

Обоснование возможности проведения исследований терапевтической эквивалентности

Д. В. Горячев, Н. Е. Уварова*

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

Резюме. Введение в российское законодательство термина «терапевтическая эквивалентность» имеет принципиальное значение для оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов и признания их воспроизведенными. Регламентируется, что для оценки терапевтической эквивалентности существует специальный инструмент — «исследование терапевтической эквивалентности». Цель работы — анализ обоснованности признания клинического исследования терапевтической эквивалентности в качестве единственного исследования, позволяющего установить терапевтическую эквивалентность препаратов. Ведущими мировыми регуляторными органами закреплен термин «терапевтическая эквивалентность», но отсутствует понятие клинического исследования терапевтической эквивалентности. Ключевыми отличиями зарубежного подхода от отечественного являются сравнение препаратов с одним действующим веществом и наличие дополнительных условий для признания терапевтической эквивалентности. Также ограничение на оценку в рамках только одного исследования «одинаковости» свойств, эффективности и безопасности накладывает методология клинических исследований, основанная на применении методов статистического анализа. Поэтому существует несколько причин невозможности трактовки исключительно результатов сравнительного клинического исследования для доказательства терапевтической эквивалентности лекарственных средств. Без подтверждения сходства состава, сходства фармакокинетических характеристик препаратов результат исследования не может являться единственно достаточным фактором для признания их терапевтической эквивалентности. Это не противоречит существующей нормативно-правовой базе и согласуется с современной научной методологией проведения клинических исследований.

Ключевые слова: исследование терапевтической эквивалентности; клиническое исследование; терапевтическая эквивалентность; биоэквивалентность; статистический анализ

Для цитирования: Горячев ДВ, Уварова НЕ. Обоснование возможности проведения клинических исследований терапевтической эквивалентности. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(2):79–84. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-2-79-84>

***Контактное лицо:** Уварова Наталья Евгеньевна; uvarova@expmed.ru

Assessment of the Feasibility of Therapeutic Equivalence Studies

D. V. Goryachev, N. E. Uvarova*

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The introduction of the «therapeutic equivalence» concept into the Russian legislation is critical for evaluation of medicines interchangeability and for recognising them as generics. It is stipulated by the legislation that therapeutic equivalence has to be evaluated using a special instrument — «therapeutic equivalence study». The aim of this work was to analyse the validity of considering a therapeutic equivalence study as the only study that allows for confirmation of therapeutic equivalence of medicines. The term «therapeutic equivalence» has been adopted by the leading world regulators, but there is no clear concept of what is a therapeutic equivalence clinical study. The key distinctive features of the foreign approach, as compared to the Russian one, are comparison of medicines with one active pharmaceutical ingredient, and additional conditions for the establishment of therapeutic equivalence. The clinical trial methodology, which is based on the use of statistical analysis methods, also imposes constraints on evaluation of «similarity» of properties, efficacy and safety of medicines in a single study. Hence, there are several reasons why the results of comparative clinical trials can not be used as a sole basis for the establishment of therapeutic equivalence. These results have to be substantiated by confirmation of comparable composition and pharmacokinetic parameters of medicines in order for them to be considered therapeutically equivalent. This does not contradict the existing regulatory framework and is consistent with the current scientific methodology for conducting clinical trials.

Key words: therapeutic equivalence study; clinical trial; therapeutic equivalence; bioequivalence; statistical analysis

For citation: Goryachev DV, Uvarova NE. Assessment of the feasibility of therapeutic equivalence studies. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(2):79–84. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-2-79-84>

***Corresponding author:** Natalia E. Uvarova; uvarova@expmed.ru

Термин «терапевтическая эквивалентность» закреплён Федеральным законом Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее — Федеральный закон № 61-ФЗ или Закон) и трактуется как достижение клинически сопоставимого терапевтического эффекта при применении лекарственных препаратов для одной и той же группы больных по одним и тем же показаниям.

