БЕЗОПАСНОСТЬ ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ФИНГОЛИМОДА

О. М. Коваль¹, Н. В. Хачанова², * М. В. Журавлева³, А. Г. Фисун¹,
М. В. Давыдовская¹, К. А. Кокушкин¹

¹ Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»,
Российская Федерация, 121096, Москва, ул. Минская, д. 12, корп. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме. Воспроизведенный препарат финголимода (Несклер, Россия) был зарегистрирован в 2014 г. В 2016 г. была инициирована наблюдательная программа оценки безопасности терапии Несклером у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом при переходе с оригинального препарата и при первичном назначении. Данная программа проводилась в 8 клинических центрах в 7 регионах России — Москве, Московской области, Санкт-Петербурге, Ростове-на-Дону, Уфе, Челябинске и Кургане. Проведен анализ результатов терапии рассеянного склероза ремиттирующего характера течения у 94 пациентов обоих полов в возрасте $35 \pm 8,9$ года, получавших финголиمود в течение 12 месяцев. Средняя длительность заболевания на момент включения в исследование составила $8,6 \pm 4,9$ года. Первая группа пациентов (74,47 %) получила до этого терапию оригинальным препаратом, 25,53 % пациентов (вторая группа) не получали ранее финголиמוד. Результаты проведенной программы указывают на хороший профиль безопасности, сопоставимый с ранее опубликованными данными по применению оригинального препарата Гилениа.

Ключевые слова: рассеянный склероз; финголиمود; Несклер; безопасность; Гилениа

Для цитирования: Коваль ОМ, Хачанова НВ, Журавлева МВ, Фисун АГ, Давыдовская МВ, Кокушкин КА. Безопасность воспроизведенного финголимода. Безопасность и риск фармакотерапии 2018; 6(1): 23–31. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-23-31

* Контактное лицо: Журавлева Марина Владимировна ZhuravlevaMV@expmed.ru

SAFETY OF GENERIC FINGOLIMOD

O. M. Koval¹, N. V. Khachanova², * M. V. Zhuravleva³, A. G. Fisun¹,
M. V. Davydovskaya¹, K. A. Kokushkin¹

¹ State Budgetary Institution of Moscow City
«Clinical Trails and Healthcare Technology Assessment of Moscow Department of Healthcare»,
12/2 Minskaja str., Moscow 121096, Russian Federation

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
1 Ostrovitjanova str., Moscow 117997, Russian Federation

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University),
8/2 Trubetskaja str., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. Generic drug of fingolimod (Nesclair, Russia) receives marketing authorisation in 2014. In 2016, was initiated the Post-authorisation safety study (PASS) to evaluate the safety of Nesclair in patients with relapsing multiple sclerosis (MS) vs. original drug and in the primary assignment. This PASS was conducted at 8 clinical centres in 7 regions of Russia — Moscow, Moscow region, St. Petersburg, Rostov-on-Don, Ufa, Chelyabinsk, Kurgan. The results of therapy of MS in 94 patients of both sexes, aged 35 ± 8.9 years, who have got fingolimod for 12 months are presented. The average duration of disease at inclusion in the study was 8.6 ± 4.9 years. 74.47 per cent (1 group) received this therapy with the original drug, 25.53 per cent of patients (group 2) have not received previous fingolimod. The results of the program indicate a good safety profile, comparable with previously published data on the use of the original drug.

Key words: multiple sclerosis; fingolimod; Necklair; safety; Gilenia

For citation: Koval OM, Khachanova NV, Zhuravleva MV, Fisun AG, Davydovskaya MV, Kokushkin KA. Safety of generic fingolimod. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2018; 6(1): 23–31. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-23-31

* **Contact person:** Zhuravleva Marina V. ZhuravlevaMV@expmed.ru

Основу патогенетической терапии рассеянного склероза (РС) составляют препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС). Доминирующее значение среди всех ПИТРС в настоящее время занимают четыре препарата «первой линии» — три бета-интерферона и глатирамера ацетат. Терапевтическая эффективность ПИТРС подтверждена исследованиями, соответствующими современным требованиям доказательной медицины. Результаты двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследований доказали, что длительная терапия ПИТРС позволяет значительно уменьшить клиническую и МРТ активность заболевания и ограничить прогрессирование инвалидности пациентов с РС.

