

Регуляторные подходы к оценке биоаналогов для лечения ревматических заболеваний

Д. В. Горячев, М. Ю. Тельных, Н. Д. Бунятян

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Статья поступила 21.03.2017 г. Принята к печати 21.08.2017 г.

Резюме: Рассмотрены вопросы планирования программ разработки биоаналогичных препаратов, которые применяют для терапии пациентов с ревматическими заболеваниями. Проанализированы основные определения биоаналогичных препаратов, применяемые в Российской Федерации и за рубежом, а также регуляторные подходы к признанию биоаналогичности. Описан дизайн подтверждающих клинических исследований. Отмечено, что обоснование границ эквивалентности должно строиться как на клинических, так и на статистических предпосылках. Обоснована необходимость постоянного совершенствования требований и подходов к оценке достаточности программ изучения этих препаратов.

Ключевые слова: биоаналогичные препараты; биоаналоги; референтные препараты; регуляторные подходы; ревматические заболевания.

Библиографическое описание: Горячев ДВ, Тельных МЮ, Бунятян НД. Регуляторные подходы к оценке биоаналогов для лечения ревматических заболеваний. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(3); 155–163.

Биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог) — биологический лекарственный препарат (ЛП), схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим ЛП в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения [1].

Референтные препараты моноклональных антител в конце XX века кардинально изменили взгляд ревматологов на лечение ревматоидного артрита — одного из наиболее частых воспалительных заболеваний суставов — и ряда иных ревматических заболеваний.

На сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрировано несколько препаратов моноклональных антител для лечения ревматических заболеваний (табл. 1).

На мировых рынках представлено около 20 биоаналогов для терапии ревматоидного артрита (РА),

анкилозирующего спондилита (АС), псориатического артрита (ПсА), псориаза (ПС), болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК) [3, 4].

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ПОДХОДЫ К ПРИЗНАНИЮ БИОАНАЛОГИЧНОСТИ

Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) в 2005 году в опубликованном руководстве была обоснована концепция биоаналогичности [5]. В других странах (Канаде, Японии и Австралии) эта концепция явилась основой для создания собственных подходов [6]. В 2009 году ВОЗ публикует руководство по оценке биоаналогичности препаратов [7], требования которого стали основой при разработке подходов биоаналогичности в Корее и странах Латинской Америки [8].

Таблица 1

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ [2]

Препарат (МНН)	Механизм действия	Показания (в ревматологии)
Мабтера (ритуксимаб)	Антитела к CD20 рецепторам	РА, васкулиты
Ремикейд (инфликсимаб)	Антитела к ФНО-альфа	РА, БК, в т.ч. у детей, ЯК, АС, ПА, Псориаз
Энбрел (Этанэрцепт)	Ингибитор ФНО-альфа	РА, АС, ПА, ЮИА, Псориаз
Хумира (адалимумаб)	Антитела к ФНО-альфа	РА, БК, ЯК, АС, ПА, Псориаз
Оренсия (Абатасепт)	Модулятор CD28 рецепторов	РА, ЮИА
Симпони (голимумаб)	Антитела к ФНО-альфа	РА, АС, ЯК, ПА
Актемра (тицилизумаб)	Антитела к ИЛ-6	РА
Иларис (канакинумаб)	Антитела к ИЛ-1бета	ЮА с системными проявлениями, группа редких синдромов (периодический синдром и т.д.), подагрический артрит.
Симзия (цертолизумаб)	Ингибитор ФНО-альфа	РА, АС, БК, ПА
Бенлиста (Белимумаб)	Антитела к BlyS	СКВ

Позднее понятие биоаналогичных препаратов было включено в нормативную документацию Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) [8, 9]. До 2010 года в США биоаналоги не выделялись в отдельную группу ЛП, и требования к ним содержались в разделе 505 Федерального закона о пищевых продуктах, лекарственных средствах и косметике (Food, Drug and Cosmetic Act, FDC Act) [10], содержащим требования к новым препаратам, включая простые протеины, выделенные из группы сложных биологических препаратов. В свою очередь, сложные протеины рассматривались отдельно

в соответствии с разделом 351 Закона о службе здравоохранения (Public Health Service Act, PHSA) [11].

В 2010 году в США был принят Закон о ценовой конкуренции и инновациях биологических препаратов (Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCIA) [12]. В соответствии с требованиями указанного закона (раздел 351(k)) сокращена необходимая программа для регистрации биологических препаратов, подтвердивших свою биоаналогичность или взаимозаменяемость по отношению к биологическому лекарственному референтному препарату, зарегистрированному FDA [13]. BPCIA пересматривает определение биологического препарата в PHSA, включая протеины (за исключением химически син-

Таблица 2

АНАЛИТИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ИНЫЕ ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ БИОАНАЛОГА ИНФЛИКСИМАБА [16]