Принципиальное значение это понятие имеет для оценки взаимозаменяемости препаратов и признания препаратов воспроизведенными:

«Взаимозаменяемый лекарственный препарат — лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения»¹;

«Воспроизведенный лекарственный препарат — лекарственный препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному препарату подтверждена соответствующими исследованиями»².

Одновременно Законом регламентируется, что для оценки терапевтической эквивалентности существует специальный инструмент — «исследование терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов»³ — вид клинического исследования лекарственных препаратов, проведение которого осуществляется для выявления одинаковых свойств лекарственных препаратов определенной лекарственной формы, а также наличия одинаковых показателей безопасности и эффективности лекарственных препаратов, одинаковых клинических эффектов при их применении».

Таким образом, в Законе декларируется, что существует разновидность клинического исследования, проведение которого обеспечивает возможность выявления одинаковых свойств, одинаковых показателей безопасности, одинаковых показателей эффективности, одинаковых клинических эффектов. Условие об одновременной оценке всей перечисленной совокупности свойств, показателей и эффектов не вводится, в связи с чем можно сделать вывод, что клиническое исследование эквивалентности может выявлять лишь отдельные одинаковые признаки. Это принципиально важ-

но, так как вопрос о наличии в клиническом исследовании множества подтверждаемых гипотез не согласуется со стандартной логикой научных методов, применяемых в клинических исследованиях⁴. Догмат научных методов в клинических исследованиях закреплён Законом, и это, безусловно, является принципиальной прогрессивной позицией: «клиническое исследование лекарственного препарата — изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств лекарственного препарата в процессе его применения у человека, животного, в том числе процессов всасывания, распределения, изменения и выведения, путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата...»⁵.

В связи с этим становится единственно обоснованным проводить оценку дизайна и результатов клинического исследования с применением научных методов, основанных на принципах теории вероятности и методах биостатистики, составляющих основу современного научного подхода при оценке клинических исходов и иных событий, являющихся следствием множества факторов, не поддающихся следствием множества факторов, не поддающихся полной детальной оценке. Необходимость применения методов статистики закреплена в приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

Цель работы — анализ обоснованности признания клинического исследования терапевтической эквивалентности в качестве единственного исследования, позволяющего установить терапевтическую эквивалентность препаратов.

Прежде всего следует обозначить понятие терапевтической эквивалентности, используемое ведущими зарубежными регуляторными органами: Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA)⁶ и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)⁷.

С точки зрения FDA (Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Orange Book). FDA; 2018), «лекарственные препараты считаются терапевтически эквивалентными только в том случае, если они являются фармацевтическими эквивалентами, и для которых была продемонстрирована биоэквивалентность, в соответствии с чем можно ожидать, что они будут иметь тот же клинический эффект и профиль безопасности у пациентов при применении в условиях, указанных в маркировке».

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

² Там же.

³ Там же.

⁴ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К; 2013.

⁵ Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

⁶ Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Orange Book). FDA; 2018.

⁷ Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98.

В соответствии с данной позицией терапевтическая эквивалентность представляет собой интегральный показатель, который может быть признан при соблюдении следующих критериев:

- 1) препараты разрешены для медицинского применения и оценены как эффективные и безопасные;
- 2) препараты являются фармацевтически эквивалентными: содержат одинаковое количество действующих веществ в той же лекарственной форме и при том же пути введения и удовлетворяют фармакопейным требованиям;
- 3) препараты являются биоэквивалентными: объективно не могут проявлять различий в исследо-

ваниях биоэквивалентности или иметь потенциальные причины таких различий, а при наличии таких предпосылок должны удовлетворять стандартным требованиям признания биоэквивалентности;

- 4) препараты адекватно маркированы;
- 5) производятся в условиях надлежащей производственной практики (GMP).

Концепция терапевтической эквивалентности, принятая FDA, не включает возможность рассмотрения препаратов, содержащих различающиеся действующие вещества.

