

Воспроизведённые лекарственные препараты в онкологии

Гопиенко И. А.¹, Ушкалова Е. А.¹, Зырянов С. К.^{1,2}

¹ — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт), Москва

² — ГБУ г. Москвы Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

Аннотация. Заболеваемость и смертность от рака растут во всём мире, включая Россию. В последние десятилетия на международный фармацевтический рынок поступило много инновационных онкологических препаратов, однако их высокая цена привела к значительному повышению стоимости лечения и его недоступности для существенной доли пациентов в странах не только с низким, но и с высоким уровнем экономического дохода. Одним из наиболее эффективных способов снижения стоимости фармакотерапии является замена инновационного препарата после истечения срока действия патента воспроизведёнными — генериками и биоаналогами. В статье обсуждается стоимость фармакотерапии онкопатологий оригинальными и воспроизведёнными препаратами, а также факторы, влияющие на экономическую эффективность воспроизведенных средств, используемых в онкологии.

Ключевые слова: стоимость лечения; генерики; биоаналоги; онкология

Для цитирования:

Гопиенко И.А., Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Воспроизведённые лекарственные препараты в онкологии // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №4. — С.15-22. DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-15-22

Generics and biosimilars in oncology

Gopienko IA¹, Ushkalova EA¹, Zyryanov SK^{1,2}

¹ — Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute Russian Federation, Moscow

² — State Budgetary Institution of the City of Moscow City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department Russian Federation, Moscow

Abstract. Cancer-related morbidity and mortality have been increasing worldwide including in Russia. In recent decades, many innovative antineoplastic pharma products have been launched in the international pharmaceutical market; however, their high price has resulted in significant increase in the cost of treatment and in its inaccessibility for a considerable percentage of patients not only in the countries experiencing low economic growth, but also in those with a high level of economic development. One of the most effective ways of reducing the cost of pharmacotherapy is replacement of innovation medications after the expiration of the patent with their generics and biosimilars. In this article the authors discuss the cost of oncopathology pharmacotherapy with original drugs and their generics and also the factors that affect cost-effectiveness of generics and biosimilars in oncology.

Keywords: cost of treatment; generics; biosimilars; oncology

For citations:

Gopienko IA, Ushkalova EA, Zyryanov SK. Generics and biosimilars in oncology. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;4:15-22. (In Russ). DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-15-22

Введение

Ежегодно рак обуславливает около 15 % смертей в мире и приводит к летальным исходам чаще, чем малярия, туберкулёз и ВИЧ/СПИД вместе взятые [1]. Согласно данным ВОЗ, в 2018 г. он являлся причиной 9,6 млн смертей, 70 % из которых пришлось на страны с низким и средним уровнем экономического дохода [2], где смертность составляет 75 % по сравнению с 46 % — в странах с высоким доходом [3, 4].

В структуре глобальной смертности населения онкологические заболевания занимают второе место, уступая лишь сердечно-сосудистой патологии, однако в странах с высоким уровнем экономического дохода наблюдается тенденция к их перемещению на первое место [5]. Согласно 50 различным реги-

страм частота рака в мире колеблется от менее чем 100 на 100 000 жителей до 400 на 100 000 мужчин и 300 на 100 000 женщин [6].

В РФ в 2018 г. выявлено 624 709 новых случаев злокачественных новообразований, на учёт в территориальных онкологических учреждениях состояли 3 762 218 пациентов, совокупный показатель распространённости злокачественных новообразований составил 2 562,3 на 100 000 населения, абсолютное число умерших — 293 704 [7]. Так же, как и в большинстве других стран, в структуре смертности населения России злокачественные новообразования занимают второе место (16,1 %) [7].

Наиболее широко распространёнными видами рака в мире являются рак трахеи, бронхов и лёгкого, колоректальный рак, рак предстательной и молоч-

ной желез, лидирующей причиной онкологической смертности — рак лёгкого (табл. 1). Вместе взятые рак лёгкого, молочной железы и колоректальный рак обуславливают треть бремени онкологических заболеваний в мире [8].

Таблица 1

Виды рака, занимающие лидирующие позиции (топ 5) в структуре заболеваемости и смертности населения в мире [адаптировано по 9].

