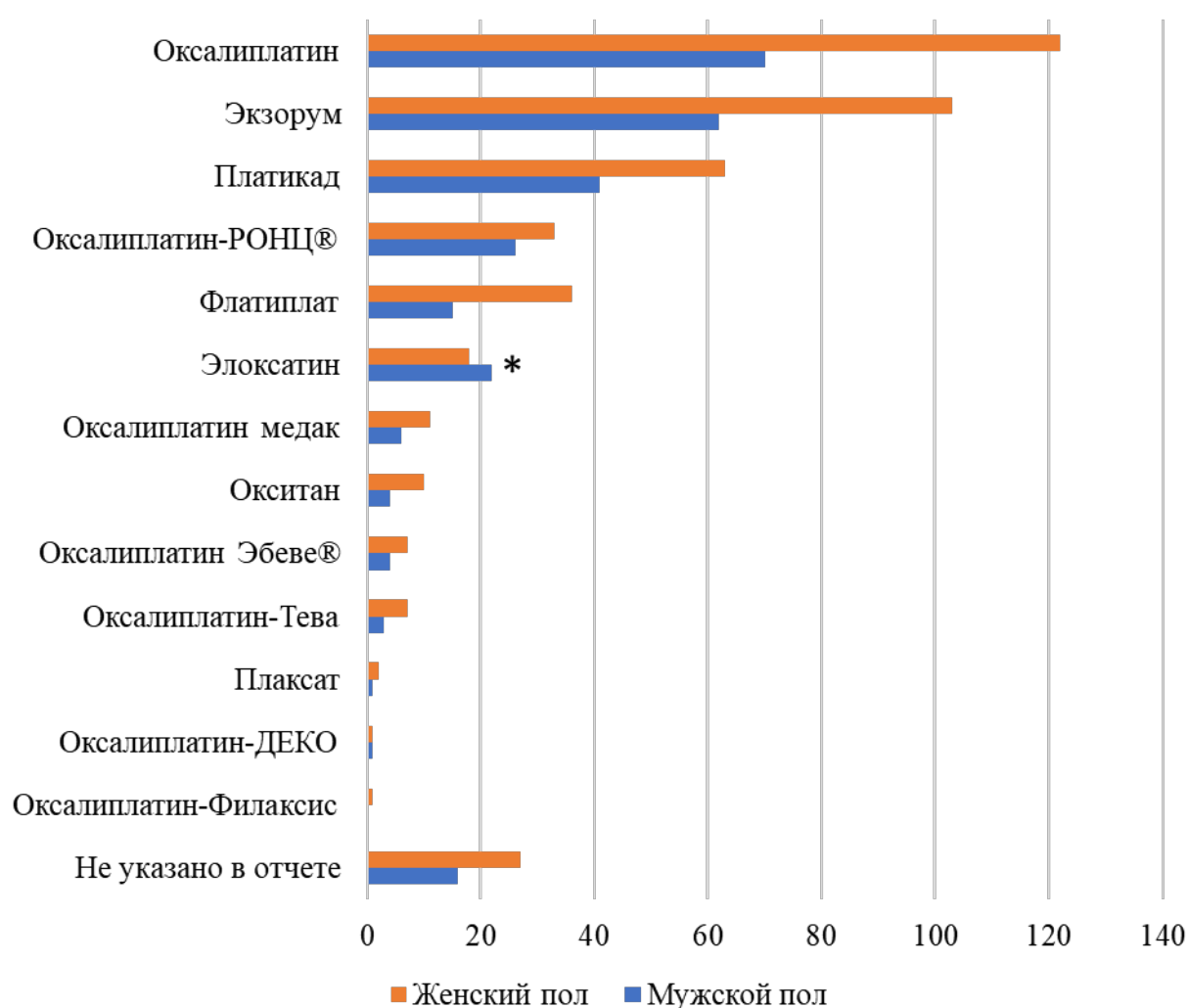


Рисунок 26 — Распределение спонтанных сообщений по торговым наименованиям в зависимости от пола. * — $p < 0,05$.

Возраст пациентов колебался от 23 до 82 лет, средний возраст мужчин составил 61 (52 – 67) лет, средний возраст женщин составил 61 (53 – 67) лет, статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,696$; Рисунок 27).

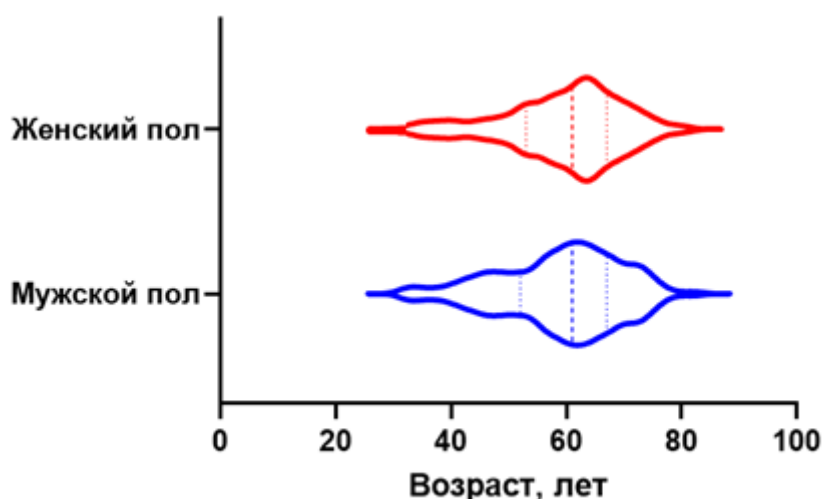


Рисунок 27 — Возраст пациентов, включенных в исследование (график-виолончель) в зависимости от пола.

Общая структура онкологической патологии в зависимости от пола пациентов представлена в Таблице 25. Злокачественные новообразования молочной железы и злокачественные новообразования женских половых органов встречались только у женщин априори. Других гендерных особенностей выявлено не было.

Таблица 25 — Структура показаний к применению химиотерапевтических препаратов (МКБ-10)

Вид опухоли		Мужской пол (n = 271)	Женский пол (n = 407)	p- value
C15-C26	Злокачественные новообразования органов пищеварения	197 (72,7%)	289 (71,0%)	0,664
C30-C39	Злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки	1 (0,4%)	0	0,400

C45-C49	Злокачественные новообразования мезотелиальной и мягких тканей	2 (0,7%)	0	0,159
C50	Злокачественные новообразования молочной железы	0	2 (0,5%)	-
C51-C58	Злокачественные новообразования женских половых органов	0	10 (2,5%)	-
C81-C96	Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей	5 (1,9%)	7 (1,7%)	1,000
Злокачественные новообразования других локализаций / информация недоступна		66 (24,3%)	99 (24,3%)	1,000

Далее мы более детально проанализировали наиболее часто встречающуюся группу заболеваний – злокачественные новообразования органов пищеварения (Таблица 26). В структуре данной патологии у мужчин и женщин были выявлены следующие различия: спонтанные сообщения у пациентов мужского пола значимо чаще были репортированы в связи с осложнением лечения злокачественных новообразований прямой кишки (26,6% у мужчин против 18,7% у женщин, $p = 0,018$); спонтанные сообщения у пациентов женского пола значимо чаще были репортированы в связи с осложнением лечения злокачественных новообразований ободочной кишки (20,3% у мужчин против 28,5% у женщин, $p = 0,019$). Других статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 26 — Злокачественные новообразования органов пищеварения (МКБ-10)

Вид опухоли	Мужской пол (n = 271)	Женский пол (n = 407)	p- value
C15 Злокачественное новообразование пищевода	2 (0,7%)	1 (0,2%)	0,567
C16 Злокачественное новообразование желудка	33 (12,2%)	44 (10,8%)	0,622
C17 Злокачественное новообразование тонкого кишечника	0	3 (0,7%)	0,279
C18 Злокачественное новообразование ободочной кишки	55 (20,3%)	116 (28,5%)	0,019
C19 Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения	19 (7,0%)	21 (5,2%)	0,323
C20 Злокачественное новообразование прямой кишки	72 (26,6%)	76 (18,7%)	0,018
C21 Злокачественное новообразование заднего прохода [ануса] и анального канала	2 (0,7%)	1 (0,2%)	0,567
C22 Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков	5 (1,9%)	7 (1,7%)	1,000
C25 Злокачественное новообразование поджелудочной железы	9 (3,3%)	20 (4,9%)	0,341

Сводные данные по нежелательным реакциям пациентов мужского и женского пола в соответствии с классификацией MedDRA представлены в Таблице 27. Для пациентов мужского пола были более характерны нарушения

со стороны крови и лимфатической системы (8,6% для пациентов мужского пола против 4,8% для пациентов женского пола, $p = 0,010$), а также эндокринные нарушения (3,8 для пациентов мужского пола против 0,6% для пациентов женского пола, $p < 0,001$). Для пациентов женского пола были более характерны нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей (0,2% для пациентов мужского пола против 2,2% для пациентов женского пола, $p = 0,004$). Других статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 27 — 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

3.2.6. Возрастные особенности нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов с МНН оксалиплатин

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.

Распределение спонтанных сообщений по структуре торговых наименований представлено на Рисунке 28. 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, $p < 0,001$). Других статистически значимых различий выявлено не было.