После истечения в 2010 г. срока патентной защиты на оригинальные бета-интерфероны на фармацевтический рынок России в рамках федеральной программы начали поступать биоаналоги (биосимиляры) — воспроизведенные биологические лекарственные средства [12]. К 2018 г. в России накоплен значительный положительный опыт применения биоаналогов интерферона бета как зарубежного, так и отечественного производства [10, 13, 14].

В 2016 г. в России было зарегистрировано три российских биоаналога глатирамера ацетата (олигопептида, структурного аналога миелина), результаты использования которых в пострегистрационной практике еще не были опубликованы.

В 2010–2015 гг. арсенал средств терапии РС дополнили препараты для приема внутрь с принципиально новыми механизмами действия: финголимод, терифлуномид, диметилфумарат. Первый из этих препаратов — финголимод (Гилениа, Novartis) был зарегистрирован в России в 2010 г. для лечения ремиттирующего РС. В Европейском союзе и в России финголимод отнесен к препаратам «второй линии», назначаемым при неэффективности препаратов «первой линии», либо при быстро прогрессирующем агрессивном течении РС, либо JC-вирус-положительным пациентам после двух лет терапии натализумабом. К настоящему времени накоплен положительный опыт применения финголи-

мода в крупных центрах лечения демиелинизирующих заболеваний [5, 6, 11].

В 2014 г. в России зарегистрирован первый воспроизведенный отечественный финголимод — Несклер (ООО «БиоИнтегратор», Россия), химически идентичный оригинальному препарату [7]. Финголимод имеет сравнительно простую структуру, поэтому современные методы анализа позволяют проверить идентичность молекул оригинального и воспроизведенного препаратов. Для регистрации воспроизведенных финголимодов требуется подтверждение биоэквивалентности в сравнительных доклинических и клинических исследованиях, идентичности действующего вещества сравнительными физико-химическими исследованиями и соблюдения требований надлежащей производственной практики (GMP) [15].

При этом вопрос о терапевтической эквивалентности подобных препаратов остается открытым, что ведет к терапевтическим рискам и проблемам неэффективного расходования бюджетных средств [9].

Основным источником доказательных данных об эффективности, безопасности и переносимости воспроизведенных лекарственных средств после их регистрации являются фармакоэпидемиологические исследования с открытым дизайном, в том числе основанные на анализе регистров пациентов неинтервенционные исследования (НИИ, Non-Interventional Studies, NIS), или «исследования без вмешательства». Это клинические исследования, в которых исследователь собирает данные путем простого наблюдения событий в их естественном течении, без активного вмешательства [8].

Российское законодательство определяет такие исследования как «клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое производителем лекарственного препарата, гражданский оборот которого осуществляется после государственной регистрации, в целях дополнительного сбора данных о его безопасности и эффективности, расширения показаний к применению данного лекарственного препарата, а также выявления

нежелательных реакций пациентов на его действие» [1]. Для обозначения НИИ в России обычно используются термины «наблюдательный протокол» или «наблюдательная программа», обозначающие исследование зарегистрированного препарата согласно его инструкции по применению без необходимости получения в Минздраве России разрешения на его проведение.

Первый и единственный нормативный акт отечественного законодательства, которым 6 мая 2016 г. был введен термин «неинтервенционные исследования» — Правила Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) государств — членов ЕАЭС, которые содержат следующее определение для НИИ: «Неинтервенционное исследование/испытание соответствует следующим требованиям:

- а) лекарственный препарат назначается в соответствии с инструкцией по медицинскому применению;
- б) решение о назначении пациенту определенного лечения не принимается заранее согласно Протоколу исследования, но соответствует принятой практике, и назначение лекарственного препарата четко отделено от решения о включении пациента в исследование;
- в) к пациентам не применяются какие-либо дополнительные диагностические или контрольные процедуры, а для анализа полученных данных используют эпидемиологические методы».

В последнее несколько лет НИИ в России получают все большее распространение. Наиболее заинтересованными представителями проведения НИИ традиционно являются зарубежные фармацевтические компании, однако с увеличением количества отечественных лекарственных препаратов на российском рынке отечественные компании также все чаще используют этот вид исследований, имеющих большое медико-социальное значение.

При этом далеко не каждый отечественный производитель готов выступить инициатором проведения НИИ по ряду причин.

1. Лекарственный препарат уже выведен на рынок.
2. Регуляторные органы не требуют проведения НИИ.
3. Реальные результаты, полученные в ходе рутинной практики, могут не оправдать ожиданий компании-производителя.

