

Ушкалова Е.А.¹, Зырянов С.К.¹, Ушкалова А.В.²

¹Кафедра общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; ²Клиника «Душевное здоровье», Московская область, Россия

¹117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²143590, Московская область, Истринский район, деревня Ленино, ул. Живописная, 120

Воспроизведенные лекарственные средства и особенности их регулирования

В статье обсуждаются факторы, влияющие на эффективность и безопасность воспроизведенных препаратов, включая обычные генерики, биоаналоги и воспроизведенные копии небологических лекарственных средств сложного химического строения. Подчеркивается значение адекватных регуляторных требований для обеспечения сравнимой терапевтической эффективности и сопоставимого соотношения «затраты/эффективность» для воспроизведенных препаратов по сравнению с оригинальными.

Ключевые слова: воспроизведенные лекарственные средства; генерики; биоаналоги; небологические лекарственные средства сложного химического строения; регуляторные требования.

Контакты: Елена Андреевна Ушкалова; eushk@yandex.ru

Для ссылки: Ушкалова ЕА, Зырянов СК, Ушкалова АВ. Воспроизведенные лекарственные средства и особенности их регулирования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):82–87.

Generics and the specific features of their regulation

Ushkalova E.A.¹, Zyryanov S.K.¹, Ushkalova A.V.²

¹Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; ²Mental Health Clinic, Moscow Region, Russia

¹6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198; ²120 Zhivopisnaya St., Village of Lenino, Istrinsky District, Moscow Region 143590

The article discusses the factors that influence the efficacy and safety of generic drugs, including regular generics, biosimilars, and generic non-biological complex drugs. It emphasizes the importance of adequate regulatory requirements to provide a comparable therapeutic efficacy and a comparable cost-effectiveness ratio for generics versus brand-name drugs.

Keywords: generics; biosimilars; non-biological complex drugs; regulatory requirements.

Contact: Elena Andreevna Ushkalova; eushk@yandex.ru

For reference: Ushkalova EA, Zyryanov SK, Ushkalova AV. Generics and the specific features of their regulation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(3):82–87.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-82-87>

Постоянный рост цен на лекарственные средства (ЛС) и медицинские услуги уже в конце 90-х годов прошлого века привел к ситуации, когда, по мнению экспертов ВОЗ, ни в одной стране не было достаточных средств на здравоохранение [1]. С целью снижения стоимости фармакотерапии ВОЗ и другие международные организации, занимающиеся рациональным использованием ЛС, рекомендовали проведение в дотируемой медицине политики генерических замен. Эта политика положена в основу формирования различного рода перечней – формулярных, основных ЛС, списков для закупок ЛС, в которые ЛС должны вноситься под международным непатентованным наименованием (МНН).

При этом следует учитывать, что воспроизведенные препараты (генерики) значительно хуже изучены, чем оригинальные, и их единственным преимуществом является более низкая цена. В свою очередь более низкая цена генерика сама по себе не гарантирует снижения стоимости лечения. Чтобы генерик был экономически эффективным, он должен быть качественным и сравнимым по терапевтической эффективности и безопасности с оригинальным препаратом. На скрытые проблемы качества и стоимости лече-

ния генериками указывалось в статье, опубликованной в информационном бюллетене ВОЗ еще в 2000 г. [2].

Однако при регистрации генерика регуляторные органы всех стран требуют прежде всего доказать фармакокинетическую эквивалентность (биоэквивалентность), а не терапевтическую эквивалентность воспроизведенного препарата. При этом допускаются отличия основных фармакокинетических параметров от референтного ЛС на +25/-20%, а в качестве препарата сравнения может использоваться не только оригинальный препарат, но и хорошо зарекомендовавший себя генерик [3, 4].