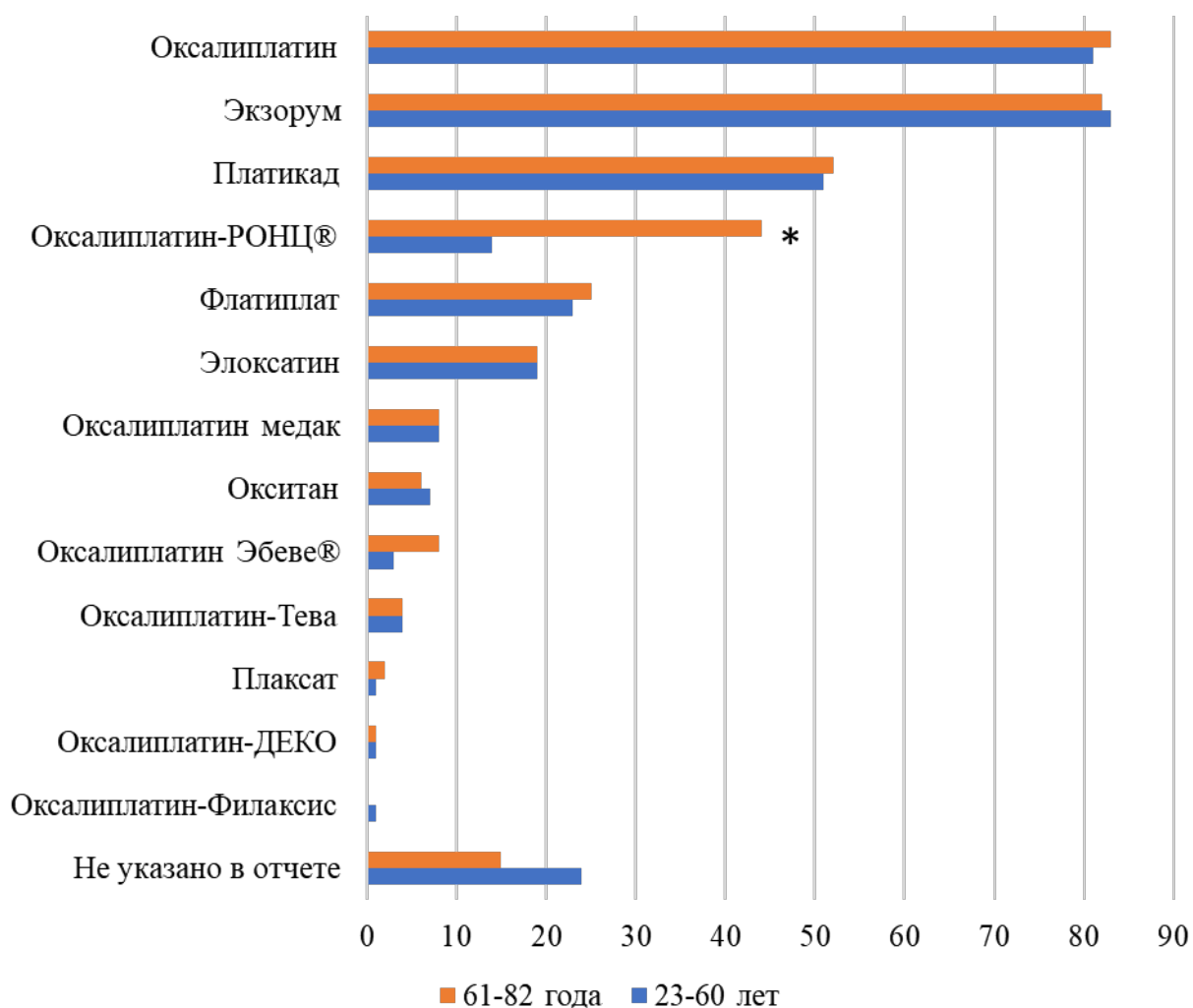


Рисунок 28 — Распределение спонтанных сообщений по торговым наименованиям в зависимости от возраста. * – $p < 0,05$.

Общая структура онкологической патологии в зависимости от возраста пациентов представлена в Таблице 28. Статистически значимых различий между возрастными группами выявлено не было.

Таблица 28 — Структура показаний к применению химиотерапевтических препаратов (МКБ-10)

Вид опухоли	23-60 лет (n = 320)	61-82 года (n = 349)	p- value
C15-C26 Злокачественные новообразования органов пищеварения	228 (71,3%)	258 (73,9%)	0,487
C30-C39 Злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки	1 (0,3%)	0	0,423
C45-C49 Злокачественные новообразования мезотелиальной и мягких тканей	2 (0,6%)	0	0,228
C50 Злокачественные новообразования молочной железы	1 (0,3%)	2 (0,6%)	1,000
C51-C58 Злокачественные новообразования женских половых органов	6 (1,9%)	4 (1,2%)	0,532
C81-C96 Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей	6 (1,9%)	9 (2,6%)	0,608
Злокачественные новообразования других локализаций / информация недоступна	77 (24,1%)	76 (21,8%)	0,519

Далее мы более детально проанализировали наиболее часто встречающуюся группу заболеваний – злокачественные новообразования органов пищеварения (Таблица 29). Статистически значимых различий между возрастными группами выявлено не было.

Таблица 29 — Злокачественные новообразования органов пищеварения (МКБ-10)

Вид опухоли	23-60 лет (n = 320)	61-82 года (n = 349)	p-value
C15 Злокачественное новообразование пищевода	1 (0,3%)	2 (0,6%)	1,000
C16 Злокачественное новообразование желудка	41 (12,8%)	43 (12,3%)	0,907
C17 Злокачественное новообразование тонкого кишечника	2 (0,6%)	1 (0,3%)	0,609
C18 Злокачественное новообразование ободочной кишки	72 (22,5%)	99 (28,4%)	0,092
C19 Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения	18 (5,6%)	21 (6,0%)	0,870
C20 Злокачественное новообразование прямой кишки	72 (22,5%)	70 (20,0%)	0,450
C21 Злокачественное новообразование заднего прохода [ануса] и анального канала	3 (0,9%)	2 (0,6%)	0,674
C22 Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков	2 (0,6%)	8 (2,3%)	0,110
C25 Злокачественное новообразование поджелудочной железы	17 (5,3%)	12 (3,4%)	0,258

Сводные данные по нежелательным реакциям пациентов в соответствии с классификацией MedDRA в зависимости от возраста пациентов представлены в Таблице 30. Для пациентов среднего возраста были более

характерны нарушения со стороны иммунной системы (21,9% против 15,8%, соответственно, $p = 0,008$) и нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (11,3% против 7,6%, соответственно, $p = 0,034$). Для пациентов старшего возраста были более характерны эндокринные нарушения (0,9% против 2,8%, соответственно, $p = 0,018$). Других статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 30 — Классификация нежелательных реакций

SOC	23-60 лет (n = 557)	61-82 года (n = 607)	p- value
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	42 (7,5%)	39 (6,4%)	0,490
Нарушения со стороны сердца	14 (2,5%)	28 (4,6%)	0,060
Эндокринные нарушения	5 (0,9%)	17 (2,8%)	0,018
Нарушения со стороны органа зрения	1 (0,2%)	4 (0,7%)	0,376
Желудочно-кишечные нарушения	57 (10,2%)	46 (7,6%)	0,122
Общие нарушения и реакции в месте введения	3 (0,5%)	7 (1,2%)	0,346
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	9 (1,6%)	4 (0,7%)	0,163
Нарушения со стороны иммунной системы	122 (21,9%)	96 (15,8%)	0,008
Инфекции и инвазии	9 (1,6%)	16 (2,6%)	0,312
Нарушения метаболизма и питания	1 (0,2%)	3 (0,5%)	0,626
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	7 (1,3%)	14 (2,3%)	0,194
Нарушения со стороны нервной системы	54 (9,7%)	70 (11,5%)	0,342
Проблемы с продуктом	19 (3,4%)	17 (2,8%)	0,613

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	1 (0,2%)	7 (1,2%)	0,071
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	1 (0,2%)	0	0,479
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	86 (15,4%)	112 (18,5%)	0,185
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	63 (11,3%)	46 (7,6%)	0,034
Нарушения со стороны сосудов	57 (10,2%)	77 (12,7%)	0,199
Другое	5 (0,9%)	5 (0,8%)	1,000

3.2.7. Особенности применения оригинального лекарственного препарата с МНН оксалиплатин и препаратов дженериков

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. На данном этапе работы мы провели сравнительный анализ структуры нежелательных реакций в зависимости от применяемого препарата.

Средний возраст пациентов в группе Элоксатин® составил 60 (51 – 65) лет, средний возраст пациентов в группе дженериков составил 61 (53 – 67) лет, $p = 0,174$ (Рисунок 29). Распределение пациентов по полу было следующим. В группе Элоксатин® было 22 (55,0%) мужчины и 18 (45,0%) женщин. В группе дженериков было 233 (37,0%) мужчины и 365 (58,0%) женщин ($p = 0,065$), у 31 (5,0%) пациента пол не был обозначен в отчетной документации.

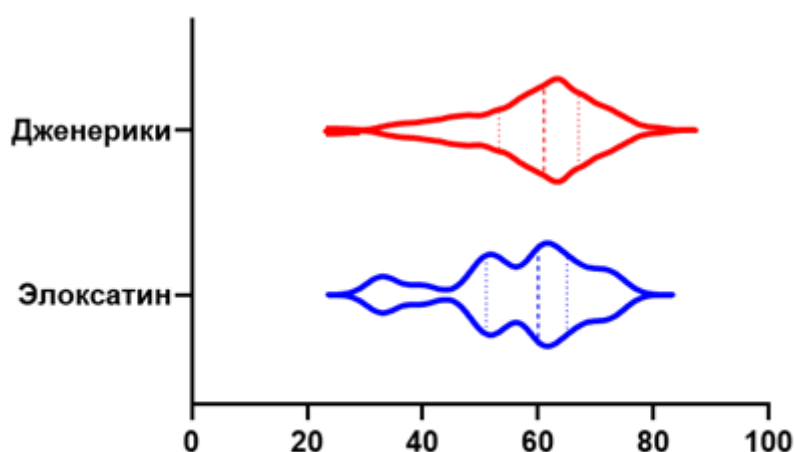


Рисунок 29 — Возраст пациентов, включенных в исследование (график-виолончель) в зависимости от типа получаемого препарата с МНН оксалиплатин.

Общая структура онкологической патологии в зависимости от типа получаемого препарата с МНН оксалиплатин представлена в Таблице 31. Статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 31 — Структура показаний к применению химиотерапевтических препаратов (МКБ-10)

Вид опухоли	Элоксатин (n = 40)	Дженерики (n = 629)	p-value
C15-C26 Злокачественные новообразования органов пищеварения	26 (65,0%)	457 (72,7%)	0,362
C30-C39 Злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки	0	1 (0,2%)	1,000
C45-C49 Злокачественные новообразования мезотелиальной и мягких тканей	0	2 (0,3%)	1,000

C50 Злокачественные новообразования молочной железы	0	2 (0,3%)	1,000
C51-C58 Злокачественные новообразования женских половых органов	1 (2,5%)	9 (1,4%)	0,463
C81-C96 Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей	1 (2,5%)	13 (2,1%)	0,582
Злокачественные новообразования других локализаций / информация недоступна	12 (30,0%)	145 (23,1%)	0,336

Далее мы более детально проанализировали наиболее часто встречающуюся группу заболеваний – злокачественные новообразования органов пищеварения (Таблица 32). Статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 32 — Злокачественные новообразования органов пищеварения (МКБ-10)

Вид опухоли	Элоксатин (n = 40)	Дженерики (n = 629)	p-value
C15 Злокачественное новообразование пищевода	0	3 (0,5%)	1,000
C16 Злокачественное новообразование желудка	3 (7,5%)	74 (11,8%)	0,609
C17 Злокачественное новообразование тонкого кишечника	0	3 (0,5%)	1,000

C18 Злокачественное новообразование ободочной кишки	7 (17,5%)	161 (25,6%)	0,347
C19 Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения	5 (12,5%)	30 (4,8%)	0,051
C20 Злокачественное новообразование прямой кишки	11 (27,5%)	142 (22,6%)	0,443
C21 Злокачественное новообразование заднего прохода [ануса] и анального канала	0	5 (0,8%)	1,000
C22 Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков	0	9 (1,4%)	1,000
C25 Злокачественное новообразование поджелудочной железы	0	30 (4,8%)	0,248

3.2.8. Особенности нежелательных реакций при применении оригинального лекарственного препарата с МНН оксалиплатин и препаратов дженериков