В то же время без организации и проведения НИИ не представляется возможным получить информацию о результатах применения лекарственных препаратов (ЛП) в реальной практике при естественном течении болезни и в стандартных условиях.

Примером такого НИИ является наблюдательная программа, инициированная в 2016 г. ООО «БиоИнтегратор» (держатель регистрационного удостоверения препарата Несклер), реализованная компанией ООО «Клиника Ресеч Консалтинг».

Цель исследования: оценка безопасности и эффективности препарата Несклер у пациентов с ремитирующим РС при переходе с оригинального препарата и при первичном назначении.

ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ» провел анализ собранного в рамках этой наблюдательной программы клинического материала, результаты анализа которого представлены в данной статье.

НИИ Несклера проводилось в 8 клинических центрах в 7 регионах России: Москва, Московская область, Челябинск, Ростов-на-Дону, Ленинградская область, Республика Башкортостан, Ростовская область.

В исследование было включено 94 пациента с ремитирующим характером течения РС, получавших Несклер 12 месяцев (табл. 1).

Таблица 1. Количество пациентов и их распределение по регионам России

Регион России	Количество пациентов, чел.
Москва	39
Московская область	33
Челябинск	7
Ростов-на-Дону	6
Ленинградская область	5
Республика Башкортостан	3
Ростовская область	1

Средний возраст пациентов на момент включения в НИИ составил $35 \pm 8,9$ года. Средняя длительность заболевания на момент включения в исследование — $8,6 \pm 4,9$ года.

Средний уровень неврологического дефицита по шкале EDSS на момент начала наблюдения составил $2,83 \pm 1,25$. Обострения за год до начала исследования наблюдались у 32 % пациентов с разбросом от 1 до 4 обострений в год — средняя частота обострений составила 2 ± 1 .

Несклер назначали в соответствии с инструкцией по применению и Рекомендациями Всероссийского общества неврологов [16] в качестве монотерапии пациентам старше 18 лет с ремитирующим РС. В программу НИИ были включены пациенты с высокоактивным ремитирующим РС, а именно:

1. Пациенты, «не ответившие» на полный, адекватно проведенный курс одним видом терапии не менее года лечения, изменяющим течение заболевания: не менее 1 обострения в течение предыдущего года терапии и не менее 9 Т2-очагов, определяемых по данным МРТ головного мозга, или хотя бы 1 очаг поражения, накапливающий гадолиний, или прежняя или увеличивающаяся частота обострений.

2. Пациенты с быстроразвивающимся тяжелым ремитирующим РС: с двумя и более инвалидизирующими обострениями в течение одного года или с одним или более очагами, накапливающими гадолиний, по данным МРТ головного мозга или со значительным нарастанием Т2-очагов поражения по данным МРТ, по сравнению с данными предыдущего МРТ.

Терапия проводилась по стандартной схеме в рекомендуемой дозировке — по 1 капсуле внутрь 1 раз в сутки вне зависимости от времени приема пищи. Первую дозу препарата пациент принимал до 12:00 дня под контролем лечащего врача в связи с необходимостью последующего 6-часового наблюдения.

Первая группа пациентов (74,47 %) ранее получали оригинальный препарат финголимода, остальные 25,53 % (вторая группа) получали следующие препараты: интерферон бета-1а — 44 пациента (15,96 %), глатирамера ацетат — 5,31 %, натализумаб — 4,26 %.

Пациенты первой группы имели следующие исходные характеристики: средний возраст на момент включения в исследование — $34,5 \pm 7,92$ года. Средняя длительность заболевания на момент включения в НИИ составила $9,07 \pm 4,7$ года. Средний уровень неврологического дефицита по шкале EDSS на момент начала наблюдения составил $2,75 \pm 1,26$. Обострения за год до начала исследования наблюдались только у 22,86 % с разбросом от 1 до 2 обострений в год, средняя частота обострений составила $1,44 \pm 0,89$.

Исходно пациенты второй группы характеризовались следующими показателями: средний возраст на момент включения в исследования составил $36,42 \pm 8,56$ года.

Средняя длительность заболевания на момент включения в исследование составила $7,58 \pm 5,5$ года. Средний уровень неврологического дефицита по шкале EDSS на момент начала наблюдения составил $3,04 \pm 1,18$. Обострения за год до начала исследования наблюдались только у 58,3 % с разбросом от 1 до 4 обострений в год, средняя частота обострений составила $2,21 \pm 0,97$.