В ряде случаев, особенно когда речь идет о ЛС с узким терапевтическим индексом, даже небольшое изменение биодоступности и биоэквивалентности, допускаемое регуляторными органами, может привести к изменению терапевтической эффективности и безопасности и в итоге свести на нет все фармакоэкономические преимущества генерика перед оригинальным препаратом. Кроме того, разница в терапевтической эффективности и безопасности воспроизведенных и оригинальных препаратов может быть обусловлена источниками сырья и особенностями процессов

производства. Некачественное сырье и изменение методов синтеза субстанций могут приводить к появлению токсичных примесей и продуктов деградации [5]. Различия в технологических процессах не позволяют полностью воспроизвести содержание кристаллических и аморфных форм в химической структуре препарата, что может иметь существенное значение для стабильности, а следовательно, и изменения эффективности и токсичности при хранении ряда ЛС [6], например аторвастатина [7], финастериды [8], изотретиноина [9] и глюкозамина [10]. Причиной изменения биодоступности и профиля безопасности воспроизведенного препарата могут быть отличия во вспомогательных веществах [11].

Снижение эффективности и/или повышение частоты нежелательных реакций (НР) при применении генериков было установлено во многих исследованиях, особенно для противосудорожных препаратов (антиконвульсантов) и антиаритмика амиодарона. Как показал анализ североамериканских баз данных, переключение с оригинального антиконвульсанта на генерик является причиной возобновления судорожных припадков при эпилепсии в 65–90% случаев [12, 13], а 75% врачей и 65% пациентов в США и Канаде сомневаются в безопасности воспроизведенных противосудорожных ЛС [14].

В связи с потенциальным клинически значимым изменением эффективности и безопасности генериков препаратов с узким терапевтическим индексом (например, антиконвульсантов, сердечных гликозидов, антиаритмиков, антикоагулянтов из группы антагонистов витамина К) зарубежные эксперты рекомендуют при их включении в списки для закупок указывать не только МНН, но и конкретное торговое наименование [15].

В ряде исследований показано, что для лечения эпилепсии необходимы более высокие дозы генериков, чем оригинальных препаратов, что приводит к исчезновению их экономических преимуществ. Например, в исследовании, проведенном в Испании, перевод 9% пациентов с оригинального препарата карбамазепина на генерик вызвало повышение стоимости лечения 1 пациента с эпилепсией на 38,17 евро, а расходов в стране — на 2 748 000 евро в год [16]. В недавно опубликованном систематическом обзоре 40 исследований в 10 различных терапевтических областях также не удалось продемонстрировать преимуществ генерических замен с экономической точки зрения [17]. Более того, в 64% из 22 исследований, в которых проводился экономический анализ, замена оригинального препарата на генерик сопровождалась не снижением, а повышением стоимости лечения [17].

Новая проблема с воспроизведенными препаратами возникла в начале 2000-х годов, когда истекли первые патенты на биологические (биотехнологические) препараты и на рынок поступили их воспроизведенные копии, получившие название «биоаналоги». В отличие от химических ЛС биологические препараты имеют значительно более высокую массу (до 500 000 Да по сравнению с <1000 Да для обычных ЛС), которую трудно контролировать с помощью применяемых в настоящее время методов. Различия в молекулярной массе биоаналога и референтного препарата вследствие гетерогенности производственного процесса могут достигать 1000 Да (для обычных генериков — 1/100 Да). При этом различия в молекулярной массе свидетельствуют о различиях в структуре оригинального и воспроизведенного

биопрепарата, но аналогичная молекулярная масса не гарантирует сходную эффективность и безопасность биоаналога с референтным препаратом [18].

Полное воспроизведение биологических препаратов невозможно и в связи с тем, что их структура окончательно не известна и в значительной степени зависит от источника сырья и процесса производства, который значительно сложнее, чем у обычных ЛС [19, 20]. При этом небольшие изменения в процессе производства могут оказывать существенное влияние на их эффективность и безопасность. В частности, в 1998 г. после небольшого изменения в процессе производства препарата эпоэтина альфа (эпрекс) — замена человеческого сывороточного альбумина в качестве стабилизатора на глицин и полисорбат — было выявлено достоверное повышение частоты развития истинной эритроцитарной аплазии [21].