Сводные данные по нежелательным реакциям пациентов в соответствии с классификацией MedDRA в зависимости от типа получаемого препарата с МНН оксалиплатин представлены в Таблице 33. Как видно из полученных данных, проблемы с продуктом значительно чаще были отмечены в группе Элоксатин®, чем в группе дженериков (9,0% против 2,6%, соответственно, $p = 0,004$). Других статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 33 — Классификация нежелательных реакций

SOC	Элоксатин (n = 89)	Дженерики (n = 1040)	p- value
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	2 (2,2%)	63 (6,1%)	0,230
Нарушения со стороны сердца	3 (3,4%)	39 (3,8%)	1,000
Эндокринные нарушения	0	23 (2,2%)	0,249
Нарушения со стороны органа зрения	0	6 (0,6%)	1,000
Желудочно-кишечные нарушения	12 (13,5%)	89 (8,6%)	0,122
Общие нарушения и реакции в месте введения	1 (1,1%)	9 (0,9%)	0,562
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	0	10 (1,0%)	1,000
Нарушения со стороны иммунной системы	18 (20,2%)	198 (19,0%)	0,779
Инфекции и инвазии	1 (1,1%)	21 (2,0%)	1,000
Нарушения метаболизма и питания	0	4 (0,4%)	1,000
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	0	22 (2,1%)	0,409
Нарушения со стороны нервной системы	7 (7,9%)	115 (11,1%)	0,476
Проблемы с продуктом	8 (9,0%)	27 (2,6%)	0,004
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	1 (1,1%)	8 (0,8%)	0,524
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	12 (13,5%)	191 (18,4%)	0,314
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	7 (7,9%)	93 (8,9%)	0,848
Нарушения со стороны сосудов	15 (16,9%)	112 (10,8%)	0,113
Другое	2 (2,2%)	10 (1,0%)	0,243

Серьезные нежелательные реакции в значительной степени влияют на пациентов, приводя к различным последствиям, таким как госпитализация, инвалидность, угроза жизни и даже летальный исход. Наиболее частым критерием серьезности нежелательных реакций было клинически значимое событие, а в большинстве случаев нежелательные реакции разрешались с выздоровлением без последствий или с улучшением состояния пациента. Однако, некоторые нежелательные реакции, такие как осложнения лечения злокачественных новообразований, оказались более частыми у определенных групп пациентов, включая мужчин и женщин разного возраста.

Анализ структуры нежелательных реакций по полу выявил, что нежелательные реакции при приеме определенного препарата оксалиплатина, например, Элоксатин®, были статистически значимо более характерны для пациентов мужского пола. Кроме того, распределение нежелательных реакций по структуре торговых наименований также подтвердило некоторые гендерные различия в реакции на лекарственные препараты. Дополнительный анализ показал, что нежелательные реакции у пациентов мужского и женского пола могут различаться по своей природе и характеру. Например, нарушения со стороны крови и лимфатической системы были более характерны для пациентов мужского пола, в то время как нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей были чаще у женщин.

Таким образом, результаты нашего исследования подчеркивают важность учета гендерных и возрастных различий при анализе нежелательных реакций и разработке стратегий их предотвращения и лечения. Дальнейшие исследования в этой области могут способствовать улучшению безопасности и эффективности медицинской практики.

Было установлено, что нежелательные реакции при приеме Оксалиплатин-РОНЦ значительно чаще наблюдались у пациентов старшего возраста по сравнению с пациентами среднего возраста. Этот факт

подчеркивает необходимость более тщательного мониторинга состояния пожилых пациентов при лечении данным препаратом.

Дополнительный анализ позволил выявить, что для пациентов среднего возраста более характерными являются нарушения со стороны иммунной системы и кожи, в то время как для пациентов старшего возраста более характерными являются нарушения метаболизма и питания. Эти данные могут быть полезны при выборе стратегий лечения и контроля нежелательных реакций в зависимости от возраста пациента.

Таким образом, наше исследование выявило возрастные особенности нежелательных реакций при лечении онкозаболеваний и подчеркнуло необходимость дальнейших проспективных исследований. Данные спонтанных сообщений имеют ограничения, но позволяют сформировать гипотезу для разработки более эффективных стратегий терапии.

3.3. Фармакоэкономический анализ применения дженериков оксалиплатина в сравнении с препаратом Элоксатин®

3.3.1. Анализ минимизации затрат

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 [14, 102, 103], в качестве метода оценки фармакоэкономической эффективности был выбран метод минимизации затрат (CMA – cost-minimization analysis). Анализ минимизации затрат — это метод фармакоэкономического анализа, который определяет предпочтение по стоимости различных схем лечения с точки зрения плательщика.

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, как было описано ранее, 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.

С учетом специфики проведенного исследования основная 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 [14, 102, 103].

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 34).

Таблица 34 — 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 35).

Таблица 35 — 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

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 36).

Таблица 36 — Особенности структуры спонтанных сообщений

Нежелательные реакции	Элоксатин (n = 40)	Дженерики (n = 629)	p-value
Желудочно-кишечные нарушения	12 (30,0%)	89 (14,2%)	0,011
Нарушения со стороны сосудов	15 (37,5%)	112 (17,8%)	0,005

*приведены статистически различающиеся показатели, за исключением показателя «Проблемы с продуктом» и «Другое», оценить прямое влияние

которых на клинико-экономическую эффективность представляется затруднительным.

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 (Таблица 37).

Таблица 37 — Дополнительные затраты на одну нежелательную реакцию

Профиль	Тариф ОМС, руб.
Гастроэнтерология	19 767
Гематология	38 649

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 38).

Таблица 38 — 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

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 $63\,420\,000 \text{ рублей} + 3\,123\,186 \text{ рублей} + 7\,613\,853 \text{ рублей} = 74\,157\,039 \text{ рублей на 1000 пациентов}$.

Таким образом, суммарная экономия бюджетных средств от использования дженериков вместо оригинальных препаратов составляет $1\,064\,598\,452 \text{ рублей за год}$ или $74\,157\,039 \text{ рублей на 1000 пролеченных пациентов}$ (Таблица 39).

Таблица 39 — 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

Анализ чувствительности (Sensitivity analysis): однофакторный анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость полученных результатов к одновременному колебанию цен на сравниваемые препараты в диапазоне $\pm 10\%$.

Данное исследование фармакоэкономической эффективности применения дженериков оксалиплатина в сравнении с препаратом Элоксатин® в химиотерапии пациентов с метастатическим раком толстой кишки позволяет сделать вывод о значительной суммарной экономии бюджетных средств от использования дженериков. Эти результаты подтверждают фармакоэкономическую целесообразность замены оригинальных препаратов на их более доступные аналоги при лечении метастатического рака толстой кишки.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Исследование структуры рынка противоопухолевых препаратов

4.1.1. Контент-анализ рынка противоопухолевых препаратов

Проведенный контент-анализ рынка противоопухолевых препаратов в Российской Федерации выявил значительное разнообразие и быстрое развитие рынка данной категории лекарственных средств. В частности, раздел L01 – Противоопухолевые препараты включает множество подклассов, таких как алкилирующие агенты, антиметаболиты, алкалоиды растительного происхождения, противоопухолевые антибиотики, ингибиторы протеинкиназы и моноклональные антитела.

Полученные данные свидетельствуют о значительном росте числа зарегистрированных препаратов в период с 2021 по 2023 год. Например, количество алкилирующих препаратов увеличилось с 9 до 28, что составляет рост на 211%. Подобное увеличение наблюдается и в других подклассах, таких как антиметаболиты и алкалоиды растительного происхождения. Этот рост объясняется не только разработкой новых препаратов, но и увеличением числа дженериков и биоаналогов, что способствует расширению доступности лечения для пациентов [104, 105].

Анализ показал, что значительное количество препаратов представлено воспроизведенными препаратами и биоаналогами, что подтверждается данными о росте доли дженериков в структуре рынка с 41,3% до 46,3%. Это согласуется с тенденциями, описанными в литературе, где отмечается, что дженерики и биоаналоги играют ключевую роль в снижении стоимости лечения и повышении доступности противоопухолевой терапии [106, 107, 108].

Особенности механизма действия различных классов препаратов объясняют их широкое применение в клинической практике. Например, алкилирующие агенты взаимодействуют с ДНК клеток, нарушая их деление и рост, что делает их эффективными при лечении различных типов опухолей. Антиметаболиты вмешиваются в метаболические процессы, критически необходимые для пролиферации клеток, что также способствует их успешному применению в химиотерапии [109, 110].

Несмотря на положительные результаты, наше исследование имеет ряд ограничений. Отсутствие данных по долгосрочной эффективности и безопасности каждого конкретного препарата, а также использование информации только из национальной базы спонтанных сообщений могут снижать полноту картины. Будущие исследования должны быть направлены на проведение многоцентровых исследований, которые помогут оценить долгосрочные результаты применения этих препаратов и выявить возможные побочные эффекты [111, 112].

Таким образом, проведенный анализ подтверждает значительное расширение рынка противоопухолевых препаратов, что открывает новые возможности для эффективного лечения онкологических заболеваний. Однако для достижения устойчивого успеха необходимы дальнейшие исследования, направленные на улучшение безопасности и эффективности этих препаратов [113, 114].

4.1.2. Динамика развития рынка противоопухолевых препаратов

Проведенный анализ динамики рынка химиотерапевтических препаратов за период с 2015 по 2022 годы показывает значительное увеличение объема продаж и расширение ассортимента лекарственных средств. Данные свидетельствуют о росте дохода от продажи препаратов данной фармакотерапевтической группы с 55 629 млн рублей в 2015 году до

228 250 млн рублей в 2022 году. Такой рост можно объяснить несколькими факторами.

Во-первых, значительное влияние оказали экономические и медицинские факторы, такие как увеличение числа пациентов, расширение показаний к применению существующих препаратов, а также введение на рынок новых, более дорогих препаратов. Например, использование новых препаратов, таких как бевацизумаб и цетуксимаб, существенно увеличилось, что также могло способствовать росту рынка [115].

Во-вторых, значительное влияние на рост рынка оказало появление дженериков, что способствовало снижению стоимости препаратов и увеличению их доступности для пациентов. Анализ данных о рынке показывает, что внедрение дженериков привело к изменению структуры рынка и увеличению объема продаж. Это также подтверждается тем, что значительное увеличение числа зарегистрированных дженериков наблюдается в последние годы [113].

Кроме того, анализ данных о динамике объема закупок химиотерапевтических препаратов в натуральном выражении показывает устойчивый рост данного показателя за изучаемый период, что свидетельствует о росте потребления этих препаратов. Это может быть связано с улучшением диагностических методов и повышением осведомленности пациентов о доступных методах лечения [111].

Снижение стоимости терапии оксалиплатином, наблюдаемое в исследовании, также подтверждается данными о снижении стоимости препаратов в пересчете на единицу препарата. Это может быть связано с увеличением конкуренции на рынке и появлением дженериков, которые обычно стоят дешевле оригинальных препаратов [113].

Результаты исследования показывают, что рынок химиотерапевтических препаратов демонстрирует значительный рост, обусловленный как экономическими, так и медицинскими факторами, а также внедрением дженериков. Для дальнейшего повышения эффективности и

доступности лечения необходимы дополнительные исследования и мониторинг рынка [116].