Параметры анализа	Методы анализа	
Физико-химические свойства	Первичная структура	Аминокислотный анализ, пептидное картирование (LC-MS) в комбинации с тандемной масс-спектрометрией (MS/MS), пептидное картирование (HPLC), N-концевая последовательность, C-концевая последовательность, определение массы
	Структура высокого порядка	Дисульфидные связи, анализ свободного тиола, инфракрасная спектроскопия с использованием преобразования Фурье (FTIR), циркулярный дихроизм, дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)
	Примеси	Эксклюзионная ВЭЖХ (SEC-HPLC), электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях) (CE-SDS)
	Заряженные изоформы	Изоэлектрическое фокусирование (IEF), ионообменная хроматография (IEC-HPLC)
	Гликозилирование	Анализ сиаловых кислот, анализ моносахаридов, олигосахаридный профиль, анализ N-связанных гликанов
	Содержание	Концентрация протеина (UV ₂₈₀), специфическая ELISA
Биологическая активность	Связанная с Fc-рецепторами	Сравнительное связывание с Fcγ рецепторами с использованием плазмонного резонанса (SPR) и анализ <i>ex vivo</i> с применением NC клеток и нейтрофилов
	Связанная с F(ab') ₂	Сравнительное связывание с Fcγ рецепторами с использованием плазмонного резонанса (SPR), сравнительное аффинное связывание трансмембранного ФНО-α в ELISA с использованием культуры клеток, специфичность связывания с человеческим ФНО-β, перекрестная реактивность с тканями человека, сравнительное связывание с ФНО-α с использованием плазмонного резонанса (SPR), сравнительный анализ нейтрализации ФНО-α, сравнительный анализ апоптоза, сравнительное изучение обратного сигнала (reverse signaling), эффект блокирования растворимого ФНО-α в животной модели воспалительного заболевания кишечника при подавлении секреции цитокинов и апоптоза в клетках эпителиальной линии
	Связанная с Fc-F(ab') ₂	Сравнительный анализ связывания C1q с использованием ELISA; сравнительная комплемент-зависимая цитотоксичность, сравнительная антителозависимая цитотоксичность с использованием целевых клеток линии tmhTNF-α-Jurkat, мононуклеарных клеток периферической крови человека, а также NC клеток здоровых доноров в качестве эффекторных клеток Оценка регуляторной функции макрофагов при супрессии пролиферации Т-клеток, индуцированной регуляторными макрофагами в реакции смешанных лимфоцитов (MLR) Подсчет индуцированных регуляторных макрофагов в FACS анализе и модели заживления повреждения колоректального эпителия с участием регуляторных макрофагов Сравнительная оценка АЗЦТ с применением клеток линии Jurkat как целевых клеток и, либо периферические мононуклеарные, либо NC клетки больных болезнью Крона или клеток цельной крови здоровых доноров или больных болезнью Крона в качестве эффекторных клеток, или использование стимулированных липополисахаридами моноцитов здоровых доноров, здоровых добровольцев или больных болезнью Крона в качестве целевых клеток и периферических мононуклеарных клеток в качестве эффекторных

Примечание: АЗЦТ — антитело-зависимая цитотоксичность; БК — болезнь Крона; КЗЦТ — комплемент-зависимая цитотоксичность.

тезированных полипептидов), и определяет биоаналог как «биологический продукт, высоко сходный референтному, несмотря на незначительные различия в клинически неактивных структурных компонентах при отсутствии клинически значимых различий в безопасности, качестве и эффективности» [14].

Требования к оценке биоаналогов в Российской Федерации представлены в «Руководстве по экспертизе лекарственных средств», опубликованном ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России [15]. Эти требования соответствуют подходам ЕМА к признанию биоаналогичности ЛП.

Необходимые требования к доклиническим исследованиям, функциональным и иным характеристикам на примере биоаналога инфликсимаба, представлены в таблице 2.

Формализованные различия в требованиях к воспроизведенным и биоаналогичным препаратам схематично представлены в таблице 3.

Анализ исследований биоаналогов связан с феноменом сдвига границ критических показателей (shift paradigm) в разных странах [17]. В связи с этим возможно возникновение проблем с признанием эталонов для сравнительных исследований этих препаратов.

ДИЗАЙН ПОДТВЕРЖДАЮЩИХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В качестве основного показателя для оценки в подтверждающем исследовании обычно выбирают наиболее чувствительное, то есть то, в случае которого продемонстрирован максимальный эффект (effect size) для оригинального продукта.

Оценка наиболее чувствительного показателя не всегда оправдана с практической точки зрения. Наиболее чувствительные показания могут быть не очень хорошо интегрированы в клинические исследования. Так, для ингибиторов фактора некроза опухоли