Поскольку биотехнологические препараты имеют преимущественно гликопротеиновую структуру, их активность и безопасность в значительной степени определяются изоформами, образующимися в процессе гликозилирования (присоединение остатков сахаров к органическим молекулам) [22, 23]. Изоформный состав зависит от клеточных линий, условий развития культуры и процедур очистки, в результате чего возникают различные степени гликозилирования как в пределах одной клеточной линии, так и в разных линиях. Таким образом, биоаналоги по химической структуре похожи на оригинальные препараты, но не идентичны им, в связи с чем к ним не применим термин «генерик». При этом контроль физико-химических свойств биопрепаратов в настоящее время довольно сложен в связи с отсутствием нетрудоемких методов их определения.

Особенностью биологических препаратов является иммуногенность, т. е. способность вызывать иммунный ответ [24]. Иммуногенный потенциал биологических препаратов зависит от многих факторов, в том числе происхождения активного вещества, примесей, содержащихся в самом продукте или появляющихся в процессе производства препарата, вспомогательных веществ, стабильности при хранении, пути введения, режима дозирования и целевой категории пациентов [25]. Неизбежные отличия в структуре биоаналогов от оригинальных препаратов могут оказывать существенное влияние на их иммуногенность [26]. В свою очередь, различия в иммуногенности могут приводить к существенным различиям в эффективности и безопасности. С иммуногенностью связано прежде всего развитие инфузионных НР [27]. Однако образование антител может способствовать и развитию других НР, в том числе серьезных аллергических реакций, включая анафилаксию и сывороточную болезнь. Примерами серьезных НР являются описанное выше развитие истинной эритроцитарной аплазии при применении эпоэтина альфа, а также развитие тяжелой тромбоцитопении, требующей переливания тромбоцитарной массы, вследствие нейтрализации антителами собственного тромбопоэтина при применении пегилированного фактора роста и развития мегакариоцитов (MGDF) [28]. Повышение иммуногенности, снижение специфической активности и статистически значимые отличия от оригинальных ЛС в профиле безопасности вследствие высокого уровня агрегатов наблюдались и в исследованиях биоаналогов интерферона β [29]. Риск развития иммуногенности наиболее высок при повторных переключениях пациента с

одного биологического препарата на другой (с оригинального на биоаналог или наоборот) [27].

Активность и безопасность биоаналогов также зависят от других факторов, которые не позволяют экстраполировать данные, полученные при их применении, с одного показания на другое. В частности, они обладают специфическими для различных заболеваний (disease-specific) механизмами действия. Например, механизм действия моноклональных антител при псориазе и болезни Крона обусловлен ингибирующим влиянием на факторы некроза опухоли, при лимфоме — антагонизмом с В-клетками, а при ряде других онкологических заболеваний (метастатический колоректальный рак, метастатический немелкоклеточный рак легкого, метастатическая карцинома молочной железы и др.) — антагонизмом с фактором роста сосудистого эндотелия [30]. Безопасность биоаналога при разных заболеваниях зависит и от сопутствующей терапии, иммунокомпетентности больных, разрешенных доз и чувствительности пациентов к потенциальным специфическим токсическим эффектам. Отличия биоаналогов от оригинальных препаратов настолько выражены, что в настоящее время рассматривается вопрос о присвоении каждому из них индивидуального МНН [31].

Регуляторные требования при регистрации биоаналогов значительно строже, чем при регистрации обычных генериков. Наиболее тщательно эти требования разработаны в Европейском союзе (ЕС) [19, 32]. Первая директива (2001/83/ЕС) по биоаналогам появилась в ЕС в 2001 г., начиная с 2006 г. Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, EMA) подготовило ряд документов, включающих общие рекомендации для всех биоаналогов, рекомендации по сопоставимости качества, рекомендации по доклиническим и клиническим вопросам, отдельные рекомендации по каждой группе биоаналогов (для гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, рекомбинантных инсулинов, соматотропинов, эритропоэтинов, интерферонов α , низкомолекулярных гепаринов и т. д.) и другие, которые расположены на сайте EMA (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c).

В целом требования ЕС по тестированию биоаналогов включают в себя:

1) доклинические тесты:

- *in vitro* — связывание с рецептором; пролиферация клеток;
- *in vivo* — исследование активности на биологических моделях;

2) токсикологические тесты:

- токсикологическое исследование с применением многократных доз (на животных соответствующего вида);

3) клинические исследования:

- сравнительная фармакокинетика;
- сравнительная фармакодинамика с использованием соответствующих клинических показателей;
- сравнительное двойное слепое исследование эффективности;
- сравнительное исследование иммуногенности.