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

4.2.1. Характеристика пациентов и проводимой терапии основного заболевания

На данном этапе исследования мы детально проанализировали данные о 715 спонтанных сообщениях о нежелательных реакциях (НР), связанных с применением оксалиплатина в клинической практике в Российской Федерации с 2015 по 2023 годы. Полученные результаты позволяют выявить несколько ключевых тенденций и особенностей, касающихся безопасности данного препарата.

Во-первых, анализ распределения сообщений по годам показал, что репортирование НЯ оксалиплатина было относительно низким в период с 2015 по 2018 годы, что может указывать на недостатки в системе мониторинга НЯ. Важно отметить, что значительный рост числа сообщений наблюдается в 2019-2020 годах с последующей стабилизацией, что, вероятно, связано с улучшением системы репортирования и повышением осведомленности медицинского персонала о необходимости регистрации НР. Этот рост может быть интерпретирован как положительный знак эффективности внедренных мер по улучшению фармаконадзора в стране [117].

Кроме того, выявленная структура торговых наименований оксалиплатина, при которых чаще всего регистрировались НР, позволяет предположить, что определенные препараты могут обладать более выраженным профилем побочных эффектов. Наиболее частое репортирование при применении торговых наименований Оксалиплатин, Экзорум и Платикад

может указывать на необходимость более детального изучения их безопасности и возможных причин повышенной частоты НР [118, 119].

Региональный анализ показал значительные различия в числе репортированных сообщений, что подчеркивает важность равномерного и качественного мониторинга НР по всей территории страны. Выявленные «пустоты» в репортировании из ряда регионов могут свидетельствовать о недостаточной работе системы фармаконадзора в этих областях. Особенно выделяются регионы с наибольшим числом сообщений, такие как Москва и Свердловская область, что может быть связано с более высоким уровнем медицинского обслуживания и активным участием в системе репортирования.

Интересным наблюдением стало распределение НР по полу и возрасту пациентов. Преобладание сообщений от женщин (56,9%) и медианный возраст пациентов (61 год) согласуются с эпидемиологическими данными о распространенности онкологических заболеваний среди старшей возрастной группы и с особенностями демографического состава популяции пациентов, получающих оксалиплатин.

Что касается структуры основных заболеваний, то наиболее частое применение оксалиплатина при лечении злокачественных новообразований органов пищеварения (72,2%) подчеркивает важность данного препарата в терапии рака кишечника и желудка. Эти данные согласуются с текущими клиническими рекомендациями и практикой применения оксалиплатина как эффективного химиотерапевтического средства для данных локализаций.

Значительное внимание следует уделить и анализу НР в зависимости от типа онкологической патологии. Преобладание НР среди пациентов со злокачественными новообразованиями ободочной и прямой кишки (в сумме более 60%) требует дальнейшего изучения возможных факторов риска и условий применения оксалиплатина, которые могут влиять на частоту и тяжесть НР у данной группы пациентов.

В заключение, данные нашего исследования подчеркивают важность непрерывного мониторинга безопасности оксалиплатина в реальной

клинической практике. Результаты анализа спонтанных сообщений о НР предоставляют ценную информацию для оптимизации терапевтических стратегий, повышения безопасности лечения и улучшения качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями. Эти результаты также подчеркивают необходимость постоянного повышения осведомленности медицинских работников о важности репортирования НР и совершенствования систем фармаконадзора.

4.2.2. Анализ нежелательных реакций

Анализ нежелательных реакций, связанных с применением оксалиплатина, проводился в соответствии с классификацией MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Согласно данным нашего исследования, наибольшее число нежелательных реакций было связано с нарушениями со стороны иммунной системы, дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, а также со стороны сосудов и нервной системы.

Одним из наиболее частых нежелательных реакций были нарушения со стороны иммунной системы, включая аллергические отеки и анафилактический шок. Это согласуется с данными других исследований, где гиперчувствительность и анафилактические реакции были одними из главных проблем при использовании оксалиплатина [120, 121]. Также подтверждено, что иммунные реакции, включая тромбоцитопению, могут представлять собой серьёзные нежелательные реакции при применении оксалиплатина [122].

Были выявлены значительные нарушения со стороны дыхательной системы, такие как одышка и бронхоспазм. Эти явления подтверждаются данными о частоте респираторных нарушений при применении оксалиплатина [123].

Нарушения со стороны нервной системы, такие как полинейропатия и головокружение, часто отмечались в наших наблюдениях. Эти данные согласуются с результатами других исследований, указывающих на высокую

частоту периферической нейропатии как одного из ограничивающих дозу эффектов оксалиплатина [124]. Нейропатия остается одной из наиболее серьезных проблем при длительном применении оксалиплатина, что требует разработки методов её предотвращения и лечения. В то же время, в некоторых работах подчеркивается, что не у всех пациентов развиваются эти нежелательные реакции, что предполагает наличие дополнительных факторов риска, которые требуют дальнейшего изучения [125].

Также стоит отметить значительное количество желудочно-кишечных нарушений, таких как тошнота и рвота. Подобные симптомы также были зафиксированы в исследовании Yu et al. (2021), где сообщалось о высокой частоте гастроинтестинальных расстройств среди пациентов, получавших оксалиплатин [117]. Подобные симптомы были зафиксированы в исследовании Rahman A.A. et al. (2023), где сообщалось о высокой частоте гастроинтестинальных расстройств среди пациентов, получавших оксалиплатин [126]. В то же время, другие исследования не выявили столь выраженных гастроинтестинальных нарушений, что может быть связано с различиями в режимах дозирования и протоколах лечения [125, 127].

Кроме того, выявлены эндокринные нарушения, такие как гипотиреоз, что требует дальнейшего изучения и наблюдения за пациентами при длительном применении оксалиплатина. Это является новым аспектом, который не был широко освещен в предыдущих исследованиях и требует дополнительных исследований для понимания механизмов и факторов риска развития эндокринных нарушений [66].

Таким образом, полученные результаты показывают, что прием препарата оксалиплатин ассоциирован с рядом серьезных нежелательных реакций, что требует тщательного мониторинга и разработки стратегий по снижению риска этих эффектов. Эти данные могут быть полезны для оптимизации схем лечения и повышения безопасности терапии для пациентов.

4.2.3. Серьезность и исход нежелательных реакций, связь с применением препарата

Анализ серьезных нежелательных реакций, связанных с применением оксалиплатина, выявил ряд значимых результатов. Согласно классификации MedDRA, серьезные нежелательные реакции включают те, которые приводят к смерти, угрозе жизни, госпитализации или продлению госпитализации, инвалидности, нетрудоспособности, а также врожденным аномалиям развития. В нашем исследовании один или несколько критериев серьезности были выявлены у 81,7% пациентов, что подчеркивает высокую степень риска, связанного с применением данного препарата.

Наиболее часто серьезные нежелательные реакции включали клинически значимые события, которые были зарегистрированы у 52,2% пациентов. Это подтверждает данные других исследований, указывающих на высокую частоту значительных побочных эффектов при использовании оксалиплатина [128]. Однако других исследованиях частота таких событий была ниже, что может быть связано с различиями в дозировке и схемах лечения, а также с особенностями в процедурах регистрации и оценке тяжести нежелательных реакций [120].

Кроме того, 25,6% пациентов столкнулись с угрозой жизни, что согласуется с результатами, представленными в исследовании Feng et al. (2023), где также подчеркивалась высокая частота жизнеугрожающих событий при терапии оксалиплатином [123]. Тем не менее, в других исследованиях угрозы жизни наблюдались реже, что может быть связано с различиями в условиях наблюдения пациентов [129].

Госпитализация или её продление отмечались у 12,2% пациентов, что также соответствует международным данным о необходимости госпитализации при тяжелых побочных эффектах оксалиплатина [124]. В то же время, в некоторых исследованиях частота госпитализаций была выше, что

может быть связано с различиями в протоколах лечения и мониторинга пациентов [130].

Результаты исследования также показали, что большинство нежелательных реакций разрешались выздоровлением без последствий (44,5%) или улучшением состояния пациента (37,2%). Летальный исход был зарегистрирован у 3,1% пациентов, что подчеркивает необходимость тщательного мониторинга и управления побочными эффектами в процессе лечения [120].

Оценка роли препарата в развитии нежелательных явлений показала, что в 93,7% случаев оксалиплатин был подозреваемым препаратом, что подтверждает его непосредственное влияние на возникновение побочных эффектов [117].

Также важно отметить, что в нашем исследовании были выявлены новые данные о нежелательных реакциях при применении оксалиплатина «off-label». В частности, мы обнаружили, что значительное число нежелательных реакций связано с применением препарата по показаниям, которые не соответствуют официально утвержденной инструкции по медицинскому применению препарата. Полученные данные подчеркивают важность комплексной оценки риска при назначении препаратов «off-label» [117, 131, 132].

Таким образом, полученные данные подтверждают высокую частоту и серьезность нежелательных реакций, связанных с применением оксалиплатина, что требует продолжения исследований для разработки более безопасных схем лечения и улучшения качества жизни пациентов, а также внесения соответствующих изменений в клинические рекомендации и инструкции к лекарственным препаратам.

4.2.4. Гендерные особенности нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов с МНН оксалиплатин

Исследование гендерных различий в нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов с МНН оксалиплатин выявило ряд особенностей. Прежде всего, анализ показал, что у пациентов женского пола чаще отмечаются нежелательные реакции по сравнению с мужчинами. Это может быть связано с различиями в метаболизме и реакции организма на препараты, а также с более высокой склонностью женщин сообщать о побочных эффектах. В то же время мужчины чаще сталкиваются с определенными типами нежелательных реакций, такими как нарушения со стороны крови и лимфатической системы, а также эндокринные нарушения [133].

Исследования показывают, что оксалиплатин может вызывать более тяжелые гематологические токсичности у женщин, чем у мужчин [134]. Это может объясняться различиями в циркадных ритмах и метаболических путях, влияющих на метаболизм препарата. Женщины также чаще испытывают тяжелые аллергические реакции на оксалиплатин по сравнению с мужчинами [135], что подтверждает необходимость тщательного мониторинга и предосторожностей при применении данного препарата у пациентов женского пола.

В нашем исследовании наиболее частыми нежелательными реакциями у женщин были нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, в то время как у мужчин чаще встречались гематологические и эндокринные нарушения. Эти различия могут быть обусловлены различиями в биологическом ответе на оксалиплатин и его метаболиты между пациентами мужского и женского пола [136].

Нарушения со стороны дыхательной системы, такие как одышка и бронхоспазм, были значительно более частыми у женщин, что может быть связано с более высокой чувствительностью женской дыхательной системы к токсическим эффектам оксалиплатина. В то же время, мужчины чаще испытывали проблемы с кроветворной системой, включая лейкопению и тромбоцитопению.