Таблица 3

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ ЕМА И FDA К ВОСПРОИЗВЕДЕННЫМ ПРЕПАРАТАМ И БИОАНАЛОГАМ

Параметр	Воспроизведенный препарат	Биоаналог
Источник	Химический синтез	Живые организмы, например дрожжи, бактерии или клетки животных/растений
Действующее вещество	Должно быть абсолютно идентичным референтному продукту	Требуется соответствие аминокислотной последовательности, однако возможны различия в посттрансляционных модификациях
Характеристика	Несравнимая	Прямое сравнение с референтным препаратом с применением ортогональных методов
Доклинические исследования <i>in vitro</i>	Не требуются	Прямое сравнение с референтным продуктом; Оценки связывания с рецептором; Оценки клеточной пролиферации и иных свойств
Доклинические исследования на животных	Не требуются	Сравнительные фармакодинамические и фармакокинетические исследования на релевантных животных. Сравнительное изучение токсичности повторных доз на релевантных животных, которое включает токсикокинетику, оценку системной экспозиции, местную переносимость и иммуногенность. Если релевантные виды представляют собой нечеловекообразных обезьян, ЕМА не требует доклинической оценки <i>in vivo</i> за исключением абсолютной необходимости изучения неизвестных примесей. FDA требует крайне ограниченных исследований на нечеловекообразных обезьянах
Клинические исследования I фазы	Сравнительная фармакокинетика у здоровых добровольцев: может быть как в условиях натощак, так и после еды	Сравнительная фармакокинетика/фармакодинамика (если маркер фармакодинамики возможен) у здоровых добровольцев или больных с научным обоснованием численности участников
Клинические исследования III фазы: безопасность (включая иммуногенность) и эффективность	Нет	Сравнительные клинические исследования с референтным препаратом; исследования проводятся по одному показанию, если механизм действия препарата повсеместно показаниям идентичен. Несколько КИ может быть необходимо в случае различия механизма действия при применении по разным показаниям. Количество исследований варьирует в зависимости от регулятора и конкретного случая
План фармаконадзора	Зависит от препарата, но в целом не нужен	Необходим, часто повторяет план надзора за референтным продуктом, но может иметь дополнительные особенности, связанные с разработкой биоаналога
Постмаркетинговые исследования	Не нужны	Часто необходимы, например, для оценки рисков нежелательных явлений и дополнительной оценки иммуногенности
Исследования у детей	Не нужны	В США необходимость педиатрических исследований должна обсуждаться с FDA, однако в них нет необходимости, если доказана взаимозаменяемость его референту. ЕМА не требует проведения педиатрических исследований

(ФНО) наиболее чувствительным показанием является псориаз [18]. В то же время инфликсимаб используется более редко, чем иные биологические препараты для лечения псориаза, и в программы разработки биоаналогичных препаратов показание «псориаз» не включено [19]. В руководстве ВОЗ указано, что для экстраполяции показаний на биоаналог необходимо проводить исследование на популяции с наиболее высоким риском иммунного ответа, что не всегда совпадает с популяцией, наиболее чувствительной к эффекту [7].

Регулирующие органы требуют включения достаточно чувствительных конечных точек, так как их выбор в исследованиях, подтверждающих биоаналогичность, является крайне важным вопросом [20]. Конечные точки, основанные на непрерывных показателях в сравнении с дихотомическими, обычно более чувствительны. Например, использование значений DAS28 в сравнении с ACR20 критерием более обосновано с точки зрения вероятности обнаружения различий, как и использование среднего значения PASI при псориазе более обосновано, чем частота ответа по PASI 75 % [21]. Анализ первичных конечных точек должен быть сфокусирован на дозах, находящихся на восходящей части кривой доза-эффект, так как именно они более чувствительны к обнаружению различий, нежели дозы, находящиеся на плато этой кривой.

В отношении выбора наиболее чувствительного показателя для оценки терапевтической эквивалентности показателем пример с адалимумабом [22]. Различие между плацебо и адалимумабом максимально при лечении псориаза. Вероятно, это связано с тем, что применение адалимумаба в этом случае, в отличие от ревматоидного артрита, осуществляется в режиме монотерапии (табл. 4).

В соответствии с данными базы ClinicalTrials.gov, разработку биоаналогов адалимумаба на этапе III фазы в мире осуществляют восемь компаний, из них четыре проводят исследование только на пациентах с РА, три — только с псориазом, и одна проводит исследования для обеих нозологий (табл. 5).

Очевидно, что РА может рассматриваться в качестве показания выбора для исследований III фазы, учитывая частоту применения препарата при этом заболевании. В то же время псориаз является весьма обоснованным показанием для демонстрации биоаналогичности, учитывая более высокую чувствительность критериев оценки эффективности и более высокий иммуногенный потенциал (нет сопутствующей терапии метотрексатом). Это показание используется для клинической разработки и других препаратов-ингибиторов ФНО [23].

Следует отметить, что длительно применяемые биоаналоги требуют получения данных по безопасности и иммуногенности не менее чем за 12 месяцев [24, 25].

ЭКСТРАПОЛЯЦИЯ ПОКАЗАНИЙ

Обычно доказательства эквивалентности по одному из показаний в рамках основного исследования достаточно для экстраполяции показаний референтного препарата на биоаналог.

Подходы регуляторных органов к экстраполяции данных различны. Наиболее показателен пример с препаратом Remsima/Inflectra (в Российской Федерации — препарат Фламмегис) компании «Celltrion Healthcare Ltd», Корея.

Досье лекарственного препарата включает результат изучения ФК у 250 больных АС в дополнение к основному исследованию эффективности и безопасности у больных РА. ЕМА оценивало АС как приемлемую и чувствительную модель, так как больные

Таблица 4

ОЦЕНКА ПЕРВИЧНЫХ КОНЕЧНЫХ ТОЧЕК ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ АДАЛИМУМАБА

Показание	Сопутствующая терапия	Конечная точка	Неделя	Ответ на адалимумаб	Ответ на плацебо	Стандартизованная по плацебо частота ответа	Источник
РА	МТ	ACR20	24	65	13	52	[39]
	Нет	ACR20	26	46	19	27	[40]
	МТ	ACR20	52	59	24	35	[41]
	Нет	ACR20	24	53	35	18	[42]
ПсА	Нет	ACR20	12	58	14	44	[43]
	Нет	ACR20	24	57	15	42	
	Нет	ACR20	12	39	16	23	[44]
АС	Нет	ASAS20	12	58	21	37	[45]
БК	Нет	Клинический ответ	4	59	37	22	[46]
	Нет	Клинический ответ	4	52	34	18	[47]
	Нет	Клинический ответ	26	54	28	26	[48]
	Нет	Клинический ответ	56	43	18	25	
ЯК	Нет	Клиническая ремиссия	8	18	9	9	[49]
	Нет	Клиническая ремиссия	8	17	9	8	[50]
		Клинический ответ	52	30	18	12	
Псориаз	Нет	PASI75	16	71	7	64	[51]
	Нет	PASI75	16	80	19	61	[52]

ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИОАНАЛОГОВ АДАЛИМУМАБА В МИРЕ [23]

Наименование компании	Название препарата	Показание	Начало исследования	Число пациентов	Номер исследования (NCT или EudraCT)
Amgen	ABP-501	Псориаз	2013	350	NCT01970488
		РА	2013	526	NCT01970475
Boehringer Ingelheim	BI 695501	РА	2014	650	NCT02137226 2012-002945-40
Fuji Film Kyowa Kirin Biologics	FKB327	РА	2014	600	NCT02260791 2014-000109-11
Pfizer	PF-06410293	РА	2014	560	NCT02480153 2014-000352-29
Samsung Bioepis	SB5	РА	2014	490	NCT02167139 2013-005013-13
Sandoz/Novartis	GP2017	Псориаз	2013	448	NCT02016105 2013-000747-11
Biocon, Mylan Inc	MYL-1401A	Псориаз	2015	294	2014-003420-46
Coherus biosciences	CHS-1420	Псориаз	2015	500	NCT02489227 2015-000632-15

АС представляют собой в основном молодую популяцию мужчин без сопутствующей патологии, не получающую иммунодепрессанты. На основании результатов исследования на больных РА, АС, оценки структуры и спектра доклинических исследований, продемонстрировавших биоаналогичность «оригинальному» препарату, а также ограниченного опыта применения у небольшого числа больных БК, ЕМА позволяет экстраполировать все показания препарата Ремикейд, в то время как полная экстраполяция не была принята канадским регуляторным органом (Отдел медицинских препаратов и пищевых продуктов, Health Products and Food Branch). В Канаде не была признана обоснованной экстраполяция на биоаналог инфликсимаба показаний, связанных с воспалительными заболеваниями кишечника: БК и ЯК. Основанием стало отсутствие доказательств клинической эквивалентности при существовании различий в механизме реализации клинического эффекта при применении инфликсимаба при воспалительных заболеваниях кишечника и воспалительных заболеваниях суставов и псориазе [26].

В Австралии препарат зарегистрирован на основе данных ЕМА по всем показаниям, имеющимся у Ремикейда [27]. В то же время в Японии включены в показания только РА, БК и ЯК [28].

Важно отметить, что в апреле 2016 года FDA зарегистрировало этот биоаналог, поданный для рассмотрения в FDA в 2014 году (под торговым наименованием Инфлектра), экстраполируя все показания референтного препарата [29]. Препарат был зарегистрирован как биоаналог, а не как взаимозаменяемый препарат. Процедура проводилась в соответствии с ВРСIA [30].

Весьма показательно, что в странах с развитой системой здравоохранения, профессиональными союзами и научными обществами существует неоднозначное отношение к обоснованности экстраполяции показаний биоаналога, в частности для инфликсимаба, даже если продукт одобрен регуляторным органом. Например, Европейское общество по изучению болезни Крона и язвенного колита (European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO) критикует решение ЕМА о включении в показания препарата

Ремсима воспалительных заболеваний кишечника. Сотрудники ЕССО полагают, что для включения этих показаний необходимо получение однозначных результатов клинических исследований и заключение органов фармаконадзора [31]. В то же время в Европе предлагают профессиональному сообществу более широко обсуждать программы разработки биоаналогов до этапа решения регуляторного органа [32]. Аналогичная позиция Бразильского научного общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника (Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases, GEDIB) заключается в несогласии с решением о регистрации в Бразилии препарата с включением всего спектра показаний биоаналога инфликсимаба, которое было принято регуляторным органом — Национальным агентством наблюдения за здоровьем (Agencia Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA) [33]. В качестве подтверждения подобной позиции приводятся данные исследования препарата, проведенного в Ирландии, которое продемонстрировало повышение частоты необходимости применения глюкокортикостероидов и хирургической помощи у больных, получавших биоаналог инфликсимаба в сравнении с референтным препаратом [34].

ГРАНИЦЫ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ БИОАНАЛОГА
ИЛИ НЕ МЕНЬШЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Одной из важных проблем является величина границы признания эквивалентности биоаналога референтному препарату. В определенной ситуации возможно применение дизайна не меньшей эффективности, но это скорее исключение, чем правило [28].

Обоснование границ эквивалентности должно строиться как на клинических, так и на статистических предпосылках [35, 36].

FDA и ЕМА рекомендуют проведение исследования эквивалентности в рамках заранее обоснованных границ в случае необходимости доказательства сопоставимой клинической эффективности биоаналога и «оригинального» препарата [28]. Регуляторные требования Австралии и Канады также указывают на необходимость предпочтения дизайна эквивалентности, однако допускают возможность проведения исследования не меньшей эффективности в случае

приемлемого обоснования [37]. При этом статистические построения используют данные плацебо-контролируемых исследований референтного препарата, а также данные исследований в сравнении со стандартной терапией. Необходимо учитывать максимальную совокупность данных, так как изменчивость эффекта не может быть учтена при оценке результатов единственного исследования. Так, например, частота ответа на определенную терапию у метотрексат-резистентных больных РА существенно варьирует. В определенных случаях FDA позволяет асимметрично расширять границу отсутствия превосходства относительно границы не меньшей эффективности [9].