Вид рака	Заболеваемость (число случаев)	Смертность (число случаев)
Рак лёгкого	2,09 млн	1,76 млн
Рак молочной железы	2,09 млн	862 000
Колоректальный рак	1,80 млн	627 000
Рак предстательной железы	1,28 млн	-
Рак кожи (немеланомный)	1,04 млн	-
Рак желудка	1,03 млн	783 000
Рак печени	-	782 000

В РФ в 2018 г. самыми распространёнными видами рака были рак кожи (12,6 %, с меланомой — 14,4 %), молочной железы (11,4 %), трахеи, бронхов и лёгкого (9,9 %), ободочной кишки (6,9 %), предстательной железы (6,8 %), желудка (5,9 %), прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса (5,0 %) [7]. В структуре смертности от онкологических заболеваний в РФ лидирует рак трахеи, бронхов и лёгкого, на который приходится 17,3 % смертей от онкологических заболеваний, далее следуют рак желудка (9,5 %), ободочной кишки (8,0 %), молочной железы (7,5 %), поджелудочной железы (6,3 %) и прямой кишки (5,5 %) [7].

Две трети летальных исходов от онкологических заболеваний приходится на страны с низким и средним уровнем экономического дохода, включая РФ, и при отсутствии адекватных мер по реструктурированию систем здравоохранения эта тенденция будет усугубляться [10]. В частности, в России показатель смертности от рака практически не меняется на протяжении 10 лет, хотя смертность от отдельных видов злокачественных новообразований снижается за счёт внедрения современных методов лечения и диагностики, позволяющих выявить патологию на ранних сроках [11].

Заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний продолжают расти, что объясняется старением населения, существенным увеличением в его структуре доли лиц старше 60 лет, а также широкой распространённостью факторов риска, таких как курение, ожирение и нарушение режимов питания [6]. Например, в РФ 71,3 % случаев заболевания у мужчин и 65,8 % случаев у женщин диагностируются в возрасте старше 60 лет, а максимальная доля забо-

леваний (18,1 %) приходится на возрастную группу 65-69 года: у мужчин — 20,5 %, у женщин — 16,0 % [7]. По прогнозам, заболеваемость раком в мире к 2030 г. составит 30 % [4] и к 2040 г. может достичь 27,5 млн случаев в год, а смертность — 16,3 млн [12].

Экономические затраты, связанные с лечением онкологических заболеваний

Онкологические заболевания сопряжены с высокими экономическими затратами системы здравоохранения и общества в целом. В 2013 г. рак стал причиной потери 196,3 млн лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (англ. *disability-adjusted life years*, DALYs), в мире [10]. Основной причиной DALYs (24,9 млн) у мужчин был рак трахеи, бронхов и лёгких, у женщин — рак молочной железы (13,1 млн). Глобальные экономические затраты на лечение и профилактику рака составили в 2014 г. 1,16 трлн долларов США [10].

В России ежегодные потери производительности труда, обусловленные преждевременной смертностью от рака, в период 2011-2015 гг. оценивались в 8,1 млрд долларов или 0,24 % ВВП [13]. У мужчин максимальные экономические затраты были связаны с раком лёгких (1,2 млрд долл. или 24 % общей суммы затрат), у женщин — с раком молочной железы (0,6 млрд долл. или 20 % общей суммы затрат) [13].

В последние годы был достигнут существенный прогресс в профилактике и лечении некоторых форм рака, например, рака пищевода, желудка, поджелудочной железы, лёгкого, яичников и колоректального рака [14], однако внедрение новых методов профилактики и терапии, особенно в странах с низким и средним уровнем экономического дохода, ограничивает их высокая стоимость, в том числе высокая цена противоопухолевых препаратов [3].

Цены новых препаратов для лечения рака в Европе в настоящее время составляют от 6 000 до 9 000 евро на пациента в месяц и продолжают расти [15]. В сочетании с ростом распространённости рака это привело к увеличению затрат на противоопухолевые препараты в Европе в период с 2005 до 2014 гг. более чем в 2 раза (с 8 до 19,1 млрд евро) [15]. В США, где цены лекарственных средств значительно выше, чем в Европе [16], средняя стоимость добавленного года жизни (англ. *life-year gained*, LYG) у онкологических больных возросла в период между 1995 и 2015 гг. с 50 000 до 200 000 долларов [17]. В структуре глобального фармацевтического рынка сегмент онкопрепаратов в стоимостном выражении занимает лидирующую позицию и растёт самыми быстрыми темпами. В 2018 г. 7 первых мест по продажам в мире заняли адалимумаб, леналидомид, пембролизумаб, трастузумаб, бевацизумаб, ритуксимаб и ниволумаб [18].

Объём мировых расходов на лечение онкопатологии, включая сопроводительную терапию, в 2013 г.