В целом, результаты нашего анализа подчеркивают важность учета гендерных различий при назначении оксалиплатина и мониторинге нежелательных реакций. Тщательный контроль за состоянием пациентов и индивидуальный подход к терапии могут помочь снизить риск серьезных побочных эффектов и улучшить результаты лечения.

Как показало исследование, гендерные различия играют значительную роль в проявлении и тяжести побочных эффектов оксалиплатина. Эти данные важны для разработки более персонализированных схем лечения и могут способствовать улучшению качества жизни пациентов, получающих химиотерапию с использованием оксалиплатина.

4.2.5. Возрастные особенности нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов с МНН оксалиплатин

Исследование возрастных особенностей в проявлении нежелательных реакций при применении оксалиплатина выявило значительные различия между пациентами среднего и старшего возраста. Важно понимать, что возрастные изменения в организме могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику препарата, что, в свою очередь, может приводить к различным профилям безопасности.

Пациенты среднего возраста чаще сталкивались с нарушениями со стороны иммунной системы и кожи. Это может быть связано с более активным иммунным ответом у молодых пациентов, что приводит к более выраженным аллергическим и кожным реакциям на оксалиплатин. Подтверждением этому служат данные о более высокой частоте аллергических реакций у пациентов младшего возраста [135].

Наоборот, у пациентов старшего возраста чаще встречались эндокринные нарушения. Это может быть связано с возрастными изменениями в эндокринной системе, которые делают ее более уязвимой к токсическим воздействиям химиотерапии. Кроме того, у пожилых пациентов

могут быть сопутствующие эндокринные заболевания, что повышает риск нежелательных реакций со стороны этой системы [134].

Хотя значимых различий в общей структуре онкологических заболеваний между возрастными группами не было выявлено, важно учитывать, что старшие пациенты могут иметь более тяжелые и длительные заболевания, что влияет на общую восприимчивость к нежелательным реакциям. Примечательно, что для старших пациентов характерно большее количество отчетов о нежелательных реакциях при приеме Оксалиплатин-РОНЦ, что может свидетельствовать о специфических возрастных особенностях восприятия данного препарата.

Эти данные подчеркивают необходимость индивидуального подхода к лечению пациентов с различными возрастными характеристиками. Для молодых пациентов следует уделять внимание мониторингу иммунных и кожных реакций, тогда как для старших пациентов важно учитывать риск эндокринных нарушений. Подобный подход позволит оптимизировать терапию и минимизировать риск развития тяжелых побочных эффектов, что особенно важно в условиях полиморбидности и возрастных изменений организма.

В заключение, исследование подтверждает значимость учета возрастных особенностей при применении оксалиплатина, что позволяет повысить эффективность и безопасность лечения онкологических заболеваний. Учитывая различия в профиле безопасности, клиницисты должны адаптировать терапевтические стратегии для каждого возрастного сегмента, что поможет улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов.

4.2.6. Особенности нежелательных реакций при применении оригинального лекарственного препарата с МНН оксалиплатин и препаратов дженериков

Анализ нежелательных реакций при применении оригинального препарата Элоксатин® и его дженериков выявил несколько важных различий. Наше исследование показало, что проблемы с продуктом значительно чаще отмечались в группе Элоксатин® (9,0%) по сравнению с дженериками (2,6%) ($p = 0,004$). Это может быть связано с тем, что оригинальный препарат дольше находится на рынке и лучше изучен, что приводит к более частому выявлению и документированию таких проблем. Кроме того, дженерики могут иметь более современные производственные процессы и технологии, что снижает вероятность дефектов продукта.

В то же время исследование Fujita et al. (2023) установило, что частота нейтропении и гиперчувствительности была выше у пациентов, использующих дженерики, по сравнению с оригинальным препаратом [102]. Это указывает на необходимость более детального изучения специфических побочных эффектов каждого типа препарата, чтобы лучше понять их профили безопасности и улучшить качество лечения пациентов.

Согласно исследованиям Yu et al. (2021), частота нейропатии и гематологических осложнений у пациентов, получающих оксалиплатин, остается значимой проблемой. Эти осложнения часто ассоциируются с продолжительностью и дозой терапии, а также с индивидуальными особенностями пациента [117]. В нашем исследовании частота нарушений со стороны нервной системы и крови была схожей для обеих групп, что соответствует данным литературы о нейропатических и гематологических рисках, связанных с оксалиплатином.

Интересно, что не было выявлено значимых различий в частоте серьезных нежелательных реакций между оригинальным препаратом и дженериками. Это указывает на схожую эффективность и безопасность этих препаратов при правильном применении, что подтверждается результатами других исследований, которые показывают, что дженерики часто обладают сопоставимыми профилями безопасности и эффективности с оригинальными препаратами [102].

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что, несмотря на общие сходства в профилях безопасности, оригинальный препарат Элоксатин® и его дженерики имеют некоторые различия в частоте проблем с продуктом. Эти различия могут быть связаны как с особенностями производства и контроля качества, так и с длительностью присутствия на рынке. Важно продолжать мониторинг нежелательных реакций и проводить дальнейшие исследования, чтобы обеспечить максимально безопасное и эффективное применение оксалиплатина, независимо от его происхождения.

Таким образом, наше исследование позволяет лучше понять особенности возрастных аспектов нежелательных реакций при лечении онкологических заболеваний и предоставляет ценную информацию для оптимизации практики лечения и повышения качества жизни пациентов. Дальнейшие исследования в этой области могут углубить наши знания и помочь разработать более эффективные стратегии лечения и профилактики нежелательных реакций у онкологических пациентов различных возрастных групп.

Тем не менее, важно отметить, что все полученные данные имеют определенные ограничения: они получены методом спонтанных сообщений (пассивная система регистрации), соответственно, применимы только к имеющемуся массиву данных. Это может привести к недооценке или переоценке частоты и тяжести нежелательных реакций из-за неравномерности в сообщениях. Кроме того, пассивные методы сбора данных могут не учитывать все факторы, влияющие на появление нежелательных реакций, такие как сопутствующие заболевания, режимы дозирования и длительность лечения.

Несмотря на эти ограничения, результаты нашего исследования позволяют сформировать научную гипотезу, которая требует дополнительного изучения в проспективных исследованиях. Проведение таких исследований поможет подтвердить или опровергнуть выявленные

закономерности и разработать более точные рекомендации по применению оригинальных препаратов и дженериков оксалиплатина в клинической практике. В частности, проспективные исследования могут включать анализ клинических исходов, качество жизни пациентов и фармакоэкономические аспекты, что в итоге позволит повысить безопасность и эффективность химиотерапии у онкологических больных.

4.3. Фармакоэкономический анализ применения дженериков оксалиплатина в сравнении с препаратом Элоксатин®

4.3.1. Анализ минимизации затрат

Проведенное исследование показало значительное преимущество использования дженериков оксалиплатина по сравнению с оригинальным препаратом Элоксатин® с точки зрения фармакоэкономической эффективности. Метод минимизации затрат продемонстрировал, что при равной эффективности и сопоставимых профилях безопасности лечение дженериками значительно дешевле, чем использование оригинального препарата.

Анализ показал, что средняя стоимость одного курса лечения оригинальным препаратом Элоксатин® составила 97,99 тысяч рублей, в то время как аналогичное лечение дженериками обошлось в 34,57 тысяч рублей. Это подтверждается данными о значительной разнице в общей годовой стоимости лечения: 1 406 744 440 рублей для Элоксатина и 496 286 920 рублей для дженериков. Таким образом, экономия бюджетных средств составляет 910 457 520 рублей в год или 63 420 000 рублей на 1000 пролеченных пациентов. Эти данные согласуются с литературными источниками, которые указывают на экономические преимущества использования дженериков при сохранении терапевтической эффективности [14, 102, 103]. Это позволяет сделать вывод о

том, что использование оксалиплатина, включая его дженерики, может быть экономически целесообразным выбором в химиотерапии.

Анализ медицинских затрат на лечение нежелательных реакций показал, что применение дженериков позволяет существенно сократить расходы на госпитализацию и лечение осложнений. Потенциальная выгода от профилактики желудочно-кишечных нарушений при использовании дженериков составила 44 836 458 рублей в год, а от профилактики сосудистых нарушений – 109 304 473,7 рублей в год. Таким образом, суммарная годовая экономия бюджетных средств от использования дженериков составляет 1 064 598 452 рублей, или 74 157 039 рублей на 1000 пациентов.

Эти результаты подтверждают фармакоэкономическую целесообразность использования дженериков оксалиплатина в сравнении с оригинальным препаратом Элоксатин® при лечении метастатического рака толстой кишки. Использование дженериков не только снижает затраты на лечение, но и уменьшает частоту некоторых нежелательных реакций, что в свою очередь снижает дополнительные медицинские расходы. Важно продолжать мониторинг эффективности и безопасности дженериков для обеспечения оптимального подхода к лечению онкологических заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования была проведена комплексная оценка безопасности и фармакоэкономической эффективности лекарственных препаратов с МНН оксалиплатин, включая оригинальный препарат Элоксатин® и его дженерики. Анализ динамики рынка показал значительное увеличение объема потребления данных препаратов, обусловленное как расширением индикаций для их применения, так и снижением стоимости дженериков, что повышает их доступность для пациентов. При сравнении профилей безопасности выявлены некоторые различия в частоте и типах нежелательных реакций между оригинальными препаратами и дженериками, что подчеркивает необходимость учета этих факторов при выборе терапии. Фармакоэкономический анализ подтвердил значительную выгоду от использования дженериков, что делает их предпочтительным выбором с точки зрения затрат. В дальнейшем планируется проведение проспективных исследований для углубленного анализа клинических и экономических аспектов применения оксалиплатина, что позволит оптимизировать стратегии лечения и повысить качество медицинской помощи онкологическим пациентам.

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. Объём 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 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 сокращений

- АИС — Автоматизированная информационная система;
- АТХ — Анатомо-Терапевтическая Химическая классификация;
- ЛП — Лекарственные препараты;
- МНН — Международное непатентованное наименование;
- НЯ — Нежелательные явления;
- НР — Нежелательные реакции;
- ОМС — Обязательное медицинское страхование;
- ЦМИКЭЭ — Центр мониторинга и клинико-экономической экспертизы;
- ИМЦЭУАОСМП — Информационно-методический центр по экспертизе учета и анализу обращения средств медицинского применения;
- ФН — Фармаконадзор;
- 5-FU — 5-фторурацил;
- ALK — Киназа анапластической лимфомы;
- BRAF — Серин-треонинкиназа B-Raf;
- CD — Кластеры дифференцировки;
- CDK — Циклин-зависимая киназа;
- DDD — Определенная суточная доза;
- EMA — Европейское агентство по лекарственным средствам;
- ESMO — Европейское общество медицинской онкологии;
- EGFR — Рецептор эпидермального фактора роста;
- FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США;
- FGFR — Рецептор фактора роста фибробластов;
- HER2 — Рецептор 2 эпидермального фактора роста человека;
- JAK — Янус-ассоциированная киназа;
- MedDRA — Медицинский словарь нормативной деятельности;
- MEK — Митоген-активированная протеинкиназа;

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

mTOR — Мишень рапамицина у млекопитающих;

PARP — Поли(АДФ-рибоза)-полимераза;

PD-1 — Программируемая клеточная смерть 1;

PDL-1 — Лиганд программируемой клеточной смерти 1;

Pi3K — Фосфатидилинозитол-3-киназа;

ROS — Реактивные формы кислорода;

SOC — Системно-органный класс (MedDRA);

VEGF — Фактор роста эндотелия сосудов;

XELODA — Капецитабин;

XELOXIRI — схема химиотерапии с иринотеканом, оксалиплатином и капецитабином;

TEGOXIRI — схема химиотерапии с тегафуром, оксалиплатином и иринотеканом.