В упрощенном варианте может быть представлена следующая зависимость:

$$\text{Терапевтическая эквивалентность} = \text{Фармацевтическая эквивалентность} + \text{Биоэквивалентность} \quad (1)$$

При отсутствии оснований для проведения стандартных сравнительных исследований биодоступности FDA рассматривает возможность проведения клинических исследований в варианте, называемом исследованиями биоэквивалентности, оценивающими фармакодинамические или клинические показатели. Например, это можно проиллюстрировать частными случаями: рекомендации FDA по изучению биоэквивалентности препаратов клиндамицина для местного применения⁸, рекомендации FDA по изучению биоэквивалентности пентосана полисульфата⁹. В последнем случае проявляется существенное различие между определением исследований биоэквивалентности в отечественной нормативно-правовой базе и определением FDA, так как FDA в случае пентосана полисульфата называет исследованиями биоэквивалентности плацебо-контролируемые клинические исследования, что обосновано поиском наличия эффекта в отношении одного из критериев эффективности в сравнении с плацебо.

Концепция FDA признает ограниченную возможность клинических исследований в оценке терапевтической эквивалентности, в связи с чем для оценки терапевтической эквивалентности обязательным условием-предпосылкой является показатель фармацевтической эквивалентности. При этом отсутствует как таковое понятие клинического исследования терапевтической эквивалентности.

Европейский регуляторный орган в руководстве по проведению исследований биоэквивалентности¹⁰ дает следующее определение терапевтически эквивалентным препаратам: «лекарственные препараты являются терапевтически эквивалентными,

если содержат то же действующее вещество или его терапевтически значимую часть и клинически демонстрируют ту же эффективность и безопасность, что и препарат, эффективность и безопасность которого установлены». За этим определением следует важное дополнение, что основным исследованием, подтверждающим терапевтическую эквивалентность, является исследование биоэквивалентности, а в ряде случаев для признания различий клинически незначимыми могут понадобиться клинические исследования, без терминологического обозначения этих исследований исследованиями терапевтической эквивалентности. Терапевтическая эквивалентность как интегральное представление о сходстве препаратов стало формироваться в странах Европы с начала 90-х годов [1].

Можно констатировать, что основное отличие в понятии терапевтической эквивалентности отечественной нормативной базой с одной стороны и определениями EMA и FDA с другой заключается в отсутствии в Федеральном законе № 61-ФЗ условия сравнения препаратов с одним действующим веществом (или его терапевтически значимой частью у EMA). То есть наличие дополнительных условий для признания терапевтической эквивалентности, помимо результата клинического исследования, существенно отличает зарубежное определение этого термина.

Возникает вопрос: возможно ли исключительно в клиническом исследовании оценить терапевтическую эквивалентность в ее обозначенном многообразии (одинаковые свойства, одинаковые показатели безопасности, одинаковые показатели эффективности, одинаковые клинические эффекты)?

⁸ <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM252714.pdf>;
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM252719.pdf>;
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM252720.pdf>;
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM252723.pdf>;
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM252724.pdf>;
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM252725.pdf>.

⁹ <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM320020.pdf>.

¹⁰ Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98.

В определении Федерального закона № 61-ФЗ данный термин охватывает все разнообразие сопоставления различных препаратов друг с другом без обязательной оценки их химической структуры, лекарственных форм, режимов применения. То есть в соответствии с этим определением терапевтическая эквивалентность может признаваться для препаратов из различных групп в случае реализации ими одинакового терапевтического эффекта.

Весьма привлекательным в данном случае выглядит упрощенный взгляд на итог исследования, которое «осуществляется для выявления одинаковых свойств лекарственных препаратов определенной лекарственной формы, а также наличия одинаковых показателей безопасности и эффективности лекарственных препаратов, одинаковых клинических эффектов при их применении». Если в сравнительном исследовании двух препаратов не выявлено различий, то препараты терапевтически эквивалентны. При этом эффективность, которую сравнивали, уже не важна, ведь терапевтический результат тот же¹¹.