составил 96 млрд долл., в 2017 г. — 133 млрд долл., к 2022 г. прогнозируется их увеличение до 180—200 млрд долл. [19], а к 2024 г. — до 233 млрд долл. [20]. Основная доля расходов на препараты для лечения онкологических заболеваний приходится на США, 5 стран Европейского Союза (Франция, Германия, Италия, Испания и Великобритания), а также Японию, доля которых в общем объеме мировых расходов составляла в 2017 г. 74 % [19]. В РФ, по данным аналитической компании IMS Health, объем рынка препаратов, применяемых для лечения онкологических заболеваний, составил в 2018 г. 83,4 млрд рублей, увеличившись по сравнению с предыдущим годом на 4,3 % [21].

Доступность инновационных препаратов для пациентов с онкопатологией широко варьирует в разных странах. Например, в США, Германии и Великобритании по состоянию на начало 2018 г. были доступны более 40 из 55 новых лекарственных средств, выведенных на мировой фармацевтический рынок в 2012—2016 гг., в то время как в большинстве развивающихся стран показатель доступности этих препаратов составлял менее 20 % [19]. Во многих странах, включая РФ, низкая доступность инновационных препаратов связана с ограниченным бюджетом, выделяемым на современные методы лечения онкопатологии [19]. Однако и в странах с высоким экономическим доходом страховые компании не в состоянии компенсировать затраты на фармакотерапию рака, в связи с чем значительные суммы приходится оплачивать самим пациентам, что обуславливает экономическую недоступность лечения для значительной части онкобольных [22, 23].

Обеспечение экономической доступности противоопухолевых препаратов является в настоящее время одной из основных задач международных организаций в области онкологии [24]. К числу основных мер, направленных на решение этой задачи, относится более широкое внедрение в медицинскую практику воспроизведённых препаратов — генериков и биоаналогов.

Роль воспроизведённых препаратов в онкологии

Средняя цена генериков онкологических препаратов составляет в Европе 20–30 % цены оригинального препарата (табл. 2), биоаналогов — 65–90 %, однако колеблется в широких пределах, что определяется политикой ценообразования в разных странах [15, 25].

Биоаналоги с начала этого века являются самым быстро развивающимся сегментом фармацевтического рынка. Первыми биоаналогами для применения в онкологии стали препараты для коррекции побочных эффектов химиотерапии — аналоги эпоэтина альфа и гранулоцитарных колониестимулирующих факторов, за которыми последовали биоа-

налоги моноклональных антител (табл. 3). К 2024 г. в связи с окончанием действия патентов на многие оригинальные препараты ожидается увеличение мирового рынка биоаналогов в онкологии до 6 268 млн долл. (по сравнению с 408 млн в 2018 г.) [26].

В РФ зарегистрированы несколько отечественных биоаналогов, разработанных компанией BIOCAD — Авегра (бевацизумаб), Гертикад (трастузумаб), Ацеллбия (ритуксимаб), Дарбэстим (дарбэпоэтин альфа), Лейкостим (филграстим). Зарегистрированные цены отечественных биоаналогов примерно на 30 % ниже инновационных препаратов [27]. В целом доля отечественных онкологических лекарственных средств, достигла в 2017 г. на российском рынке 75–80 %, преимущественно за счёт воспроизведённых препаратов [28].

В целом опыт экономически развитых стран свидетельствует, что замена инновационных препаратов воспроизведенными позволяет экономить значительные финансовые средства и предоставлять адекватное лечение большему числу пациентов. Например, в США переключение пациентов на воспроизведённые препараты позволило в течение 5 лет сэкономить 5 млрд долл. [30]. Внедрение в медицинскую практику биоаналогов позволит сэкономить в Европе к 2020 г. 50—100 млрд долл. [31], а в США в период между 2017 и 2026 гг. — 24—150 млрд долл. [32]. Более широкое применение воспроизведённых препаратов в онкологии поддерживается Американским (англ. *American Society of Clinical Oncology*, ASCO), и Европейским (англ. *European Society for Medical Oncology*, ESMO) обществами онкологии [33, 34]. По прогнозам в 2020 г. воспроизведённые препараты составят 88 % мирового фармацевтического рынка онкологических средств [35].