Предпочтению дизайна не меньшей эффективности, основанному на меньшей численности, препятствует невозможность исключения более высокой активности биоаналога, что может приводить к более высокой частоте нежелательных явлений и биоаналог не может быть признан таковым, а должен рассматриваться как биологический препарат с более высокой активностью и необходимостью более тщательного клинического изучения [38]. Таким образом, дизайн эквивалентности референтному препарату является более строгим и обоснованным для доказательства биоаналогичности в условиях клинического изучения. Следует отметить, что все девять исследований адалимумаба, представленных в таблице 5, проведены по дизайну исследований эквивалентности. Ряд принципиальных моментов, необходимых для планирования исследований эквивалентности, содержится в руководствах Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации ЛП для медицинского применения (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) E9 и E10 [39, 40], а также в «Руководстве по проведению клинических исследований» [41].

Как указано выше, первичная конечная точка исследования эквивалентности или не меньшей эффективности должна быть основана на первичной или вторичной конечной точке основных исследований оригинатора. Скорректированная на плацебо величина эффекта может быть получена на основании проведенного мета-анализа совокупности плацебо-контролируемых исследований «оригинального» препарата.

Наиболее важным и принципиальным моментом планирования подобных исследований является определение границ признания эквивалентности. Они должны быть одобрены регуляторным органом и напрямую влияют на необходимую численность участников исследования. Выбор границ эквивалентности специфичен для каждого из показаний и критериев эффективности (например, DAS28 или ACR20 различны в этом отношении), времени оценки первичной точки, оценки величины эффекта в исторических плацебо-контролируемых исследованиях, статистических рассуждений и клинического обоснования. Нижняя граница 95 % доверительного интервала различия между препаратом сравнения и плацебо обычно является стандартом определения минимально возможной границы, без учета необходимости дальнейшего ее уменьшения для корректной оценки сохранения эффективности препарата сравнения (чем меньше граница, то есть чем более четким является сравнение с референтным препаратом, тем большая численность добровольцев требуется в ис-

следовании). Выбор величины снижения полученного значения для границы признания эквивалентности зависит от степени точности исследования и часто реализуется делением на 2 (использование 50 %) значения нижней границы доверительного интервала, различия препарата сравнения и плацебо [42].

Клиническая значимость границ эквивалентности должна быть подробно обсуждена в контексте совокупности данных по сравнению биоаналога с референтным препаратом.

Например, для биоаналога инфликсимаба (Ремсима/Инфлектра/Фламмегис) была обоснована разработчиком граница 15 % для оценки ответа по ACR20 на 30-й неделе терапии [9, 16]. Эта граница была согласована с ЕМА и основана на результатах математического анализа, основу которого составило исследование ATTRACT [43]. Она составляла около 50 % от различия точечных значений частот группы терапии инфликсимабом в соответствующем режиме и плацебо. При этом нижняя граница 95 % доверительного интервала (ДИ) разницы частот соответствует приблизительно 17 %. Показательно, что граница в 15 % была принята ЕМА (Комитетом по лекарственным средствам для применения у человека — Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) при учете всей совокупности предыдущих исследований, подтверждающих биоаналогичность [9, 16].

Такая же граница эквивалентности (15 %) была использована в исследовании III фазы биоаналога инфликсимаба компании «Samsung Bioepis» [44] и в исследовании биоаналога этанерцепта этой же компании [45].

Численность добровольцев, участвующих в исследовании, помимо планируемой статистической значимости, мощности и частоты выбывания напрямую зависит от границы эквивалентности. Исследования инфликсимаба исходили из 5 % двусторонней статистической значимости, мощности 80 % и частоты выбывания 20 %. Очень важно, что численность участников не может быть малой, так как необходимым направлением исследования является оценка безопасности, и для исключения риска появления серьезных нежелательных явлений, частота которых превышает 1 %, необходимо участие не менее 300 пациентов в группе, использующей изучаемый препарат.

Для биоаналогов адалимумаба численность участников исследований составляла 294–650 пациентов (табл. 5), что соответствует численности участников исследований биоаналога инфликсимаба — Ремсима — 606, препарата SB2 — 584, препарата SB4 — 548 пациентов с РА. При условии сходства ряда основных предпосылок, очевидно, что в исследованиях, представленных в таблице 5, граница признания эквивалентности находится около 15 %. Колебания в численности связаны с различиями в планировании частоты выбывания, мощности исследования и незначительных изменений границ. В этой связи следует отметить исследование биоаналога адалимумаба — Эксемптия, которое проведено на 120 пациентах с РА при рандомизации 60 пациентов в группу изучаемого препарата, что было обосновано границей признания эквивалентности для ACR20 на 12 неделе — 28,5 % [46]. В данный момент неясно, будет ли какой-либо зарубежный регуляторный орган требовать проведения исследования с более узким диапазоном призна-

ния эквивалентности, что приведет к необходимости увеличения численности пациентов.

Сходный принцип с выбором широких границ признания эквивалентности был применен в исследовании препарата BOW015 — биоаналога инфликсимаба, 189 пациентов с РА были рандомизированы в соотношении 2:1, при границе признания эквивалентности 23 % [47].