4) план управления рисками — контроль безопасности применения биоаналога в реальной медицинской практике в пострегистрационном периоде, направленный на выявление, оценку и минимизацию рисков. Вопрос о взаимоза-

меняемости биологических препаратов в ЕС оставлен на усмотрение конкретной страны.

Проведение структурного и функционального анализа биоаналогов, а также их сравнительных доклинических и клинических исследований с референтным препаратом требуют и регуляторные органы других стран [19, 27, 32].

В Российской Федерации законодательство, касающееся биоаналогов, было разработано значительно позже, чем в большинстве стран. Определение биоаналогового (биоподобного) ЛС было впервые введено в закон «Об обращении лекарственных средств» лишь в декабре 2014 г. Тогда же закон был дополнен статьей 271, регламентирующей порядок определения взаимозаменяемости ЛС. В ней указывается, что для биоаналоговых (биоподобных) ЛС (биоаналогов) необходимо предоставлять данные об отсутствии клинически значимых различий безопасности, эффективности и иммуногенности по результатам клинических исследований.

Хотя в настоящее время в стране зарегистрировано более 40 биоаналогов, российское законодательство в этой области остается несовершенным и не позволяет качественно регламентировать их разработку и регистрацию [33].

Затратная эффективность замены оригинальных биологических препаратов на их аналоги еще менее ясна, чем для обычных химических препаратов. Разработка 1 молекулы биоаналогов обходится в 75–250 млн долларов по сравнению с 1–4 млн для обычных генериков, снижение цены составляет 15–30% для первого биоаналога (и меньше — для последующих) по сравнению с 50–90% для генериков [34]. Отсюда следует, что даже небольшое снижение эффективности и/или безопасности биоаналога может свести на нет все его фармакоэкономические преимущества перед оригинальным препаратом [35].

В последние годы также стали истекать сроки патентной защиты на небиологические ЛС сложного химического строения (НБЛССХС). Эти препараты получают методом химического синтеза, однако многие их свойства схожи с таковыми биологических ЛС [36, 37]. НБЛССХС имеют высокую молекулярную массу, содержат смеси разнородных прочно связанных друг с другом высокомолекулярных, нередко наноразмерных структур, которые невозможно выделить и полностью идентифицировать с помощью существующих физико-химических аналитических методов и аппаратуры, что не позволяет установить, какие элементы химического строения определяют их физиологические/фармакологические эффекты, а также терапевтическую эффективность, имеют множественные, не до конца ясные механизмы действия и обладают иммуногенностью. Сложное химическое строение и неясность связи между структурными элементами и эффектом не позволяют создать полностью идентичные копии НБЛССХС [38], воспроизводимость биологических и фармакологических эффектов обеспечивается источником сырья для их получения и строго контролируемым производственным процессом, являющимся ноу-хау компании-производителя [39]. Таким образом, по отношению к воспроизведенным НБЛССХС, как и к биоаналогам, нельзя применять понятие «генерик» и, соответственно, такие же регуляторные требования, как к обычным генерикам [36, 37]. Несмотря на то, что регуляторные требования в отношении регистрации воспроизведенных НБЛССХС (follow-on complex drugs) разработаны хуже,

чем в отношении биоаналогов, и ЕМА, и Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств США (Food and Drug Administration, FDA) считают, что они должны быть сходными с таковыми для биоаналогов (см. таблицу).