Список литературы

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – илл. – 262 с.
2. Некрасова, О. Оценка характера, частоты развития и тяжести нежелательных побочных реакций при проведении противоопухолевой терапии больным местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого / О. Некрасова, Н. Шаназаров // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – Р. 63.
3. Efficacy and Safety of Oxaliplatin-based Regimens as First-line Chemotherapy in Elderly Patients With Metastatic Colorectal Cancer. / S. Yamamoto, H. Fujii, K. Murayama [et al.] // Anticancer research. – 2023. – Vol. 43. – № 11. – P. 5099-5105.
4. Efficacy and Safety of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction for Oxaliplatin-Induced Peripheral Neurotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. / J. Yu, S. Chen, G. Wei [et al.] // Alternative therapies in health and medicine. – 2023.
5. ASO Visual Abstract: Safety and Efficacy of Oxaliplatin Pressurized Intraperitoneal Aerosolized Chemotherapy (PIPAC) in Colorectal and Appendiceal Cancer with Peritoneal Metastases: Results of a Multicenter Phase I Trial in the United States. / M. Raoof, R. L. Whelan, K. M. Sullivan [et al.] // Annals of surgical oncology. – 2023. – Vol. 30. – № 12. – P. 7869-7870.
6. Huynh, T. Safety outcomes of rapid- versus standard-infusion rate oxaliplatin. / T. Huynh, N. Crozier, L. Anselmo // Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. – 2023. – P. 10781552231192008.
7. Phase II clinical trial to study the safety and efficacy of combined S-1 + oxaliplatin therapy as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer in older patients. / M. Ota, H. Saeki, H. Uehara [et al.] // International journal

of clinical oncology. – 2023. – Vol. 28. – № 9. – P. 1166-1175.

8. Safety and efficacy of irinotecan, oxaliplatin, and capecitabine (XELOXIRI) regimen with or without targeted drugs in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective cohort study. / X. Liu, K. Ou, X. Ma [et al.] // BMC cancer. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 807.

9. Новый вариант неoadьювантной термoxимииолучевой терапии в лечении больных местно-распространенным нерезектабельным раком прямой кишки / С. С. Гордев, Ю. А. Барсуков, С. И. Ткачев, А. М. Павлова // Московский хирургический журнал. – 2012. – Vol. 3. – № 25. – P. 32-37.

10. Оценка безопасности комплексного лечения (продолгованная неoadьювантная химиолучевая терапия в режиме гиперфракционирования с последующей гастрэктомией D2) при местно-распространённом раке желудка / Д. Д. Кудрявцев, В. Ю. Скоропад, А. Д. Каприн [и др.] // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2019. – Vol. 28. – № 3. – P. 47-53.

11. Доброва, Н. В. Результаты применения трехкомпонентного режима TEGOXIRI (тегафур, оксалиплатин, иринотекан) ± Лейковорин у пациентов с распространенным колоректальным раком / Н. В. Доброва, А. Д. Даренская // Медицинский совет. – 2019. – № 19. – P. 92-102.

12. Даренская, А. Д. Первый опыт применения нового режима химиотерапии на основе тройной комбинации иринотекан + оксалиплатин + 5-фторурацил в 1-й линии лекарственной терапии метастатического колоректального рака / А. Д. Даренская, Н. В. Доброва // Онкологическая колопроктология. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 50-66.

13. Чичуа, Н. А. Эффективность капецитабина (кселоды), оксалиплатина и бевацизумаба во второй линии распространенных форм колоректального рака / Н. А. Чичуа, Р. З. Абдрахманов, К. К. Смагулова // Онкология и радиология Казахстана. – 2016. – Vol. 2. – № 40. – P. 43-54.

14. Результаты сравнения терапевтической эквивалентности препарата Оксалиплатин-РОНЦ® (производства филиала “Наукопрофи”

ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России) с препаратом Элоксатин® (Авентис фарма, Великобритания) в составе схемы mFOLFOX6 в качестве / А. А. Коломейцева, С. В. Копачевская, Н. Ф. Орел [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2016. – Vol. 4. – № 20. – P. 58-67.

15. Оценка безопасности внутриартериальной химиотерапии гемцитабином и оксалиплатином в комбинированном лечении аденокарциномы головки поджелудочной железы / Д. А. Гранов, А. А. Поликарпов, А. В. Павловский [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – Vol. 22. – № 2. – P. 54-49.

16. Предварительные результаты использования фторафура в комбинации с иринотеканом и оксалиплатином у пациентов с распространенным колоректальным раком / Н. В. Доброва, Э. А. Аратюнян, И. Н. Полушкина, В. А. Алиев // Онкологическая колопроктология. – 2017. – Vol. 7. – № 4. – P. 44-53.

17. Доброва, Н. В. Результаты использования тегафура в комбинации с иринотеканом и оксалиплатином у пациентов с распространенным колоректальным раком / Н. В. Доброва, Е. И. Борисова, А. Д. Даренская // Медицинский совет. – 2018. – № 19. – P. 42-49.

18. Efficacy and safety of the oxaliplatin-based chemotherapy in the treatment of advanced primary hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of prospective studies. / L. Liu, Y.-H. Zheng, L. Han, S.-K. Qin // Medicine. – 2016. – Vol. 95. – № 40. – P. e4993.

19. Efficacy and Safety of Bevacizumab Plus Oxaliplatin- or Irinotecan-Based Doublet Backbone Chemotherapy as the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. / T. Ren, S. Wang, Z. Shen [et al.] // Drug safety. – 2021. – Vol. 44. – № 1. – P. 29-40.

20. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in cisplatin-refractory germ cell cancer in routine care--Registry data from an outcomes research project of the German Testicular Cancer Study Group. / C. Seidel, K. Oechsle, A. Lorch [et al.] // Urologic oncology. – 2016. – Vol. 34. – № 4. –

P. 167.e21-8.

21. Clinical impact of baseline renal function on safety and early discontinuation of adjuvant capecitabine plus oxaliplatin in elderly patients with resected colon cancer: a multicenter post-marketing surveillance study / K. Yamazaki, S. Matsumoto, C. K. Imamura [et al.] // Japanese Journal of Clinical Oncology. – 2019.

22. Safety and Efficacy of Oxaliplatin Doublet Adjuvant Chemotherapy in Elderly Patients With Stage III Colon Cancer. / D. Brungs, M. Aghmesheh, P. de Souza [et al.] // Clinical colorectal cancer. – 2018. – Vol. 17. – № 3. – P. e549-e555.

23. Астахова А.В. Контроль безопасности лекарственных средств / А.В. Астахова, Е.В. Брайцева, В.К. Лепяхин // Фармация. – 2000. – № 4. – С. 38-40.

24. Beninger, P. Pharmacovigilance: An Overview. / P. Beninger // Clinical therapeutics. – 2018. – Vol. 40. – № 12. – P. 1991-2004.

25. Beninger, P. Pharmacovigilance: An Overview. / P. Beninger // Clinical therapeutics. – 2018. – Vol. 40. – № 12. – P. 1991-2004.

26. Moore, N.D. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine / N.D. Moore, D. Lecointre, C. Noblet // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1998. – Vol. 45 (3). – P. 301-308.

27. Солодухина Ольга Алексеевна. Клинико-фармакологический анализ данных мониторинга безопасности антибактериальных препаратов в медицинских организациях Иркутской области. дисс.канд.мед.наук. 2019. 120 с.

28. Фитилев С.Б. Карта-извещение как основной инструмент системы контроля побочных действий лекарственных средств / С.Б. Фитилев // Контроль безопасности лекарств: мат-лы образовательного семинара VI Всероссийского национального конгресса "Человек и лекарство.

29. Pharmacovigilance of anti-cancer medicines: opportunities and challenges. / D. Crestan, M. P. Trojaniak, S. Francescon [et al.] // Expert opinion on drug safety. – 2020. – Vol. 19. – № 7. – P. 849-860.

30. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. / B. D. Smith, G. L. Smith, A. Hurria [et al.] // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27. – № 17. – P. 2758-65.
31. Reporting of serious adverse drug reactions of targeted anticancer agents in pivotal phase III clinical trials. / B. Seruga, L. Sterling, L. Wang, I. F. Tannock // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 29. – № 2. – P. 174-85.
32. Accelerated approval of oncology products: the food and drug administration experience. / J. R. Johnson, Y.-M. Ning, A. Farrell [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2011. – Vol. 103. – № 8. – P. 636-44.
33. [Under-reporting of adverse drug reactions, a problem that also involves medicines subject to additional monitoring. Preliminary data from a single-center experience on novel oral anticoagulants]. / A. Patrignani, G. Palmieri, N. Ciampani [et al.] // Giornale italiano di cardiologia (2006). – 2018. – Vol. 19. – № 1. – P. 54-61.
34. Caveat Medicus: Clinician experiences in publishing reports of serious oncology-associated adverse drug reactions. / C. L. Bennett, B. Schooley, M. A. Taylor [et al.] // PloS one. – 2019. – Vol. 14. – № 7. – P. e0219521.
35. Inman, W. H. Attitudes to adverse drug reaction reporting. / W. H. Inman // British journal of clinical pharmacology. – 1996. – Vol. 41. – № 5. – P. 434-5.
36. 21st century pharmacovigilance: efforts, roles, and responsibilities. / P. J. Pitts, H. Le Louet, Y. Moride, R. M. Conti // The Lancet. Oncology. – 2016. – Vol. 17. – № 11. – P. e486-e492.
37. Adverse reactions to oncologic drugs: spontaneous reporting and signal detection. / M. Tuccori, S. Montagnani, A. Capogrosso-Sansone [et al.] // Expert review of clinical pharmacology. – 2015. – Vol. 8. – № 1. – P. 61-75.
38. Pharmacovigilance in oncology. / P. Baldo, G. Fornasier, L. Ciolfi [et al.] // International journal of clinical pharmacy. – 2018. – Vol. 40. – № 4. – P. 832-

841.

39. Pharmacovigilance of anti-cancer medicines: opportunities and challenges. / D. Crestan, M. P. Trojaniak, S. Francescon [et al.] // Expert opinion on drug safety. – 2020. – Vol. 19. – № 7. – P. 849-860.

40. Wittes, Robert E. 2004. “Cancer Weapons, Out of Reach.” Washington Post. June 15. <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/articles/A42035-2004Jun14.html>.