Однако более низкая цена воспроизведённого препарата обеспечивает снижение стоимости лечения только при аналогичной эффективности и безопасности с соответствующими оригинальными препаратами в реальной медицинской практике, где популяция пациентов значительно отличается от тщательно отобранных участников предрегистрационных исследований (более старший возраст, наличие коморбидности, приём сопутствующих ЛС и т. д.). Основным методом мониторинга безопасности и эффективности ЛС на протяжении всего их жизненного цикла, включая воспроизведённые препараты, в настоящее время является фармаконадзор [36—39]. Только за последние 6 лет на основании данных фармаконадзора в Евросоюзе было разработано 453 рекомендации по оптимизации применения ЛС, половина из которых были внесены в инструкции по медицинскому применению препаратов [36].

Анализ применения генериков онкологических препаратов в странах с жёсткими регуляторными требованиями (США, Канада, ЕС) в целом не выявили серьёзных проблем с их эффективностью и безо-

Таблица 2

Снижение цены некоторых генериков онкологических препаратов по сравнению с оригинальными в европейских странах по состоянию на 2017 г. [адаптировано по 15]

Страна	Капецитабин 500 мг	Флутамид 250 мг	Темозоломид 20 мг	Темозоломид 250 мг
Австрия	-81,3 %		-38,7 %	-39,8 %
Болгария	-85,3 %		-65,0 %	
Великобритания	-7,3 %		-25,2 %	-22,2 %
Греция	-66,7 %	-4,2 %	-37,5 %	-69,5 %
Испания	-67,0 %		-15,3 %	
Италия	-60,0 %	-19,6 %	-53,0 %	-53,0 %
Латвия	-80,2 %			
Литва	-77,2 %			
Нидерланды	-66,0 %	0,0 %	-70,5 %	-79,6 %
Норвегия	-45,0 %		-14,7 %	-16,1 %
Польша	-93,1 %		-80,7 %	-78,7 %
Словакия	-81,2 %	-26,2 %	-52,3 %	-30,5 %
Франция	-52,8 %	-3,2 %	0,0 %	0,0 %
Швеция	-80,3 %	-12,4 %	-73,6 %	-69,5 %
Эстония	-85,1 %		-59,4 %	-59,9 %

Таблица 3

Биоаналоги, зарегистрированные в ЕС и США для применения в онкологии [адаптировано по 29]

Биоаналог	Активное вещество	Регион	Держатель регистрационного удостоверения/производитель
Моноклональные антитела			
Truxima	Ритуксимаб	ЕС	Celltrion
Rituzena	Ритуксимаб	ЕС	Celltrion
Blitzima	Ритуксимаб	ЕС	Celltrion
Ritemvia	Ритуксимаб	ЕС	Celltrion
Rixathon	Ритуксимаб	ЕС	Sandoz
Riximyo	Ритуксимаб	ЕС	Sandoz
KANJINTI	Трастузумаб	ЕС	Amgen
Herzum	Трастузумаб	ЕС	Celltrion
Herzuma	Трастузумаб-pkrb*	США	Celltrion and Teva
Ontruzant	Трастузумаб	ЕС	Samsung Bioepis
Ontruzant	Трастузумаб-dttb*	США	Samsung Bioepis
Ogivri	Трастузумаб	ЕС	Mylan
Ogivri	Трастузумаб	США	Mylan
Trazimera	Трастузумаб	ЕС	Pfizer
MVASI	Бевацизумаб	США	Amgen
MVASI	Бевацизумаб-awwb*	США	Amgen
Zirabev	Бевацизумаб-awwb*	ЕС	Pfizer
Стимуляторы эритропоэза			
Binocrit	Эпоэтин альфа	ЕС	Sandoz
Epoetin alfa Hexal	Эпоэтин альфа	ЕС	Hexal/Sandoz
Retacrit	Эпоэтин зета	ЕС	Hospira
Retacrit	Эпоэтин зета	США	Hospira

Биоаналоги, зарегистрированные в ЕС и США для применения в онкологии [адаптировано по 29] Таблица 3 (продолжение)