В последние годы на рынок разных стран вышли воспроизведенные копии одного из наиболее социально значимых НБЛССХС — глатирамера ацетата¹ применяемого для лечения рассеянного склероза. Структура этого препарата значительно более сложная, чем любого биологического препарата, одобренного в Европе [40]. Препарат представляет собой полимерно-гетерогенную смесь синтетических полипептидов различной длины, образованных четырьмя природными L-аминокислотами: L-глутамином, L-аланином, L-тирозином и L-лизинном в стабильных молярных соотношениях (0,14:0,43:0,09:0,34), которые получают в результате химических реакций, протекающих в определенных, строго контролируемых условиях производства [38, 41]. Полипептидные цепочки глатирамера ацетата содержат от 20 до 200 аминокислотных остатков (в среднем около 60) со средней молекулярной массой 7000–9000 Да, что позволяет рассматривать его как белковоподобное вещество. Он содержит огромное число потенциально активных эпитопов (антигенных детерминант) — частей макромолекулы антигена, которая распознается иммунной системой, однако сложность его строения не позволяет изолировать и идентифицировать активные эпитопы. Их гомология обеспечивается только запатентованным процессом производства оригинального препарата.

Уникальна и лекарственная форма копаксона, состоящая из гомогенной дисперсионной среды (раствор маннитола), в которой глатирамера ацетат распределяется преимущественно в виде наночастиц размером от 1,5 до 550 нм. Ее воспроизводимость также обеспечивает строго контролируемый технологический процесс.

Особенности основного механизма действия препарата — иммуномодуляция в месте инъекции, сопровождающаяся системным распространением активированных Т-клеток-супрессоров, и практически отсутствие фармакокинетических свойств в их традиционном понимании, обусловленное быстрым гидролизом глатирамера ацетата в месте инъекции, — не позволяют определять фармакокинетическую (био-)эквивалентность воспроизведенных копий оригинальному препарату. Крайне низкие концентрации глатирамера ацетата или его метаболитов, которые удается определить в крови, не коррелируют с терапевтическим действием препарата [42]. Второй важный механизм действия — изменение экспрессии более 1400 генов, участвующих в иммунологических реакциях, безусловно, зависит от особенностей химической структуры препарата, однако остается неизвестным, от каких именно [43].

Таким образом, сравнительная эффективность и безопасность воспроизведенных копий глатирамера ацетата с оригинальным препаратом может быть продемонстрирована лишь в двойных слепых клинических исследованиях продолжительностью 2 года с клинически значимыми конечными точками (снижение частоты обострений) с участием достаточного числа больных рассеянным склерозом [44], а для выявления редких серьезных НР препарата необходимы разработка и реализация в постмаркетинговом периоде плана управления рисками. Кроме того, в целенаправленных клинических исследованиях, включающих большое число пациентов (в связи с высокой межиндивидуальной вариабельностью образования антител), необходимо изучить иммуногенный эффект при переключении с оригинального глатирамера ацетата на воспроизведенный препарат [45].

Имеющиеся ограниченные данные сравнительных исследований свидетельствуют, что воспроизведенные препараты существенно отличаются от копаксона по влиянию на экспрессию генов [46, 47] и значительно чаще вызывают НР, требующие отмены препарата [48], а анализ, проведенный в Мексике, показал, что после поступления на фармацевтический рынок воспроизведенного препарата в стране увеличилось как число рециди-

Регуляторные требования, предъявляемые к воспроизведенным НБЛССХС [37]

Группа НБЛССХС	Фармацевтическая эквивалентность с референтным препаратом	Биоэквивалентность	Расширенная физико-химическая характеристика ^а	Биологические тесты <i>in vitro</i> на качество/аналогичность	Изучение токсичности <i>in vivo</i> (в экспериментах на животных)	Расширенное изучение эквивалентности клинической фармакокинетики (фармакодинамики)	Клинические исследования (безопасность, эффективность, терапевтическая эквивалентность)
Липосомальный доксорубин ^б	+	+	+	?	?	+	?
Глатирамиды	+	-	+	+	+	-	+
Железо-сахарозный комплекс	+	+	+	-	+	+	+

Примечание. (+) — требуется; (-) — не требуется; (?) — на индивидуальной основе или различия между требованиями ЕМА и FDA.

^а — полная характеристика/оценка качества на основании всех доступных данных, необходимая релевантная аналитическая техника *in vitro*.

^б — группа липосом достаточно гетерогенна.

¹Копаксон® («Тева», Израиль).