41. Szabo, Liz. 2004 “Price of Cancer Drugs Called ‘Mind-Boggling.’” USA Today, July 21. http://usatoday30.usatoday.com/news/health/2004-07-21-cancer-usat_x.htm.

42. Anand, Geeta. 2007. “Prescribing Caution: From Wall Street, a Warning About Cancer-Drug Prices; Morgan Stanley Analyst Creates Stir in Industry as He Sees a Backlash.” Wall Street Journal, March 15. <http://online.wsj.com/news/articles/SB11739193415853759>.

43. Pricing in the Market for Anticancer Drugs. / D. H. Howard, P. B. Bach, E. R. Berndt, R. M. Conti // The journal of economic perspectives : a journal of the American Economic Association. – 2015. – Vol. 29. – № 1. – P. 139-62.

44. Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. / Experts in Chronic Myeloid Leukemia // Blood. – 2013. – Vol. 121. – № 22. – P. 4439-42.

45. Cancer drugs in the United States: Justum Pretium--the just price. / H. M. Kantarjian, T. Fojo, M. Mathisen, L. A. Zwelling // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2013. – Vol. 31. – № 28. – P. 3600-4.

46. Schrag, D. The price tag on progress--chemotherapy for colorectal cancer. / D. Schrag // The New England journal of medicine. – 2004. – Vol. 351. – № 4. – P. 317-9.

47. Hall, Stephen S. 2013. “The Cost of Living.” New York Magazine, October 20. <http://nymag.com/news/features/cancer-drugs-2013-10/>.

48. Cavalli, F. An appeal to world leaders: stop cancer now. / F. Cavalli // *Lancet* (London, England). – 2013. – Vol. 381. – № 9865. – P. 425-6.
49. IMS Institute for Healthcare Informatics. 2014. “Innovation in Cancer Care and Implications for Health Systems: Global Oncology Trend Report.” Available at: <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem.762a961826aad98f53c753c71ad8c22a/?vgnnext>.
50. World Health Organization. WHO Medicines Strategy: Framework for Action in Essential Drugs and Medicines Policy. 2000; 2003; 2000; 81 pp.
51. Последствия слабой конкуренции: количественные оценки и выводы для политики (Экспертно-аналитический доклад РАНХиГС). / А. Шаститко, С. Голованова, П. Крючкова [и др.] // *Экономическая политика*. – 2012. – № 6. – P. 5-53.
52. Perego, P. Oxaliplatin in the era of personalized medicine: from mechanistic studies to clinical efficacy. / P. Perego, J. Robert // *Cancer chemotherapy and pharmacology*. – 2016. – Vol. 77. – № 1. – P. 5-18.
53. Oxaliplatin for the treatment of ovarian cancer. / S. Bogliolo, C. Cassani, B. Gardella [et al.] // *Expert opinion on investigational drugs*. – 2015. – Vol. 24. – № 9. – P. 1275-86.
54. Vermorken, J. B. The integration of paclitaxel and new platinum compounds in the treatment of advanced ovarian cancer. / J. B. Vermorken // *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. – 2001. – Vol. 11 Suppl 1. – P. 21-30.
55. Семенов, Н. Н. Новые возможности применения оксалиплатина (Элоксатин) в лечении злокачественных опухолей / Н. Н. Семенов, А. А. Перовощиков, М. Р. Личиницер // *Фарматека*. – 2002. – № 12. – P. 7.
56. Chau, I. Oxaliplatin for colorectal cancer in the United States: better late than never. / I. Chau, D. Cunningham // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2003. – Vol. 21. – № 11. – P. 2049-51.
57. Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin, in combination with

fluorouracil plus leucovorin prolongs disease-free survival, but causes more adverse events in people with stage II or III colon cancer Abstracted from: Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al // Cancer treatment reviews. – 2004. – Vol. 30. – № 8. – P. 711-3.

58. Search for the optimal schedule for the oxaliplatin/5-fluorouracil association modulated or not by folinic acid: preclinical data. / J. L. Fischel, M. C. Etienne, P. Formento, G. Milano // Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. – 1998. – Vol. 4. – № 10. – P. 2529-35.

59. Capecitabine plus oxaliplatin and irinotecan regimen every other week: a phase I/II study in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. / E. Bajetta, L. Celio, E. Ferrario [et al.] // Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. – 2007. – Vol. 18. – № 11. – P. 1810-6.

60. Grothey, A. Oxaliplatin plus oral fluoropyrimidines in colorectal cancer. / A. Grothey, M. P. Goetz // Clinical colorectal cancer. – 2004. – Vol. 4 Suppl 1. – P. S37-42.

61. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. / E. Raymond, S. G. Chaney, A. Taamma, E. Cvitkovic // Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. – 1998. – Vol. 9. – № 10. – P. 1053-71.

62. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. / R. Adam, E. Avisar, A. Ariche [et al.] // Annals of surgical oncology. – 2001. – Vol. 8. – № 4. – P. 347-53.

63. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. / S. Giacchetti, M. Itzhaki, G. Gruia [et al.] // Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. – 1999. – Vol. 10. – № 6. – P. 663-9.

64. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic

colorectal cancer. / S. Giacchetti, B. Perpoint, R. Zidani [et al.] // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2000. – Vol. 18. – № 1. – P. 136-47.

65. Stein, A. Oxaliplatin: a review of approved uses. / A. Stein, D. Arnold // Expert opinion on pharmacotherapy. – 2012. – Vol. 13. – № 1. – P. 125-37.

66. Oxaliplatin retreatment in metastatic colorectal cancer: Systematic review and future research opportunities. / G. Mauri, V. Gori, E. Bonazzina [et al.] // Cancer treatment reviews. – 2020. – Vol. 91. – P. 102112.

67. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. / C. Tournigand, A. Cervantes, A. Figer [et al.] // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2006. – Vol. 24. – № 3. – P. 394-400.

68. Phase II study of reintroduction of oxaliplatin for advanced colorectal cancer in patients previously treated with oxaliplatin and irinotecan: RE-OPEN study. / M. Suenaga, N. Mizunuma, S. Matsusaka [et al.] // Drug design, development and therapy. – 2015. – Vol. 9. – P. 3099-108.

69. Oxaliplatin reintroduction in patients previously treated with leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer. / F. Maindrault-Goebel, C. Tournigand, T. André [et al.] // Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. – 2004. – Vol. 15. – № 8. – P. 1210-4.

70. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. / B. Chibaudel, F. Maindrault-Goebel, G. Lledo [et al.] // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27. – № 34. – P. 5727-33.

71. Modified FOLFOX6 with oxaliplatin stop-and-go strategy and oral S-1 maintenance therapy in advanced colorectal cancer: CCOG-0704 study. / G. Nakayama, Y. Kodera, H. Yokoyama [et al.] // International journal of clinical oncology. – 2011. – Vol. 16. – № 5. – P. 506-11.

72. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. / R. A. Adams, A. M. Meade, M. T. Seymour [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2011. – Vol. 12. – № 7. – P. 642-53.
73. Oxaliplatin rechallenge in metastatic colorectal cancer patients after prior oxaliplatin treatment. / J.-J. Kim, J. Kang, Y. S. Hong [et al.] // *Medical oncology* (Northwood, London, England). – 2018. – Vol. 35. – № 5. – P. 65.
74. Idiosyncratic reaction after oxaliplatin infusion. / D. Santini, G. Tonini, A. Salerno [et al.] // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2001. – Vol. 12. – № 1. – P. 132-3.
75. Hypersensitivity reactions related to oxaliplatin (OHP). / G. Brandi, M. A. Pantaleo, C. Galli [et al.] // *British journal of cancer*. – 2003. – Vol. 89. – № 3. – P. 477-81.
76. Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a 10-year experience. / A. Polyzos, N. Tsavaris, H. Gogas [et al.] // *Oncology*. – 2009. – Vol. 76. – № 1. – P. 36-41.
77. Oxaliplatin Immune-Induced Syndrome Occurs With Cumulative Administration and Rechallenge: Single Institution Series and Systematic Review Study. / K. Bencardino, G. Mauri, A. Amatu [et al.] // *Clinical colorectal cancer*. – 2016. – Vol. 15. – № 3. – P. 213-21.
78. Toxicity of oxaliplatin rechallenge in metastatic colorectal cancer. / G. Mauri, K. Bencardino, A. Sartore-Bianchi, S. Siena // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2018. – Vol. 29. – № 10. – P. 2143-2144.
79. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. / A. de Gramont, A. Figuer, M. Seymour [et al.] // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2000. – Vol. 18. – № 16. – P. 2938-47.
80. Phase I study of oxaliplatin in patients with advanced cancer. / J. M.

Extra, M. Espie, F. Calvo [et al.] // Cancer chemotherapy and pharmacology. – 1990. – Vol. 25. – № 4. – P. 299-303.

81. Pharmacokinetics and safety profile of oxaliplatin. / J. M. Extra, M. Marty, S. Brienza, J. L. Misset // Seminars in oncology. – 1998. – Vol. 25. – № 2 Suppl 5. – P. 13-22.

82. Oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer: many questions with few answers. / A. H. Zedan, T. F. Hansen, A. Fex Svenningsen, O. J. Vilholm // Clinical colorectal cancer. – 2014. – Vol. 13. – № 2. – P. 73-80.

83. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of preventive measures. / E. Gamelin, L. Gamelin, L. Bossi, S. Quasthoff // Seminars in oncology. – 2002. – Vol. 29. – № 5 Suppl 15. – P. 21-33.

84. Saif, M. W. Management of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. / M. W. Saif, J. Reardon // Therapeutics and clinical risk management. – 2005. – Vol. 1. – № 4. – P. 249-58.

85. Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: NSABP C-07. / S. R. Land, J. A. Kopec, R. S. Cecchini [et al.] // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2007. – Vol. 25. – № 16. – P. 2205-11.

86. Longitudinal assessment of oxaliplatin-induced neuropathy. / S. B. Park, M. Koltzenburg, C. S.-Y. Lin, M. C. Kiernan // Neurology. – 2012. – Vol. 78. – № 2. – P. 152.

87. Barriers and Facilitators of Pharmacoeconomic Studies: A Review of Evidence from the Middle Eastern Countries. / A. I. Alzarea, Y. H. Khan, A. S. Alanazi [et al.] // International journal of environmental research and public health. – 2022. – Vol. 19. – № 13.

88. Pharmacoeconomics. / J. Ahuja, M. Gupta, A. K. Gupta, K. Kohli // The National medical journal of India. – 2004. – Vol. 17. – № 2. – P. 80-3.

89. The clinical and cost-effectiveness of oxaliplatin and capecitabine for

the adjuvant treatment of colon cancer: systematic review and economic evaluation. / A. Pandor, S. Eggington, S. Paisley [et al.] // Health technology assessment (Winchester, England). – 2006. – Vol. 10. – № 41. – P. iii-iv, xi-xiv, 1-185.

90. The clinical and cost-effectiveness of oxaliplatin and capecitabine for the adjuvant treatment of colon cancer: systematic review and economic evaluation. / A. Pandor, S. Eggington, S. Paisley [et al.] // Health technology assessment (Winchester, England). – 2006. – Vol. 10. – № 41. – P. iii-iv, xi-xiv, 1-185.

91. Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review of the Value of Current Therapies. / D. A. Goldstein, S. B. Zeichner, C. M. Bartnik [et al.] // Clinical colorectal cancer. – 2016. – Vol. 15. – № 1. – P. 1-6.

92. European Medicines Agency. Heads of Medicines Agencies. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI - Management and reporting of adverse reactions to medicinal products / European Medicines Agency. Heads of Medicines Agencies. – 2014. – P. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific->.

93. Федеральный закон № 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств” (принят Гос. Думой 24 марта 2010 года).

94. Костылева, М.Н. Оценка безопасности лекарственных средств, применяемых в многопрофильном педиатрическом стационаре: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.06 / Костылева Мария Николаевна. - М., 2013. - 116 с.

95. Государственный реестр лекарственных средств // Режим доступа: <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx> - (дата обращения: 24.12.2023).

96. The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction. / R. H. Meyboom, M. Lindquist, A. K. Flygare [et al.] // Drug safety. – 2000. – Vol. 23. – № 2. – P. 95-9.

97. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2023. Oslo, Norway, 2022.

98. Вводное руководство по MedDRA версии 24.1. Сентябрь 2021 г. 000594. 66 с.

99. Методические рекомендации по проведения сравнительной

клинико-экономической оценки лекарственного препарата, утвержденными приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 23 декабря 2016г. №145-од.

100. Государственный реестр предельных отпускных цен // Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx> - (дата обращения: 24.12.2023).

101. Соколенко, М. А. Контент-анализ фармацевтического рынка противоопухолевых препаратов / М. А. Соколенко, О. А. Мельникова, Р. А. Сурин // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 4. – Р. 47-61.

102. [A Study of the Safety of Chemotherapy with Generic Oxaliplatin for the Treatment of Colorectal Cancer]. / Y. Fujita, T. Fukunaga, N. Watanabe [et al.] // Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy. – 2023. – Vol. 50. – № 4. – Р. 496-498.

103. Павлыш, А.В. Медико-экономическое обоснование лекарственного обеспечения специализированных отделений онкологического диспансера: дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.06, 14.02.03 / Павлыш Андрей Владиславович. – Санкт-Петербург : ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 2015. – 254 с.

104. Clinical relevance of potential self-medication drug interactions in antineoplastic and immune-modulating therapy among online pharmacy customers. / F. Schindler, T. Schinkoethe, S. Mahner [et al.] // Therapeutic advances in drug safety. – 2023. – Vol. 14. – P. 20420986231188844.

105. Proposals of guidance values for surface contamination by antineoplastic drugs based on long term monitoring in Czech and Slovak hospitals and pharmacies. / L. Bláhová, L. Bláha, L. Doležalová [et al.] // Frontiers in public health. – 2023. – Vol. 11. – P. 1235496.

106. Real World Data Studies of Antineoplastic Drugs: How Can They Be Improved to Steer Everyday Use in the Clinic? / G. George, B. Russell, A. Rigg [et al.] // Pragmatic and observational research. – 2023. – Vol. 14. – P. 95-100.

107. Exposure to Antineoplastic Drugs in Occupational Settings: A Systematic Review of Biological Monitoring Data. / V. Leso, C. Sottani, C. Santocono [et al.] // International journal of environmental research and public health. – 2022. – Vol. 19. – № 6.

108. Active Pharmacovigilance Study: A Follow-Up Model of Oral Anti-Cancer Drugs under Additional Monitoring. / S. P. Carvalho da Silva, M. Jesus, F. Roque [et al.] // Current oncology (Toronto, Ont.). – 2023. – Vol. 30. – № 4. – P. 4139-4152.

109. Rafalska, Y. Analysis of pharmaceutical supply of breast cancer patients / Y. Rafalska, K. Kosyachenko // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2023. – № 3(43). – P. 87-94.

110. Pharmacokinetic approach in therapeutic monitoring of antineoplastic drugs and the impact on pharmacoeconomics: A systematic review. / I. A. B. Barbosa, T. C. da Silva, M. V. P. de Souza [et al.] // Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. – 2023. – Vol. 29. – № 5. – P. 1218-1226.

111. Off-Label Use of Antineoplastic Drugs to Treat Malignancies: Evidence From China Based on a Nationwide Medical Insurance Data Analysis. / G. Wei, M. Wu, H. Zhu [et al.] // Frontiers in pharmacology. – 2021. – Vol. 12. – P. 616453.

112. Canadian monitoring program of the surface contamination with 11 antineoplastic drugs in 122 centers. / C. Delafoy, C. Roussy, A.-F. Hudon [et al.] // Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. – 2023. – Vol. 29. – № 2. – P. 338-347.

113. Trends in antineoplastic drug use, cost and prescribing patterns among patients with lung cancer in nine major cities of China, 2016-2020: a retrospective observational study based on inpatient and outpatient hospital data. / J. Shang, L. Zhou, L. Huang [et al.] // BMJ open. – 2023. – Vol. 13. – № 3. – P. e069645.

114. A smartphone app to improve the safety of patients undergoing

treatment with oral antineoplastic agents: 4 years of experience in a university hospital. / C. Villanueva-Bueno, R. Collado-Borrell, V. Escudero-Vilaplana [et al.] // *Frontiers in public health*. – 2022. – Vol. 10. – P. 978783.

115. Antineoplastic prescription among patients with colorectal cancer in eight major cities of China, 2015-2019: an observational retrospective database analysis. / D. Yao, L. Yu, W. He [et al.] // *BMJ open*. – 2021. – Vol. 11. – № 10. – P. e046166.

116. Shizuya, T. Comparison of Addition of Indications for Antineoplastic Agents Approved in the United States and Japan from 2001 to 2020. / T. Shizuya, S. Miyazaki // *Biological & pharmaceutical bulletin*. – 2023. – Vol. 46. – № 7. – P. 987-996.

117. Safety Profile of Oxaliplatin in 3,687 Patients With Cancer in China: A Post-Marketing Surveillance Study. / Z. Yu, R. Huang, L. Zhao [et al.] // *Frontiers in oncology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 757196.

118. Case Report: Oxaliplatin-Induced Third-Degree Atrioventricular Block: First Discovery of an Important Side-Effect. / X. Chen, H. Wang, Z. Zhang [et al.] // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 900406.

119. A Phase I Dose Escalation Study of Oxaliplatin, Cisplatin and Doxorubicin Applied as PIPAC in Patients with Peritoneal Carcinomatosis. / M. Robella, M. De Simone, P. Berchiolla [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – № 5.

120. An open-label, randomized, controlled trial to evaluate the efficacy of antihistamine premedication and infusion prolongation in prevention of hypersensitivity reaction to oxaliplatin. / C. Lagampan, N. Teeyapan, N. Poovorawan [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 40. – № 16_suppl. – P. 12099-12099.

121. Ca/Mg infusions for the prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. / F. Wen, Y. Zhou, W. Wang [et al.] // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2013. – Vol. 24. – № 1. – P. 171-8.

122. Oxaliplatin immune-mediated thrombocytopenia: Is there a role for

premedication or desensitization? / S. Gal, M. Noa, M. Ofer [et al.] // British journal of clinical pharmacology. – 2022. – Vol. 88. – № 2. – P. 842-845.

123. Platinum drugs-related safety profile: The latest five-year analysis from FDA adverse event reporting system data. / G. Feng, X. Zhou, J. Chen [et al.] // Frontiers in oncology. – 2022. – Vol. 12. – P. 1012093.

124. Zhang, M.-M. [Research progress on oxaliplatin-induced neurotoxicity in traditional Chinese medicine (TCM) and western medical cognition and prevention and treatment by TCM]. / M.-M. Zhang, Z.-C. Gong, Y.-Y. Chen // Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica. – 2023. – Vol. 48. – № 17. – P. 4610-4619.

125. Topiramate prevents oxaliplatin-related axonal hyperexcitability and oxaliplatin induced peripheral neurotoxicity. / P. Alberti, A. Canta, A. Chiorazzi [et al.] // Neuropharmacology. – 2020. – Vol. 164. – P. 107905.

126. Oxaliplatin-Induced Damage to the Gastric Innervation: Role in Nausea and Vomiting. / A. A. Rahman, P. Masango, R. Stavely [et al.] // Biomolecules. – 2023. – Vol. 13. – № 2.

127. Local peritoneal toxicity from adjuvant pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin in high-risk patients with colonic cancer. / M. Graversen, S. Detlefsen, P. Pfeiffer, M. B Mortensen // The British journal of surgery. – 2021. – Vol. 108. – № 5. – P. e187-e188.

128. First-line gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) plus sorafenib, followed by sorafenib as maintenance therapy, for patients with advanced hepatocellular carcinoma: a preliminary study. / Y. Liu, H. Yue, S. Xu [et al.] // International journal of clinical oncology. – 2015. – Vol. 20. – № 5. – P. 952-9.

129. Oxaliplatin-related Portal Hypertension Complicated with Esophageal Varices and Refractory Massive Ascites. / T. Yazaki, K. Kawashima, N. Ishimura [et al.] // Internal medicine (Tokyo, Japan). – 2022. – Vol. 61. – № 21. – P. 3225-3231.

130. Intravenous lidocaine affects oxaliplatin pharmacokinetics in simultaneous infusion. / F. van Haren, S. van den Heuvel, S. Radema [et al.] //

Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. – 2020. – Vol. 26. – № 8. – P. 1850-1856.

131. Off-label use of oxaliplatin in patients with metastatic breast cancer. / A. Delpeuch, D. Leveque, L. Rob, J.-P. Bergerat // Anticancer research. – 2011. – Vol. 31. – № 5. – P. 1765-7.

132. [Off label drug use in adult patients treated by anticancer chemotherapy]. / D. Levêque, A. C. Michallat, C. Schaller, M. Ranc // Bulletin du cancer. – 2005. – Vol. 92. – № 5. – P. 498-500.

133. Oxaliplatin-Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Aged at Least 75 Years: A Post-Hoc Subgroup Analysis of Three Phase II Trials. / G. Rosati, S. Cordio, G. Reggiardo [et al.] // Cancers. – 2019. – Vol. 11. – № 4.

134. Sex and Circadian Timing Modulate Oxaliplatin Hematological and Hematopoietic Toxicities. / S. Dulong, L. E. B. de Souza, J. Machowiak [et al.] // Pharmaceutics. – 2022. – Vol. 14. – № 11.

135. Incidence of oxaliplatin hypersensitivity reaction among colorectal cancer patients: A 5-year retrospective study. / S. Palapinyo, J. Klaewsongkram, V. Sriuranpong, N. Areepium // Pharmacy practice. – 2022. – Vol. 20. – № 2. – P. 2635.

136. Marcu, L. G. Gender and Sex-Related Differences in Normal Tissue Effects Induced by Platinum Compounds. / L. G. Marcu // Pharmaceuticals (Basel, Switzerland). – 2022. – Vol. 15. – № 2.