В рамках разработанной наблюдательной программы, полностью соответствующей программе Плана управления рисками (ПУР) оригинального препарата финголимода, пациенты осматривались лечащим врачом во время визита включения, через 1 месяц и в последующем каждые 3 месяца: на 3, 6, 9, 12-й месяц после начала терапии с обязательной процедурой «приема первой дозы» в медицинском учреждении под контролем лечащего врача, наблюдения на фоне терапии, наблюдения после окончания терапии (2 месяца после получения последней дозы). План минимизации рисков был разработан для обеих групп пациентов: расширенный для группы пациентов, ранее не получавших данный вид терапии (План I), и сокращенный для тех пациентов, которые ранее получали терапию препаратом финголимода (Гилениа) и продолживших терапию препаратом Несклер (План II).

Обследование пациентов до назначения терапии включало: развернутый общий клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (АсАТ, АлАТ, билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза); анализ мочи; определение антител к ВИЧ, гепатиту В, С, сифилису; рентгенография органов грудной клетки; электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование по показаниям; офтальмологическое обследование (осмотр глазного дна, оценка остроты зрения). При отсутствии указаний в анамнезе на перенесенную ветряную оспу или вакцинацию против вируса *Varicella zoster* перед терапией препаратом Несклер проводили серологическое исследование титра антител к данному вирусу. При получении негативного результата выполняли двукратную вакцинацию против вируса *Varicella zoster* за 1 месяц до начала терапии финголиментом. С женщинами репродуктивного возраста перед назначением финголимода обсуждали вопрос о необходимости соблюдения адекватной контрацепции на

протяжении всего периода терапии и 2 месяцев после окончания терапии.

Первая доза препарата Несклер назначалась в лечебном учреждении под контролем кардиолога и лечащего невролога с возможностью наблюдения за пациентом не менее 6 часов. Перед приемом препарата пациенту проводилась ЭКГ, измеряли АД и частоту пульса. После приема первой дозы пациенту каждый час в течение первых 6 ч проводилось измерение пульса и артериального давления (АД) в положении сидя, клиническое наблюдение за состоянием пациента для исключения симптомов брадикардии (головокружение, усталость, ощущение сердцебиения, боли в груди), запись ЭКГ в конце 6-часового мониторинга. По показаниям было предусмотрено 8- и 24-часовое продолженное наблюдение.

Наблюдение на фоне приема терапии включало: информирование пациентом лечащего врача о возникновении симптомов любого нежелательного явления (включая инфекционные заболевания), исследование функции внешнего дыхания по показаниям, 1 раз в 3 месяца: проведение развернутого общего клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, биохимического анализа кро-

ви (АсАТ, АлАТ, билирубин), офтальмологического обследования (осмотр глазного дна и оценка остроты зрения) всем пациентам через 3–4 месяца после начала приема препарата Несклер, а также в любое время при появлении зрительных нарушений для исключения макулярного отека с обязательным исследованием глазного дна, особенно макулярной области; консультаций невролога [17, 18].

На фоне терапии препаратом Несклер обострения РС были отмечены только у 12,77 % пациентов и только в группе пациентов, ранее не получавших терапию препаратом финголигод.

Основным ожидаемым изменением в лабораторных показателях, с учетом механизма действия препарата, было снижение уровня лимфоцитов. Принятый критический уровень абсолютного числа лимфоцитов составлял $0,2 \times 10^9/\text{л}$. Динамика изменения уровня лимфоцитов на фоне терапии препаратом Несклер представлена в табл. 2 и 3.

Переход пациентов с оригинального препарата на Несклер не привел к достоверному изменению уровня лимфоцитов ($p > 0,05$). На фоне терапии в данной группе не было отмечено значимого колебания абсолютного количества лимфоцитов (табл. 2).

Таблица 2. Абсолютное количество лимфоцитов у пациентов первой группы

Показатель	Абсолютное количество лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)				
Период наблюдения	Исходно	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Среднее значение	1,04	0,99	0,88	0,91	0,91
Стандартное отклонение	0,64	0,46	0,42	0,53	0,52

Таблица 3. Абсолютное количество лимфоцитов у пациентов второй группы

Показатель	Абсолютное количество лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)				
Период	Исходно	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Среднее значение	2,42	1,14*	1,09	0,85*	0,60*
Стандартное отклонение	1,64	0,60	0,58	0,41	0,07

* Изменения достоверны по сравнению с исходным периодом ($p < 0,05$).