вов рассеянного склероза, так и число регистрируемых НР [49]. Вопрос о соотношении «затраты/эффективность» воспроизведенных препаратов глатирамера ацетата требует дальнейшего изучения, однако с учетом того, что цена копий ниже цены оригинала примерно на 15% [50], их затратная эффективность может быть обеспечена лишь при условии практически идентичной с оригиналом эффективности и безопасности.

Таким образом, политика генерических замен направлена на снижение стоимости фармакотерапии, однако за-

тратная эффективность воспроизведенных препаратов зависит от их терапевтической эквивалентности оригинальным препаратам. Чем сложнее химическая структура препарата, тем сложнее ее воспроизведение, поэтому для установления истинного профиля терапевтической эффективности и безопасности биоаналогов и воспроизведенных НБЛССХС необходимы адекватные регуляторные требования, позволяющие оценить их сопоставимость с оригинальными препаратами в адекватных предрегистрационных исследованиях и в постмаркетинговом периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Herxheimer A. Independent drug bulletins: answers to pressing questions. Монитор основных лекарств. 1995;(3):19. [Herxheimer A. *Nezavisimye lekarstvennye byulleteni: otvety na nasushchnye voprosy. Monitor osnovnykh lekarstv*. 1995;(3):19. (In Russ.)].
2. Videau JV, Fundafunda B. Generic drugs: the hidden issues of quality and cost. *WHO Drug Information*. 2000;77-81.
3. WorldHealth Organization, 1996, WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty-fourth report. *WHO Technical Report Series No. 863*. Geneva. P. 114-54.
4. ФЗ №61 «Об обращении ЛС» от 12 апреля 2010 г. (с изменениями и дополнениями). [Federal law №61 «On circulation of drugs» dated 12 April 2010 (with amendments and additions). (In Russ.)].
5. Белоусов ЮБ, Зырянов СК. Дженерики или бренды: pro et contra. Качественная клиническая практика. 2003;(2):95-100. [Belousov YuB, Zyryanov SK. Generics or brands: pro et contra. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2003;(2):95-100. (In Russ.)].
6. Genazzani AA, Pattarino F. Difficulties in the production of identical drug products from a pharmaceutical technology viewpoint. *Drugs R D*. 2008;9(2):65-72.
7. Shete G, Puri V, Kumar L, Bansal AK. Solid state characterization of commercial crystalline and amorphous atorvastatin calcium samples. *AAPS PharmSciTech*. 2010 Jun;11(2):598-609. doi:10.1208/s12249-010-9419-7. Epub 2010 Mar 30.
8. Пушкарь ДЮ, Берников АН, Дьяков ВВ. Проскар или генерики: комментарий клинициста. Фарматека. 2007;(4):63-6. [Pushkar' DYU, Bernikov AN, D'yakov VV. Proscar or generic: comments of clinician. *Farmateka*. 2007;(4):63-6. (In Russ.)].
9. Taylor PW, Keenan MH. Pharmaceutical quality of generic isotretinoin products, compared with Roaccutane. *Curr Med Res Opin*. 2006 Mar;22(3):603-15.
10. Kucharz EJ, Kovalenko V, Szanto S, et al. A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes. *Curr Med Res Opin*. 2016 Jun;32(6):997-1004.
11. Silverstein I, Falk A, Carter D, et al. Excipient-Control Strategies. *Pharmaceutical Technology*. Volume 2008 Supplement, Issue 5. <http://www.pharmtech.com/excipient-control-strategies>.
12. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, et al. Adverse clinical consequences of compulsory generic switching of antiepileptic drugs. Program and abstracts of the First North American Regional Epilepsy Congress: 60th Annual Meeting of the American Epilepsy Society; December 1-5, 2006; San Diego, California. Abstract 2.206.
13. Rascati KL, Richards KM, Johnsrud MT, Mann TA. Effects of antiepileptic drug substitutions on epileptic events requiring acute care. *Pharmacotherapy*. 2009 Jul;29(7):769-74.