Биоаналог	Активное вещество	Регион	Держатель регистрационного удостоверения/производитель
Silapo	Эпоэтин зета	ЕС	STADA Arzneimittel
Abseamed	Эпоэтин альфа	ЕС	Medice Arzneimittel Pütter
Binocrit	Эпоэтин альфа	ЕС	Sandoz
Epoetin alfa Hexal	Эпоэтин альфа	ЕС	Hexal/Sandoz
Retacrit	Эпоэтин зета	ЕС	Hospira
Retacrit	Эпоэтин зета	США	Hospira
Silapo	Эпоэтин зета	ЕС	STADA Arzneimittel
Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы			
FulPhila	Пэгфилграстим-jmdb*	США	Mylan
FulPhila	Пэгфилграстим-mdb*	ЕС	Mylan
Udenyca	Пэгфилграстим-cbqv*	ЕС	ERA Consulting/Coherus Biosciences
Udenyca	Пэгфилграстим-cbqv*	США	Coherus Biosciences
Pelgraz	Пэгфилграстим	ЕС	Accord Healthcare
Ziextenzo	Пэгфилграстим	ЕС	Sandoz
Pelmeg	Пэгфилграстим	ЕС	Cinfa Biotech S.L.
Accofil	Филграстим	ЕС	Accord Healthcare
Biograstim	Филграстим	ЕС	AbZ-Pharma/Merckle Biotec
Filgrastim Hexal	Филграстим	ЕС	Hexal/Sandoz
Filgrastim ratiopharm	Филграстим	ЕС	Ratiopharm/Merckle Biotec
Grastofil	Филграстим	ЕС	Apotex
Nivestim	Филграстим	ЕС	Pfizer/Hospira
Nivestym	Филграстим-aafi*	США	Pfizer/Hospira
Ratiograstim	Филграстим	ЕС	Ratiopharm
Tevagrastim	Филграстим	ЕС	Teva
Zarzio	Филграстим	ЕС	Sandoz
Zarxio	Филграстим	США	Sandoz

Примечание: * — для минимизации ошибок при замене биологических препаратов и облегчения идентификации и дифференциации референтного препарата и биоаналогов в процессе фармаконадзора в США используют добавление к МНН референтного препарата 4-знакового кода из согласных букв.

пасностью [35]. Десятилетний опыт применения биоаналогов в Европе, преимущественно в ревматологии и гастроэнтерологии, также предполагает их достаточно высокую безопасность [39]. При этом данные о безопасности биоаналогов именно у онкологических больных крайне ограничены, что связано с особенностями их регистрации (возможность экстраполяции показаний с референтного препарата), так и их преимущественным применением в комбинации с химиотерапевтическими средствами, что осложняет проведение клинических исследований [40]. В связи с этим все регуляторные органы требуют предоставления производителем плана управления рисками при подаче заявки на регистрацию биоаналога и проведения обязательного пострегистрационного мониторинга в рамках фармаконадзора [25].

Проблема эффективности и безопасности воспроизведённых онкологических препаратов гораздо более остро стоит в странах с менее строгими требованиями регуляторных органов. Так, анализ 31 генерического препарата доцетаксела, находящегося на рынке 14 стран Азии, Африки, Ближнего Востока и Латинской Америки, показал значительные различия в качестве оригинального препарата Таксотер и его аналогов [41]. Только 10 воспроизведённых препаратов содержали необходимое количество действующего вещества, в 21 воспроизведённом препарате содержание доцетаксела составило менее 90 %, а в 11 менее 80 % от такового в оригинальном препарате. В целом критериям качества вследствие меньшего количества действующего вещества и большого количества примесей не соответствовали 90 % вос-

произведённых препаратов, что чревато проблемами с их эффективностью и безопасностью.

В последнее время появились данные о проблемах с эффективностью и безопасностью воспроизведённых онкологических препаратов в России. В частности, в Министерство Здравоохранения Российской Федерации поступила жалоба на качество российских генериков для противоопухолевой и сопроводительной терапии онкологических заболеваний в педиатрии из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России [42]. Причиной жалобы явились низкая активность и серьёзные побочные эффекты этих препаратов. Центр детской онкологии и гематологии при ОДКБ в Екатеринбурге за последние два года отправил в Росздравнадзор 19 извещений о серьёзных побочных эффектах генериков противоопухолевых препаратов и препаратов сопроводительной терапии, 10 из которых касались препаратов отечественных производителей и 9 — зарубежных [43].

FDA в 2014 г. направило зарубежным производителям воспроизведённых препаратов 18 предупредительных писем, в том числе по 6 писем китайским и индийским производителям [44]. В частности, в Индии на предприятиях, не соответствующих требованиям GMP, выпускаются дешёвые небрендовые генерики. В самой Индии замена брендового (имеющего торговое наименование) генерика на небрендовый запрещена, однако небрендовые препараты поступают на рынки других, прежде всего, развивающихся стран [35].