Терапия Несклером ранее не леченных финголигодом пациентов (вторая группа, табл. 3) приводила к быстрому снижению абсолютного количества лимфоцитов с $2,42 \pm 1,64$ до $1,14 \pm 0,6$ ($\times 10^9/\text{л}$) уже через месяц от начала терапии ($p < 0,05$). На фоне последующей терапии во второй группе не было отмечено существенного изменения абсолютного количества лимфоцитов. Таким образом, терапия Несклером не приводила к развитию

выраженной лимфопении у пациентов в течение 12 месяцев терапии.

В соответствии с разработанным ПУР проводилась биохимическая оценка активности маркеров цитолиза гепатоцитов на протяжении всего исследования. В группе пациентов, ранее получающих финголигод (первая группа), повышение уровня печеночных ферментов — индикаторов цитолиза гепатоцитов (АлАТ, АсАТ) отмечалось всего у 12,85 % пациентов (табл. 4, 5).

Таблица 4. Ферментативная активность АЛАТ у пациентов первой группы

Показатель	Активность АЛАТ, ед./л				
Период наблюдения	Исходно	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Среднее значение	77,08	85,60*	77,17*	75,18	84,66*
Стандартное отклонение	26,78	27,84	23,19	28,14	34,67

* Изменения достоверны по сравнению с исходным периодом ($p < 0,05$).**Таблица 5.** Ферментативная активность АсАТ у пациентов первой группы

Показатель	Активность АсАТ, ед./л				
Период наблюдения	Исходно	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Среднее значение	42,50	50,25*	45,50*	61,93*	52,00
Стандартное отклонение	1,87	6,01	6,36	5,25	—

* Изменения достоверны по сравнению с исходным периодом ($p < 0,05$).

В группе пациентов, ранее не получавших финголимод (вторая группа), терапия Несклером сопровождалась изменением уровня печеночных ферментов только у 4 человек из 24 и не превышало 2-й степени токсичности.

В целом в обеих группах пациентов на фоне года терапии колебания уровня активности маркерных ферментов цитолиза гепатоцитов наблюдалось на уровне 1–2-й степени токсичности и не привели к отмене терапии.

В рамках наблюдательной программы на фоне терапии препаратом Несклер у пациентов не было зарегистрировано инфекционных осложнений, явлений макулярного отека. Также не было отмечено каких-либо непредвиденных нежелательных явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдательная программа по использованию отечественного воспроизведенного лекарственного препарата финголимода (Несклер, ООО «БиоИнтегратор», Россия) у пациентов с ремитирующим рассеянным склерозом, проведенная в 8 клинических центрах в 7 различных регионах России, продемонстрировала хороший профиль безопасности, сопоставимый опубликованным данным по применению оригинального препарата Гилея [6].

В связи с тем что изучение эффективности препарата Несклер не входило в цели наблюдательной программы, оценка его эффективности по сравнению с оригинальным препаратом у пациентов с ремитирующим РС не проводилась.

Принимая во внимание большое социальное и исследовательское значение неинтер-

венционных исследований, можно выразить надежду на дальнейшее их развитие, а разработка официальных регламентирующих документов для неинтервенционных исследований будет играть важную роль в обеспечении качества проведения исследований и качества научных результатов.

Авторы выражают благодарность руководителям ЛПУ и врачам, принявшим участие в исследовании:

Бахтияровой Кларе Закиевне (ГБУЗ Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова, г. Уфа, врач-невролог).

Щуру Сергею Геннадьевичу (ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, заведующий МОРС).

Гончаровой Зое Александровне (Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, зав. отделением неврологии, к.м.н.).

Тринитацкому Юрию Владимировичу (ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», Ростовская область, директор центра / главный невролог Ростовской области).

Николаевой Любове Ивановне (МАУЗ ордена Трудового Красного Знамени ГКБ № 1, г. Челябинск, врач-невролог).

Шарановой Светлане Николаевне (ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, врач-невролог).

Скорняковой Евгении Алексеевне (ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, врач-невролог).

Якушиной Татьяне Игоревне (ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Московская область, специалист Центра рассеянного склероза Московской области, к.м.н.).

Волкову Андрею Игоревичу (ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени М.Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, заведующий МОРС).