В настоящее время отсутствуют приемлемые открытые данные для обоснования границы признания эквивалентности изучаемого биоаналога по показанию «псориаз». Представленная в таблице 5 численность участников исследований эквивалентности (около 300–650 больных) свидетельствует о более низкой численности, чем в исследованиях на пациентах с РА. Это соответствует более высокой степени различия между плацебо и активным препаратом в сравнении с оценкой различия при РА (табл. 1) и соответственно возможности выбора более широкой границы, чем 15 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос планирования программ разработки биоаналогов, применяемых в ревматологии, не теряет своей актуальности и не может быть формализован до степени полной стандартизации подхода. Возможные варианты, касающиеся степени подтверждения биоаналогичности на доклиническом этапе, безусловно, влияют на вопросы доказательства отсутствия различий, возникающие на клиническом этапе разработки. Балансирование между получением исчерпывающих с точки зрения развития современной науки доказательств биоаналогичности и затратами на разработку биоаналогов делает необходимым постоянное совершенствование требований и подходов к оценке достаточности программ изучения этих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Available from: <https://goo.gl/JgCdAv>.
2. Государственный реестр лекарственных средств [Интернет]. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru>.
3. U. S. Food and Drug Administration. Biosimilars. Available from: <https://goo.gl/Xy3HsL>.
4. European Medicines Agency. Biosimilar Medicines. Available from: <https://goo.gl/JxefFK>.
5. Guideline on similar biological medicinal products. Available from: <https://goo.gl/XdoSRo>.
6. Taylor L. Over 700 biosimilars now in development worldwide: report. *Pharma Times digital*. 30 September, 2014. Available from: <https://goo.gl/2hzMGT>.
7. Guidelines on evaluation of similar biotechnological products. Available from: <https://goo.gl/dFbGwD>.
8. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, Sokka T, Pavlova M, Uhlig T, et al. Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(1): 198–206.
9. Woodcock J. Biosimilar implementation: a progress report from FDA. 2015. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm463036.htm>.
10. Federal Food, Drug and Cosmetic Act. Available from: <https://goo.gl/4xHjd7>.
11. Public Health Service Act. Available from: <https://legcounsel.house.gov/Comps/PHSA-merged.pdf>.
12. Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. Available from: <https://goo.gl/Ai3RUq>.
13. Биоаналоги: вопросы и ответы относительно реализации Закона о ценовой конкуренции и инновациям биологических препаратов от 2009 г. [Интернет]. Available from: <http://www.pharmadvisor.ru/document/tr3698>.
14. Christl L. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009: FDA's overview of the regulatory guidance for the development and approval of biosimilar products in the US. Available from: <https://goo.gl/iKfcq8>.
15. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: Полиграф-Плюс; 2014.
16. Goel N, Chance K. The biosimilar landscape: a systematic review of its current status. *Arthritis Rheum*. 2014; 66(Suppl 11): S662.
17. van Aerts LA, De Smet K, Reichmann G, van der Laan JW, Schneider CK. Biosimilars entering the clinic without animal studies. A paradigm shift in the European Union. *MAbs* 2014; 6(5): 1155–62.
18. Lee H. Is extrapolation of the safety and efficacy data in one indication to another appropriate for biosimilars? *AAPS J* 2014; 16(1): 22–6.
19. Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, Gulliver W, Chevrier M, Fakharzadeh S, et al. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). *Br J Dermatol*. 2014; 171(1): 137–47.
20. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. 2014. Available from: <https://goo.gl/2X5hXM>.
21. Schmitz S, Adams R, Walsh C. The use of continuous data versus binary data in MTC models: A case study in rheumatoid arthritis. *BMC Med Res Methodol* 2012; (12): 167.
22. Lai Z, La Noce A. Key design considerations on comparative clinical efficacy studies for biosimilars: adalimumab as an example. *RMD Open* 2016; 2(1): e000154.
23. Cohen SB, Genovese MC, Choy EH, Perez-Ruis F, Pablos JL, Zhang N, et al. Randomized, double-blind, phase 3 study of efficacy and safety of ABP 501 compared with adalimumab in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis. Available from: <https://goo.gl/qAg3Mv>.
24. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(1): 35–45.
25. Press relies, April 5, 2016. FDA approves Inflectra, a biosimilar to Remicade. Available from: <https://goo.gl/yrde6m>.
26. Grabowski D, Henderson B, Lam D, Keystone EC, Thorne C, Jamal S, et al. Attitudes towards subsequent entry biologics/biosimilars: a survey of Canadian rheumatologists. *Clin Rheumatol* 2015; 34(8): 1427–33.
27. Australian approval for infliximab biosimilar. Available from: <https://goo.gl/qzMJaT>.
28. Wang J, Chow S-C. On the regulatory approval pathway of biosimilar products. *Pharmaceuticals* 2012; 5(4): 353–68.
29. Press relies, April 5, 2016. FDA approves Inflectra, a biosimilar to Remicade. Available from: <https://goo.gl/cfrX4X>.
30. Title VII: Improving access to innovative medical therapies. Subtitle A: Biologic Price Competition and Innovation. 2010. Available from: <https://goo.gl/qswQeT>.
31. Danese S, Gomollon F. ECCO position statement: the use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohn's Colitis* 2013; 7(7): 586–9.
32. Rompas S, Goss T, Amanuel S, Coutino V, Lai Z, Antonini P, et al. Demonstrating value for biosimilars: a conceptual framework. *Am Health Drug Benefits* 2015; 8(3): 129–39.
33. Teixeira FV. First biosimilar of infliximab approved in Brazil: response from the Brazilian IBD society. *GaBI Journal* 2016; 5(1): 4–5.
34. Murphy C, Sugrue K, Mohamad G, McCarthy J, Buckley M. Biosimilar but not the same. *J Crohn's Colitis* 2015; 9(Suppl 1): S331–2.
35. U. S. Food and Drug Administration. Draft guidance for industry. Non-inferiority clinical trials. 2016. Available from: <https://goo.gl/csfW1o>.
36. European Medicines Agency. Guideline on the choice of the non-inferiority margin. 2005. Available from: <https://goo.gl/nc39WD>.
37. Grabowski D, Henderson B, Lam D, Keystone EC, Thorne C, Jamal S, et al. Attitudes towards subsequent entry biologics/biosimilars: a survey of Canadian rheumatologists. *Clin Rheumatol* 2015; 34(8): 1427–33.
38. Колесникова ЕЮ. Фармакоэпидемиологическое исследование нежелательных реакций при применении разрабатываемых ле-

- нарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 3(4): 27–30.
39. ICH E10. Harmonised Tripartite Guideline: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials E10. 20 July 2000. Available from: <https://goo.gl/WTdtYQ>.
 40. ICH E9. Harmonised Tripartite Guideline: Statistical Principles for Clinical Trials E9. 5 Feb 1997. Available from: <https://goo.gl/AUtbxi>.
 41. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2013.
 42. Kay J, Smolen JS. Biosimilars to treat inflammatory arthritis: the challenge of proving identity. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(10): 1589–93.
 43. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999; 354(9194): 1932–9.
 44. Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, Baranaukaite A, et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(1): 58–64.
 45. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, Porawska W, Baranaukaite A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(1): 51–7.
 46. Jani RH, Gupta R, Bhatia G, Rathi G, Ashok Kumar P, Sharma R, et al. A prospective, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, active controlled study to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (Exemptia; ZRC-3197) and adalimumab (Humira) in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2016; 19(11): 1157–68.
 47. Kay J, Chopra A, Chandrashekara S, Wyand M. OP0012 A Phase 3, randomized, double-blind, active comparator study of the efficacy and safety of Bow015, a biosimilar Infliximab, in patients with active rheumatoid arthritis on stable Methotrexate doses. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(Suppl 2): 64.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.
 Горячев Дмитрий Владимирович. Директор Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р мед. наук.
 Тельных Марина Юрьевна. Эксперт 1-й категории управления экспертизы лекарственных средств № 3 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.
 Бунятян Наталья Дмитриевна. Главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Тельных Марина Юрьевна; telnykh@expmed.ru

REGULATORY APPROACHES TO EVALUATION OF BIOSIMILARS FOR TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

D. V. Goryachev, M. Yu. Telnykh, N. D. Bunyatyan

Federal State Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
 of the Ministry of Health of the Russian Federation,
 Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract: The article discusses the design of development programmes for biosimilars used to treat patients with rheumatic diseases. It analyses the most popular definitions of biosimilars that are used in Russia and abroad, as well as regulatory approaches to establishing biosimilarity. The authors describe the design of confirmatory clinical trials and draw attention to the fact that equivalence margins need to be justified on both clinical and statistical grounds. The article substantiates the need to continuously improve the requirements for and approaches to the assessment of the programmes' applicability to biosimilars evaluation.

Key words: biosimilar products; biosimilars; reference products; regulatory approaches, rheumatic diseases.

For citation: Goryachev DV, Telnykh MYu, Bunyatyan ND. Regulatory approaches to evaluation of biosimilars for treatment of rheumatic diseases. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2017; 7(3): 155–163.

REFERENCES

1. The Federal Law of the Russian Federation of 12.04.2010 № 61-FZ «On Circulation of Medicines». Available from: <https://goo.gl/JgCdAv> (in Russian).
2. State register of medicines [Internet]. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).
3. U. S. Food and Drug Administration. Biosimilars. Available from: <https://goo.gl/Xy3HsL>.
4. European Medicines Agency. Biosimilar Medicines. Available from: <https://goo.gl/JxeFFK>.
5. Guideline on similar biological medicinal products. Available from: <https://goo.gl/XdoSRo>.
6. Taylor L. Over 700 biosimilars now in development worldwide: report. *Pharma Times digital*. 30 September, 2014. Available from: <https://goo.gl/2hzMGt>.
7. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products. Available from: <https://goo.gl/dFbGwD>.
8. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, Sokka T, Pavlova M, Uhlig T, et al. Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(1): 198–206.
9. Woodcock J. Biosimilar implementation: a progress report from FDA. 2015. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm463036.htm>.
10. Federal Food, Drug and Cosmetic Act. Available from: <https://goo.gl/4xHjd7>.
11. Public Health Service Act. Available from: <https://legcounsel.house.gov/Comps/PHSA-merged.pdf>.
12. Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. Available from: <https://goo.gl/Ai3RUq>.
13. Biosimilars: Questions and answers regarding the implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 [Internet]. Available from: <http://www.pharmadvisor.ru/document/tr3698> (in Russian).
14. Christl L. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009: FDA's overview of the regulatory guidance for the development and