14. Berg MJ, Gross RA. Physician and patients perceive that generic drug substitution of antiepileptic drugs can cause breakthrough seizures: results from a US survey. Program and abstracts of the First North American Regional Epilepsy Congress: 60th Annual Meeting of the American Epilepsy Society; December 1-5, 2006; San Diego, California. Abstract 2.105.
15. Jonathan D Quick; Management Sciences for Health (Firm); Action Programme on Essential Drugs and Vaccines (World Health Organization). *Managing Drug Supply*. Kumarian Press. West Hartford, Conn., USA : Kumarian Press, 1997.
16. Argumosa A, Herranz JL. The clinical and economic impact of generic drugs in the treatment of epilepsy. *Rev Neurol*. 2005 Jul 1-15; 41(1):45-9.
17. Gothe H, Schall I, Saverno K, et al. The Impact of Generic Substitution on Health and Economic Outcomes: A Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015 Aug;13 Suppl 1:S21-33.
18. Ramos AS, Schmidt CA, Andrade SS, et al. Biological evaluation of recombinant human erythropoietin in pharmaceutical products. *Braz J Med Biol Res*. 2003 Nov;36(11):1561-9. Epub 2003 Oct 22.
19. Goncalves J, Araujo F, Cutolo M, Fonseca JE. Biosimilar monoclonal antibodies: preclinical and clinical development aspects. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jul-Aug;34(4):698-705. Epub 2016 Jul 4.
20. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Алпатова НА и др. Фармакокинетические свойства препаратов белковой природы. Биопрепараты. 2015;(2):24-35. [Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Alpatova N, et al. The pharmacokinetic properties of the protein drugs. *Biopreparaty*. 2015;(2):24-35. (In Russ.)].
21. Gershon SK, Luksenburg H, Cote TR, Braun MM. Pure red-cell aplasia and recombinant erythropoietin. *N Engl J Med*. 2002 May 16;346(20):1584-6; author reply 1584-6.
22. Liu L. Antibody glycosylation and its impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins. *J Pharm Sci*. 2015 Jun;104(6):1866-84.
23. Brady LJ, Velayudhan J, Visone DB, et al. The criticality of high-resolution N-linked carbohydrate assays and detailed characterization of antibody effector function in the context of biosimilar development. *MAbs*. 2015;7(3):562-70.
24. Jefferis R. Posttranslational Modifications and the Immunogenicity of Biotherapeutics. *J Immunol Res*. 2016;2016:5358272. doi:10.1155/2016/5358272. Epub 2016 Apr 14.
25. Schelleken H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jun;20 Suppl 6:v3-9.
26. Camacho LH, Frost CP, Abella E, et al. Biosimilars 101: considerations for U.S. oncologists in clinical practice. *Cancer Med*. 2014;3(4):889-99.
27. Eleryan MG, Akhiyat S, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Biosimilars: potential implications for clinicians. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016 Jun 17;9:135-42. doi:10.2147/CCID.S91691. eCollection 2016.
28. Tovey MG, Lallemand C. Immunogenicity and other problems associated with the use of biopharmaceuticals. *Ther Adv Drug Saf*. 2011 Jun;2(3):113-28.
29. Rudick RA, Goelz SE. Beta-interferon for multiple sclerosis. *Exp Cell Res*. 2011 May 15; 317(9):1301-11.
30. Schellekens H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? *NDT Plus*. 2009;2(Supplement 1):i27-i36.
31. World Health Organization Programme on International Non-Proprietary Names (INN), Quality Assurance and Safety: Medicines (QSM), and Essential Medicines and Health Products (EMP) Executive Summary: Proceedings of the 55th Consultation on International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances; Geneva; 2012. Oct