Шатиной Иде Николаевне (Курганская Областная Клиническая Больница, г. Курган, врач-невролог высшей категории, главный внештатный специалист Департамента здравоохранения Курганской области).

Авторы не заявили о конфликте интересов
The authors did not declare a conflict of interest

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральный закон № 429-ФЗ от 22.12.2014 «О внесении изменений в федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». [Интернет]. 2017 (дата обращения: 21.09.2017). Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350. [Federal Law No. 429-FZ of December 22, 2014 «On Amendments to the Federal Law «On the circulation of medicines». [Internet]. 2017 (cited 4 December 2017). Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350. (In Russ.)]
2. Решение № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза от 03.11.2016». Справочная правовая система «Консультант Плюс». [Интернет]. 2017 (дата обращения 04.12.2017). Доступно на: <http://docs.cntd.ru/document/456026110>. [The decision of the Board Eurasian economic Commission № 79 «On approval of Rules of good clinical practice of the Eurasian Economic Union from 03.11.2016». Reference legal system «Consultant Plus». [Internet]. 2017 (cited 4 December 2017). Available from: <http://docs.cntd.ru/document/456026110>. (In Russ.)]
3. Авдеев СН, Аведисова АС, Аветисов СЭ и др. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Сер. Библиотека Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Выпуск XVIII (Издание 18-е, переработанное и дополненное). М., 2017. [Avdeev SN, Avedisova AS, Avetisov SE, et al. Federal guidance on the use of drugs (formulary system). Ser. Library of the Russian national Congress «Man and medicine». Release of the XVIII (18th Edition, revised and enlarged). Moscow, 2017. (In Russ.)]
4. Полховский АА. К вопросу о лечении пациентов с дисциркулярной энцефалопатией. Медицинский алфавит 2017; 1(2): 5. [Polkhovsky AA. To the question of the treatment of patients with discirculatory encephalopathy. Medical alphabet 2017; 1(2): 5. (In Russ.)]
5. Котов СВ, Федорова СИ, Якушина ТИ, Лиждвой ВЮ. Опыт применения финголимода (гилениа) у пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии 2013; 2(2): 74–78. [Kotov SV, Fedorova SI, Yakushina TI, Lizhdvoy VYu. The Experience of using fingolimod (gilenia) in patients with relapsing-remitting course of multiple sclerosis. Journal of neurology and psychiatry 2013; 2(2): 74–78. (In Russ.)]
6. Елисеева ДД, Переседова АВ, Аскарова ЛШ, Адарчева ЛС, Захарова МН, Стойда НИ и др. Российский опыт применения финголимода в терапии ремиттирующего рассеянного склероза. Эффективная фармакотерапия 2014; 52: 24–29. [Eliseeva DD, Peresedova AB, Askarova LS, Adarcheva LS, Zakharova MN, Stoida NI, et al. Russian experience of using fingolimod in the therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis. Effective pharmacotherapy 2014; 52: 24–29. (In Russ.)]
7. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озерецковский НА, Романов БК, Миронов АН. Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 4: 27–31. [Snegireva II, Zatolochina KE, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Vaccine pharmacovigilance in Russia, legal and regulatory framework, current stage of development. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 4: 27–31. (In Russ.)]
8. Белоусов ДЮ. Неинтервенционные исследования. Качественная клиническая практика 2017; 1: 24–33. [Belousov DYU. Reintervention research. Qualitative clinical practice 2017; 1: 24–33. (In Russ.)]
9. Дзанаева АВ, Омеляновский ВВ, Кагермазова СА. Принципы импортозамещения лекарственных препаратов. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2015; 8(2): 38–42. [Janaeva AV, Omel'yanovskiy VV, Kagermazova SA. Principles of import substitution of drugs. Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology 2015; 8(2); 38–42. (In Russ.)]
10. Хабилов ФА, Аверьянова ЛА, Бабицева НН, Гранатов ЕВ, Хайбуллин ТИ, Шакирзянова СР. Анализ эффективности и безопасности биоаналога интерферона бета-1а для внутримышечного введения в лечении рассеянного склероза. Современная медицина. Неврология / Психиатрия 2016; 1(1): 21–24. [Khabirov FA, Averyanova LA, Babichev NN, Granatov EV, Khaibullin TI, Shakhirzyanova SR. Analysis of efficacy and safety of bioanalogue interferon beta-1A for intramuscular