- approval of biosimilar products in the US. Available from: <https://goo.gl/Kfcq8>.
15. Guidance on evaluation of medicines. V. IV. Moscow: Poligraf-Plus; 2014 (in Russian).
 16. Goel N, Chance K. The biosimilar landscape: a systematic review of its current status. *Arthritis Rheum*. 2014; 66(Suppl 11): S662.
 17. van Aerts LA, De Smet K, Reichmann G, van der Laan JW, Schneider CK. Biosimilars entering the clinic without animal studies. A paradigm shift in the European Union. *MAbs* 2014; 6(5): 1155–62.
 18. Lee H. Is extrapolation of the safety and efficacy data in one indication to another appropriate for biosimilars? *AAPS J* 2014; 16(1): 22–6.
 19. Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, Gulliver W, Chevrier M, Fakhrazadeh S, et al. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). *Br J Dermatol*. 2014; 171(1): 137–47.
 20. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. 2014. Available from: <https://goo.gl/2X5hXM>.
 21. Schmitz S, Adams R, Walsh C. The use of continuous data versus binary data in MTC models: A case study in rheumatoid arthritis. *BMC Med Res Methodol* 2012; (12): 167.
 22. Lai Z, La Noce A. Key design considerations on comparative clinical efficacy studies for biosimilars: adalimumab as an example. *RMD Open* 2016; 2(1): e000154.
 23. Cohen SB, Genovese MC, Choy EH, Perez-Ruis F, Pablos JL, Zhang N, et al. Randomized, double-blind, phase 3 study of efficacy and safety of ABP 501 compared with adalimumab in subjects with moderate to severe rheumatoid arthritis. <https://goo.gl/qAg3Mv>.
 24. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(1): 35–45.
 25. Press relies, April 5, 2016. FDA approves Inflectra, a biosimilar to Remicade. Available from: <https://goo.gl/yrd6Em>.
 26. Grabowski D, Henderson B, Lam D, Keystone EC, Thorne C, Jamal S, et al. Attitudes towards subsequent entry biologics/biosimilars: a survey of Canadian rheumatologists. *Clin Rheumatol* 2015; 34(8): 1427–33.
 27. Australian approval for infliximab biosimilar. Available from: <https://goo.gl/qzMJAT>.
 28. Wang J, Chow S-C. On the regulatory approval pathway of biosimilar products. *Pharmaceuticals* 2012; 5(4): 353–68.
 29. Press relies, April 5, 2016. FDA approves Inflectra, a biosimilar to Remicade. Available from: <https://goo.gl/cfrX4X>.
 30. Title VII: Improving access to innovative medical therapies. Subtitle A: Biologic Price Competition and Innovation. 2010. Available from: <https://goo.gl/qswQeT>.
 31. Danese S, Gomollon F. ECCO position statement: the use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohn's Colitis* 2013; 7(7): 586–9.
 32. Rompas S, Goss T, Amanuel S, Coutino V, Lai Z, Antonini P, et al. Demonstrating value for biosimilars: a conceptual framework. *Am Health Drug Benefits* 2015; 8(3): 129–39.
 33. Teixeira FV. First biosimilar of infliximab approved in Brazil: response from the Brazilian IBD society. *GaBI Journal* 2016; 5(1): 4–5.
 34. Murphy C, Sugrue K, Mohamad G, McCarthy J, Buckley M. Biosimilar but not the same. *J Crohn's Colitis* 2015; 9(Suppl 1): S331–2.
 35. U. S. Food and Drug Administration. Draft guidance for industry. Non-inferiority clinical trials. 2016. Available from: <https://goo.gl/csfW1o>.
 36. European Medicines Agency. Guideline on the choice of the non-inferiority margin. 2005. Available from: <https://goo.gl/nc39WD>.
 37. Grabowski D, Henderson B, Lam D, Keystone EC, Thorne C, Jamal S, et al. Attitudes towards subsequent entry biologics/biosimilars: a survey of Canadian rheumatologists. *Clin Rheumatol* 2015; 34(8): 1427–33.
 38. Kolesnikova EYu. Pharmacoeconomic studies of adverse reactions of developed drugs. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2014; 3(4): 27–30 (in Russian).
 39. ICH E10. Harmonised Tripartite Guideline: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials E10. 20 July 2000. Available from: <https://goo.gl/WTDtYQ>.
 40. ICH E9. Harmonised Tripartite Guideline: Statistical Principles for Clinical Trials E9. 5 Feb 1997. Available from: <https://goo.gl/AUTbxi>.
 41. Guidance on clinical evaluation of medicines. Part 1. Moscow: Grif i K; 2013 (in Russian).
 42. Kay J, Smolen JS. Biosimilars to treat inflammatory arthritis: the challenge of proving identity. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(10): 1589–93.
 43. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354(9194): 1932–9.
 44. Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, Baranauskaite A, et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(1): 58–64.
 45. Emery P, Vencovsky, J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, Porawska W, Baranauskaite A, et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(1): 51–7.
 46. Jani RH, Gupta R, Bhatia G, Rath G, Ashok Kumar P, Sharma R, et al. A prospective, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, active controlled study to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (Exemptia; ZRC-3197) and adalimumab (Humira) in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2016; 19(11): 1157–68.
 47. Kay J, Chopra A, Chandrashekhara S, Wyand M. OP0012 A Phase 3, randomized, double-blind, active comparator study of the efficacy and safety of Bow015, a biosimilar Infliximab, in patients with active rheumatoid arthritis on stable Methotrexate doses. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(Suppl 2): 64.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Goryachev DV. Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Doctor of Medical Sciences.

Telnykh MYu. 1st professional category expert of Division No. 3 for Medicinal Products' Evaluation of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Candidate of Medical Sciences.

Bunyatyay ND. Chief research associate of the Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

CONTACT E-MAIL

Telnykh Marina Yurievna; telnykh@expmed.ru