С целью контроля качества генериков Конгресс США законодательно ввёл дополнительные сборы с производителей воспроизведённых препаратов, необходимые для покрытия расходов на инспекции производственных предприятий за рубежом [35]. В 2015 г. FDA провело 111 инспекций фармацевтических предприятий только в Индии [35]. При выявлении нарушений предприятия закрывались до их устранения, а на производителей накладывали большие штрафы за продажу препаратов ненадлежащего качества на территории США [35]. В свою очередь, дополнительные сборы с производителей способствуют повышению цен воспроизведённых препаратов, что может привести к утрате их экономических преимуществ перед оригинаторами [45]. Например,

стоимость лечения оригинальным препаратом иматиниба составляет в США 145 750 долларов в год по сравнению с 142 000 долларов — воспроизведённым препаратом [35]. Фармакоэкономический анализ, проведённый в Канаде, также показал, что, несмотря на то, что замена четырёх оригинальных противоопухолевых препаратов воспроизведёнными (винорелбина на ранней стадии рака лёгких, эрлотиниба при метастатическом раке лёгких, цетуксимаба при метастатическом раке толстой кишки и цисплатина при рецидивирующей или рефрактерной лимфоме) позволяет достичь значимой экономии, цены воспроизведённых препаратов недостаточно низки для финансируемой государством системы здравоохранения [45]. Все это свидетельствует о необходимости не только обеспечения качества воспроизведённых онкологических препаратов, но и снижения цен на них путём реформы ценообразования [35] или ведения переговоров с производителями [19]. Основанием для переговоров с производителями по поводу снижения цен во многих странах являются результаты фармакоэкономического анализа (затраты-полезность и затраты-эффективность) воспроизведённых препаратов [19, 46].

Заключение

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные поддерживают применение воспроизведённых препаратов у онкологических пациентов с целью снижения стоимости лечения, однако экономическая эффективность этих препаратов определяется не только качеством, обеспечивающим сопоставимую эффективность и безопасность с соответствующими инновационными средствами, но и адекватной ценой.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Гопиенко И.А., Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие потенциального конфликта интересов в связи с данной работой.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гопиенко Ирина Александровна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: erin332@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-3089-1804

SPIN-код: 8192-4441

аспирант кафедры общей и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт), Москва

Gopienko Irina

Corresponding author

e-mail: erin332@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-3089-1804

SPIN code: 8192-4441

Postgraduate at the Department of General and Clinical Pharmacology of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Ушкалова Елена Андреевна

ORCID ID: 0000-0003-4165-1726

SPIN-код: 7722-5802

д. м. н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт), Москва

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт), Москва; Государственное бюджетное учреждение города Москвы Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы

Ushkalova Elena

ORCID ID: 0000-0003-4165-1726

SPIN code: 7722-5802

MD, PhD, professor of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Zyryanov Sergey

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN code: 2725-9981

MD, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; State Budgetary Institution of the City of Moscow City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department Russian Federation, Moscow