Есть важный и непреодолимый с точки зрения научной логики клинических исследований фактор: указанное определение клинических исследований терапевтической эквивалентности не учитывает методологию клинических исследований. В целом ответ на вопрос «можно ли подтвердить, используя научные методы оценок, в рамках только одного исследования «одинаковость» свойств, эффективности и безопасности?» должен быть отрицательным.

Причины отрицательного ответа связаны с тем, что анализ и планирование дизайна клинических исследований проводятся с применением методов статистического анализа¹². Именно это накладывает существенное ограничение на оценку получаемого результата в интервенционном клиническом исследовании [2].

Выделим три основные причины невозможности ограничиться исключительно результатами сравнительного клинического исследования для признания терапевтической эквивалентности.

Первая причина заключается в том, что фундаментальная основа современного подхода к организации клинического исследования заключается в формировании исследовательской гипотезы (альтернативная гипотеза), для принятия которой формулируется обратная, нулевая гипотеза, которая должна быть отвергнута. То есть гипотеза принимается с определенной степенью вероятности ее справедливости и в большинстве случаев не может быть признана доказанной со 100 % вероятностью. Толь-

ко в случае, если альтернативная гипотеза отвергнута, нулевая гипотеза подтверждается. Критерий эффективности в стандартном клиническом исследовании обычно один, вторичные критерии оцениваются как дополнительные и требуют дальнейшего изучения, если относительно них специально не выдвигались гипотезы. В исследованиях эквивалентности вторичные критерии обычно оцениваются вне строгих, заранее обоснованных границ.

Методология клинических исследований исходит из того, что любое исследование новой терапии представляет в большинстве случаев сравнение двух вмешательств. Исходы лечения ограничены двумя вариантами: либо они одинаковы по своему результату, либо один из результатов лечения лучше другого. Возможен еще один вариант, заключающийся в том, что одно из вмешательств не хуже другого, но это своего рода статистически упрощенный вариант «одинаковости». Исследования, предназначенные для решения вопроса о том, лучше ли одно лечение, чем другое, называют исследованиями превосходства, в то время как исследования, предназначенные для того, чтобы продемонстрировать, что оба вмешательства одинаковы, называются исследованиями эквивалентности.

С точки зрения статистической логики исследования предназначены для отклонения нулевой гипотезы и в случае исследования превосходства доказывают наличие различий, а в случаях исследования эквивалентности — отсутствие различий на заранее определенную величину. В связи с тем, что нулевая гипотеза при использовании статистических тестов не может быть доказана, а может быть только отвергнута [3], альтернативная гипотеза (одно лечение лучше другого в случае исследования эквивалентности) не оценивается напрямую, а принимается, если вероятность того, что результаты получены случайно, меньше, чем заранее определенный уровень статистической значимости, обычно равный 5 %. Общепризнанным в современном подходе к анализу результатов клинических исследований становится то, что статистические тесты для поиска различий, призванные отвергнуть нулевую гипотезу об одинаковости исхода, неприменимы для доказательства этой нулевой гипотезы¹³. Другими словами, если в тесте для поиска различий уровень значимости не достигнут (например, $p > 0,05$) — это не значит, что группы не отличаются, очень вероятно, что просто исследование не обладает достаточной чувствительностью.

Результаты обобщенных анализов свидетельствуют, что клинические исследования обладают

¹¹ Постановление Девятого арбитражного апелляционного суда от 25 октября 2017 г. № 09АП-50224/17.

¹² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

¹³ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К; 2013.

ICH Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Statistical Principles for Clinical Trials (ICH E9). Geneva: International Conference on Harmonisation (ICH); 1998.

низкой чувствительностью для выявления различий между разными препаратами [4], т.е. это инструмент с ограниченной чувствительностью для выявления различий между препаратами. Соответственно, вероятность не обнаружить в клиническом исследовании различие при его существовании довольно высока. Именно поэтому клиническое исследование представляет собой только часть программы оценки терапевтической эквивалентности препаратов. В иерархии доказательств его результат является лишь важным дополнением, но не единственным фактором оценки сходства препаратов.