- 16-18 http://www.who.int/medicines/services/inn/55th_Executive_Summary.pdf
32. Daller J. Biosimilars: a consideration of the regulations in the United States and European union. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016 Apr;76:199-208. doi:10.1016/j.yrtph.2015.12.013. Epub 2015 Dec 28.
33. AIMP: в России зарегистрировано более 40 биоаналогов. <http://www.vademec.ru/news/2016/04/29/aimp-vsego-v-rossii-zaregistrovano-bolee-40-bioanalogov-/>
34. McCamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *MAbs*. 2011 Mar-Apr;3(2):209-17. Epub 2011 Mar 1.
35. Lean QY, Patel RP, Stewart N, et al. Identification of pro- and anti-proliferative oligosaccharides of heparins. *Integr Biol (Camb)*. 2014 Jan;6(1):90-9.
36. Crommelin DJ, Shah VP, Klebovich I, et al. The similarity question for biologicals and non-biological complex drugs. *Eur J Pharm Sci*. 2015 Aug 30;76:10-7. doi:10.1016/j.ejps.2015.04.010. Epub 2015 Apr 23.
37. Schellekens H, Stegemann S, Weinstein V, et al. How to regulate nonbiological complex drugs (NBCD) and their follow-on versions: points to consider. *AAPS J*. 2014 Jan;16(1):15-21.
38. Шварц ГЯ, Раменская ГВ. Анализ причин практической невозможности создания генериков копаксона. *Химико-фармацевтический журнал*. 2012;46(11):29-34. [Shvarts GYa, Ramenskaya GV. Analysis of the reasons for the practical impossibility of creating generics of Copaxone. *Khimiko-farmat-sevicheskii zhurnal*. 2012;46(11):29-34. (In Russ.)].
39. Шварц ГЯ, Раменская ГВ. Некоторые вопросы регулирования обращения небioлогических лекарственных средств сложного химического строения. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015;49(4):3-10. [Shvarts GYa, Ramenskaya GV. Some issues of regulation of non-biological medicines with complex chemical structure. *Khimiko-farmat-sevicheskii zhurnal*. 2015;49(4):3-10. (In Russ.)].
40. Jalilian B, Einarsson HB, Vorup-Jensen T. Glatiramer acetate in treatment of multiple sclerosis: a toolbox of random co-polymers or targeting inflammatory mechanisms of both the innate and adaptive immune system? *Int J Mol Sci*. 2012 Nov 9;13(11):14579-605. doi:10.3390/ijms131114579.
41. Duncan R, Gaspar R. Nanomedicine(s) under the microscope. *Mol Pharm*. 2011 Dec 5;8(6):2101-41. doi:10.1021/mp200394t. Epub 2011 Oct 26.
42. GaBI Online – Generics and Biosimilars Initiative. EU guidelines for biosimilars. Mol, Belgium: Pro Pharma Communications International www.gabionline.net/Guidelines/EU-guidelines-for-biosimilars.
43. Bakshi S, Chalifa-Caspi V, Plaschkes I, et al. Gene expression analysis reveals functional pathways of glatiramer acetate activation. *Expert Opin Ther Targets*. 2013 Apr;17(4):351-62.
44. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. CPMP/EWP/561/98 Rev 1. 16 November 2006 <http://www.tga.gov.au/pdf/euguide/ewp056198en.pdf>
45. Nicholas J. Clinical development, immunogenicity, and interchangeability of follow-on complex drugs. *Generics and biosimilar initiatives journal*. 5/08/2014. <http://gabi-journal.net/clinical-development-immunogenicity-and-interchangeability>
46. Ruiz SJL, Lopez-Ruiz M, Barroso-Rodriguez N, et al. Safety and pharmacodynamics comparative study to evaluate the effect of glatiramer acetate (Probioglat® and Copaxone®) study drug and reference drug on Th1, Th2 and sVCAM response in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Rev Mex Neuroci*. 2013;(14):306-13.
47. Conner J. Glatiramer acetate and therapeutic peptide vaccines for multiple sclerosis. *J Autoimmun Cell Resp*. 2014;(1):3.
48. Cohen J, Belova A, Selmaj K. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2015 Dec;72(12):1433-41.
49. Ramirez D, Flores J, Verdi D, et al. Rates of adverse events and multiple sclerosis relapses before and after introduction of a purported generic glatiramer acetate in Mexico: results from a large patient support program in Mexico. *Value Health*. 2015 Nov;18(7):A877.
50. Sorensen PS. Multiple sclerosis. Generic glatiramer acetate – a step toward cheaper MS drugs? *Nat Rev Neurol*. 2016 Jan;12(1):5-6.

Поступила 23.08.2016

Исследование проведено при поддержке ООО «Тева». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.