Литература / References

1. Renner L, Nkansah FA, Dodoo AN. The role of generic medicines and biosimilars in oncology in low-income countries. *Ann Oncol*. 2013 Sep;24 Suppl 5:v29-32. DOI: 10.1093/annonc/mdt326/
2. Who.int [internet]. World Health Organization. Cancer [updated 12 September 2018; cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
3. Farmer P, Frenk J, Knaul FM, et al. Expansion of cancer care and control in countries of low and middle income: a call to action. *Lancet*. 2010;376:1186-93. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61152-X.
4. Jaffray DA, Gospodarowicz M. Bringing global access to radiation therapy: time for a change in approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(3):446-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.05.019
5. Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S, et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2019 Sep 3. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32007-0
6. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends-An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):16-27. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578
7. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2019. 250 с. [Zlokhachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Ed by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. — Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii; 2019. (In Russ.)]
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
9. Rakfond.ru [internet]. Cancer statistics: incidence and mortality [updated 19.10.2018; cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.rakfond.org/en/2018/10/19/cancer-statistics-incidence-and-mortality>.
10. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol*. 2015;1(4):505-27. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.0735
11. Goss PE, Strasser-Weippl K, Lee-Bychkovsky BL, et al. Challenges to effective cancer control in China, India, and Russia. *Lancet Oncol*. 2014;15(5):489-538. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70029-4
12. Cancer.org [internet]. American Cancer Society. Global Cancer Facts and Figures (4rd Edition). American Cancer Society [updated 2018; cited 20-Jan-2020]. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-4th-edition.pdf>
13. Barchuk A, Beshpalov A, Huhtala H, et al. Productivity losses associated with premature mortality due to cancer in Russia: A population-wide study covering 2001-2030. *Scand J Public Health*. 2019;47(5):482-491. DOI: 10.1177/1403494819845565
14. Arnold M, Rutherford MJ, Bardot A, et al. Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995-2014 (ICBP SURVMARK-2): a population-based study. *Lancet Oncol*. 2019;20(11):1493-1505. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30456-5
15. Godman B, Hill A, Simoes S, et al. Pricing of oral generic cancer medicines in 25 European countries; findings and implications. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)*. 2019;8(2):49-70. DOI: 10.5639/gabij.2019.0802.007
16. Savage P, Mahmoud S, Patel Y, Kantarjian H. Cancer Drugs: An International Comparison of Postlicensing Price Inflation. *J Oncol Pract*. 2017;13(6):e538-e542. DOI: 10.1200/JOP.2016.014431
17. Prasad V, Mailankody S. How should we assess the value of innovative drugs in oncology? Lessons from cost-effectiveness analyses. *Blood*. 2015;126:1860-1. DOI: 10.1182/blood-2015-07-657478
18. Medscape.com [internet]. Cancer Drugs Dominate Top 10 Best-Selling Drugs in 2018; Medscape [updated Mar 19, 2019; cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/910600>.
19. Iqvia.com [internet]. IQVIA Institute for Human Data Science. Global Oncology Trends 2018: Innovation, Expansion and Disruption. [updated 2018; cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2018>.
20. Evaluate.com [internet]. EvaluatePharma World Preview 2017, Outlook to 2022.10th Edition [updated June 2017; cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.evaluate.com/thought-leadership/pharma/evaluatepharma-world-preview-2018-outlook-2024>.
21. Biocad.ru [интернет]. Эксперты ожидают роста рынка онкологических препаратов в России в 2019 году минимум на 4% [доступ от 20.01.2020]. Доступ по ссылке https://biocad.ru/post/eksperty_ozhidayut_rosta_rynka_onkologicheskikh_preparatov_v_rossii_v_2019_godu_minimum_na_4_.
22. Spencer JC, Samuel CA, Rosenstein DL, et al. Oncology navigators' perceptions of cancer-related financial burden and financial assistance resources. *Support Care Cancer*. 2018;26(4):1315-1321. DOI: 10.1007/s00520-017-3958-3
23. Bhoo-Pathy N, Ng CW, Lim GC, et al. Financial Toxicity After Cancer in a Setting With Universal Health Coverage: A Call for Urgent Action. *J Oncol Pract*. 2019;15(6):e537-e546. DOI: 10.1200/JOP.18.00619
24. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Position Statement on Addressing the Affordability of Cancer Drugs. *J Oncol Pract*. 2018;14(3):187-192. DOI: 10.1200/JOP.2017.027359
25. Choy E, Jacobs IA. Biosimilar safety considerations in clinical practice. *Semin Oncol*. 2014;41 Suppl 1:S3-14. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2013.12.001
26. Researchandmarkets.com [internet]. IMARC Group. Oncology Biosimilars Market: Global Industry Trends, Share, Size, Growth, Opportunity and Forecast 2019-2024 [updated October 2019; cited 2020 Jan 20]. Available from: https://www.researchandmarkets.com/reports/4856249/oncology-biosimilars-market-global-industry?utm_source=dynamic&utm_medium=CI&utm_code=qd93bc&utm_campaign=1330186+-+Global+Oncology+Biosimilars+Market+Insights+and+Outlook+to+2024+by+Drug

+Type%2c+Cancer+Type%2c+Distribution+Channel+%26+Region&utm_exes=joca220cid.

27. Versia.ru [интернет]. Что стоят новые противораковые биоаналоги компании Biocad? [Chto stoyat novye protivorakovye bioanalogi kompanii Biocad? (In Russ).] [опубликовано 31.05.2016; доступ от 20.01.2020]. Доступ по ссылке <https://versia.ru/chto-stoyat-novye-protivorakovye-bioanalogi-kompanii-biocad>.

28. Vademec.ru [интернет]. Доля отечественных онкопрепаратов на российском рынке достигла 80%. [Dolya otechestvennykh onkopreparatov na rossiiskom rynke dostigla 80% (In Russ).] [опубликовано 15.06.2017; доступ от 20.01.2020]. Доступ по ссылке <https://vademec.ru/news/2017/06/14/davydov-dolya-otechestvennykh-protivorakovykh-lekarstv-na-rossiyskom-rynke-dostigla-80/>.