Исследования, проверяющие более одной гипотезы, должны включать поправку на множественность сравнений¹⁴, которая существенно снижает уровень принимаемой статистической значимости и обычно делает невозможным достижение приемлемой мощности при физически осуществимой численности больных. В связи с этим в исследовании крайне затруднительно отвергнуть более двух нулевых гипотез, и подтверждение нескольких альтернативных гипотез становится невозможным.

Вторая причина невозможности ограничиться результатами одного клинического исследования тесно связана с первой. В соответствии с определением, основным признаком исследования является «выявление одинаковых свойств лекарственных препаратов», «одинаковых показателей безопасности и эффективности», «одинаковых клинических эффектов». Термин «одинаковость» в применении показателей эффективности и безопасности лекарственных препаратов не может быть признан исчерпывающим, так как инструмент оценки названных показателей в современной научной трактовке результатов клинических исследований дает вероятностный результат, описываемый определенными доверительными интервалами, т.е. диапазоном вероятностных величин эффекта. Для констатации «одинаковости» необходимо введение представления о допустимых величинах отклонений различия между препаратами. В рамках клинического исследования доказательство «одинаковости» по определенному признаку без введения допустимого предела отклонений невозможно. Этот предел отклонений является принципиальной величиной, зависящей от клинических и статистических аспектов.

В связи со сказанным необходимой научной составляющей в планировании и оценке результатов исследования терапевтической эквивалентности становится определение приемлемого предела от-

клонений в эффекте между препаратами для признания их эквивалентными по этому показателю.

Для трактовки отклонения терапевтического эффекта как допустимого требуется давать научное обоснование для признания эффекта «клинически сопоставимым», как указано в определении Федерального закона № 61-ФЗ.

Таким образом, при планировании клинического исследования терапевтической эквивалентности основной задачей становится обоснование границ признания эквивалентности с дальнейшим применением статистических процедур для доказательства величины доверительных интервалов различия в этих пределах. Для исследований биоэквивалентности, в которых проводится сравнительная оценка биодоступности и максимальной концентрации в крови, эти границы установлены практически одинаково всеми основными мировыми регуляторными органами и соответствуют 80–125 % для отношения средних значений тестового препарата и препарата сравнения. Универсальность этих границ продиктована в большей мере не научной составляющей, так как сложно предположить единую зависимость экспозиции активного компонента и его эффекта для всего разнообразия лекарственных средств, а удобством для экспертов и разработчиков препаратов. По словам S.-C. Chow [5], «существующие границы признания биоэквивалентности для небольших синтетических соединений: 80–125 % весьма критикуемы и в большей мере обусловлены регуляторными и политическими аспектами, нежели научной составляющей»¹⁵.

Для оценки клинических эффектов универсальные границы до настоящего момента практически отсутствуют.

Определение границ эквивалентности представляет собой многоэтапный процесс, описанный в соответствующих руководствах ведущих регуляторных органов¹⁶, и не может приводить к признанию чрезмерно широких границ определяемой величины, компенсирующих малую величину статистической значимости принятия нулевой гипотезы при множественности сравнений.

В итоге при большом числе оцениваемых гипотез поправка на множественность сравнений делает невозможным достижение достаточной мощности планируемого исследования в рамках обоснованных границ для каждого из исходов.

Третья причина невозможности признания одинаковости препаратов в рамках ограниченного исследования связана с оценкой безопасности

¹⁴ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К; 2013.

ICH Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Statistical Principles for Clinical Trials (ICH E9). Geneva: International Conference on Harmonisation (ICH); 1998.

¹⁵ «For example, existing bioequivalence margin of small molecules is 80–125 %. But we also know that the assessment of average bioequivalence for generic approval has been criticized that it is based on legal/political deliberations rather than scientific considerations» [5].