29. Thill M, Thatcher N, Hanes V, Lyman GH. Biosimilars: what the oncologist should know. *Future Oncol*. 2019;15(10):1147-1165. DOI: 10.2217/fon-2018-0728

30. Global Oncology Trend Report: A Review of 2015 and Outlook to 2020 [updated June 2016; cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://morningconsult.com/wp-content/uploads/2016/06/IMS-Institute-Global-Oncology-Report-05.31.16.pdf>.

31. Iqvia.com [internet]. IMS Institute for Health Informatics. Delivering on the potential of biosimilar medicines. Parsippany: IMS Institute for Health Informatics [updated 2016; cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/delivering-on-the-potential-of-biosimilar-medicines.pdf>.

32. Asco.org [internet]. ASCO. American Society of Clinical Oncology Position Statement on Addressing the Affordability of Cancer Drugs. Published online July 19, 2017. [updated June 2016; cited 2020 Jan 20]. Available from: https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/blog-release/documents/2017-ASCO-Position-Statement-Affordability-Cancer-Drugs.pdf?et_cid=39454952&et rid=1760459169&linkid=position+statement.

33. Taberero J, Vyas M, Giuliani R, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open*. 2017;1(6):e000142. DOI: 10.1136/esmoopen-2016-000142

34. Mulcahy AW, Hlavka JP, Case SR. Biosimilar cost savings in the United States: initial experience and future potential. *Rand Health Q*. 2018 30;7(4):3.

35. Yang YT, Nagai S, Chen BK, et al. Generic oncology drugs: are they all safe? *Lancet Oncol*. 2016;17(11):e493-e501. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30384-9

36. Potts J, Genov G, Segec A, et al. Improving the Safety of Medicines in the European Union: From Signals to Action. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Oct 17. DOI: 10.1002/cpt.1678

37. Ingrassiotta Y, Cutroneo PM, Marcianò I, et al. Safety of Biologics, Including Biosimilars: Perspectives on Current Status and Future Direction. *Drug Saf*. 2018;41(11):1013-1022. DOI: 10.1007/s40264-018-0684-9

38. Sagi S, Cohen HP, Woollett GR. Pharmacovigilance of Biologics in a Multisource Environment. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(12):1249-1254. DOI: 10.18553/jmcp.2017.23.12.1249

39. Baldo P, Fornasier G, Ciolfi L, et al. Pharmacovigilance in oncology. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(4):832-841. DOI: 10.1007/s11096-018-0706-9

40. Schellekens H, Smolen JS, Dicato M, Rifkin RM. Safety and efficacy of biosimilars in oncology. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):e502-e509. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30374-6

41. Vial J, Cohen M, Sassiati P, Thi?baut D. Pharmaceutical quality of docetaxel generics versus originator drug product: a comparative analysis. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(7):2019-33. DOI: 10.1185/03007990802207874

42. Medvestnik.ru [интернет]. Врачи онкоцентра Блохина сообщили министру о токсичности детских дженериков [опубликовано 20.12.2019; доступ от 20.01.2020]. Доступ по ссылке <https://medvestnik.ru/content/news/Vrachi-onkocentra-Blohina-soobshili-ministru-o-toksichnosti-detskih-djenerikov.html>.

43. Medvestnik.ru [интернет]. Онкологи Екатеринбурга сообщили в Росздравнадзор о побочных эффектах 19 детских дженериков противоопухолевых препаратов и лекарств сопроводительной терапии [опубликовано 24.12.2019; доступ от 20.01.2020]. Доступ по ссылке <https://medvestnik.ru/content/news/Onkologi-Ekaterinburga-soobshili-v-Roszdraznadzor-o-pobochnyh-effektah-19-detskih-djenerikov.html>.

44. Fda.gov [internet]. Food and Drug Administration. Warning letters and notice of violation letters to pharmaceutical companies. [updated 2019 May 10; cited 2020 January 20]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/enforcement-activities-fda/warning-letters-and-notice-violation-letters-pharmaceutical-companies>.

45. Cheung WY, Kornelsen EA, Mittmann N, et al. The economic impact of the transition from branded to generic oncology drugs. *Curr Oncol*. 2019;26(2):89-93. DOI: 10.3747/co.26.4395

46. Greenberg D, Earle C, Fang CH, et al. When is Cancer Care Cost-Effective? A Systematic Overview of Cost—Utility Analyses in Oncology. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(2):82-8. DOI: 10.1093/jnci/djp472