¹⁶ ICH Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Statistical Principles for Clinical Trials (ICH E9). Geneva: International Conference on Harmonisation (ICH); 1998.

этих препаратов. Серьезные нежелательные явления обычно представляют собой достаточно редкие события, и их регистрация в исследованиях, ограниченных несколькими сотнями больных, не может быть достаточной для доказательства одинаковой безопасности сравниваемых препаратов, результат носит поверхностный, оценочный характер и требует дальнейшего подтверждения при проведении фармаконадзора (оценки пострегистрационного применения препарата). Вопросы равной безопасности не могут решаться в ограниченных клинических исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что истинная клиническая эквивалентность не может быть доказана в рамках единственного клинического исследования. Именно поэтому вопрос о признании истинной клинической эквивалентности на основании только части клинической информации (или только информации о фармакокинетических особенностях) бурно решался в период введения исследований биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности) в качестве метода доказательства терапевтической эквивалентности. Необходимость создания общих правил и удобных алгоритмов принятия решений стала причиной выработки принципа признания клинической эквивалентности только на основании результатов исследований биоэквивалентности [5].

Случаи невозможности проведения стандартных исследований биоэквивалентности, точнее отсутствие обоснованного смысла в их проведении, нередки. Это хорошо известно для препаратов для наружного применения и препаратов для введения непосредственно в кровотоки (парентеральных), а также в ситуациях с невозможностью оценки в кровотоке активных компонентов препарата из-за наличия множества активных соединений в его составе, высокого эндогенного уровня активного компонента, явного отсутствия взаимосвязи концентрации определяемого компонента с его терапевтическим эффектом и др. В подобных случаях

доказательство эквивалентности препаратов основывается на результатах клинического исследования их терапевтической эквивалентности.

Однако исследования терапевтической эквивалентности, как было продемонстрировано, это необходимая оценка исхода лишь по ограниченному числу показателей, чаще одному. При этом без наличия иных условий признания терапевтической эквивалентности, например сходного состава, сходных фармакокинетических характеристик, результат исследования не может являться единственно достаточным фактором для признания терапевтической эквивалентности.

Таким образом, исследования терапевтической эквивалентности не могут быть единственным достаточным инструментом доказательства терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов. Проблема определенных противоречий между зарубежными регуляторными подходами, научными принципами подтверждения эквивалентности и национальными требованиями в определенной мере решается введением новой регуляторной системы Евразийского экономического союза. В то же время перспектива указанных изменений требует учета представленной информации для создания максимально научно обоснованных и актуальных нормативных требований, но при условии возможности их выполнения со стороны производителей лекарственных препаратов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project № 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Garbe E, Röhmel J, Gundert-Remy U. Clinical and statistical issues in therapeutic equivalence trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;45(1):1–7.
2. Garrett AD. Therapeutic equivalence: fallacies and falsification. *Stat Med.* 2003;22(5):741–62. <https://doi.org/10.1002/sim.1360>
3. Popper K. *The Logic of Scientific Discovery.* NY: Harper & Row; 1959.
4. Perks B. Supporting biosimilarity and extrapolation. *GaBI Journal.* 2015;4(4):180–3. <https://doi.org/10.5639/gabij.2015.0404.041>
5. Chow S-C, Endrenyi L, Lachenbruch PA, Yang L-Y, Chi E. Scientific factors for assessing biosimilarity and drug interchangeability of follow-on biologics. *Biosimilars.* 2011;(1):13–26. <https://doi.org/10.2147/BS.S20577>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук. *Dmitry V. Goryachev*, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8583-2372>
Уварова Наталья Евгеньевна. *Natalia E. Uvarova*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6718-695X>

Статья поступила 11.10.2018
После доработки 27.02.2019
Принята к печати 24.05.2019

Article was received 11 October 2018
Revised 27 February 2019
Accepted for publication 24 May 2019