- administration in the treatment of multiple sclerosis. *Modern medicine. Neurology / Psychiatry* 2016; 1(1): 21–24. (In Russ.)]
11. Попова ЕВ, Ялымов АА, Бойко АН, Давыдовская МВ, Кольяк ЕВ, Трактирская ОВ и др. Финголимод в лечении ремиттирующего рассеянного склероза: опыт применения в московском городском центре рассеянного склероза. *Медицинский совет* 2014; 5: 60–62. [Popova EV, Yalymov AA, Boyko AN, Davydovskaya MV, Kol'yak EV, Traktirskaya OV, et al. Fingolimod in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: experience in the Moscow city center of multiple sclerosis. *Medical advice* 2014; 5: 60–62. (In Russ.)]
 12. Кутишенко НП, Марцевич СЮ, Вашурина ИВ. Что такое терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата (дженерика) и как ее доказать. *Региональная фармакотерапия в кардиологии* 2011; 7(2): 241–245. [Kutishenko NP, Martsevich SYu, Vashurina IV. What is therapeutic equivalence soproizvodnje drug (generic) and how to prove it. *Regional Pharmacotherapy in Cardiology* 2011; 7(2): 241–245. (In Russ.)]
 13. Борец ОГ, Давыдовская МВ, Демина ТЛ, Лащ НЮ, Попова НФ, Попова ЕВ и др. Опыт применения биоаналогов В-интерферона-1А-синновекса и генфаксона-44 В Московском городском центре рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии* 2015; 115(2–2): 51–56. [Borets OG, Davydovskaya MV, Demina TL, Lasch NYu, Popova NF, Popova EV, et al. The experience of using biosimilar B-interferon-1A-cinnovex and hepaccine-44 In the Moscow city center of multiple sclerosis. *Journal of neurology and psychiatry* 2015; 115(2–2): 51–56. (In Russ.)]
 14. Попова ЕВ, Бойко АН, Давыдовская МВ, Демина ТЛ, Кукель ТМ, Лащ НЮ и др. Опыт применения российского биоаналога интерферона бета-1В (инфибета) в Московском городском центре рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии* 2013; 113(10–2): 93–96. [Popova EV, Boyko AN, Davydovskaya MV, Demina TL, Kukul TM, Lasch NYu, et al. Experience of application of Russian bioanalogue of interferon beta-1B (infinita) in the Moscow city center of multiple sclerosis. *Journal of neurology and psychiatry* 2013; 113(10–2): 93–96. (In Russ.)]
 15. Приказ Минпромторга России от 14.06.2016 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики». Справочная правовая система «Консультант Плюс». [Интернет]. 2017 (дата обращения: 04.12.2017). Доступно на: <http://www.vgnki.ru/downloads/gmp/916.pdf>. [The order of the Ministry of industry and trade of Russia from 14.06.2016 No. 916 «On approval of Rules of good manufacturing practice». Reference legal system «Consultant Plus». [Internet]. 2017 (cited 4 December 2017). Available from: <http://www.vgnki.ru/downloads/gmp/916.pdf> (In Russ.)]
 16. Бойко АН. Рекомендации по использованию препарата финголимод (гилениа) для патогенетического лечения рассеянного склероза. *Медицинский совет* 2012; (4): 77–82. [Boiko AN. Recommendations for the use of the drug fingolimod (gilenia) for pathogenetic treatment of multiple sclerosis. *Medical advice* 2012; (4): 77–82. (In Russ.)]
 17. Романов БК, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Леонова МВ. Мониторинг безопасности лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 3(4): 11–14. [Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA, Leonova MV. Monitoring the safety of medicines. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2014; 3(4): 11–14. (In Russ.)]
 18. Романов БК, Торопова ИА, Колесникова ЕЮ. Неправильное применение лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 2: 28–30. [Romanov BK, Toropova IA, Kolesnikova EYu. Medication errors. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2014; 2: 28–30. (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы». Российская Федерация, 121096, Москва, ул. Минская, д. 12, корп. 2

Коваль Ольга Михайловна. Заведующая отделом клинических исследований

Фисун Анна Геннадьевна. Младший научный сотрудник научно-клинического отдела

Давыдовская Мария Вафаевна. Заместитель директора по научной работе, заместитель главного внештатного специалиста невролога Департамента здравоохранения г. Москвы, д-р мед. наук., профессор

Кокушкин Константин Александрович. Директор

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Хачанова Наталья Валерьевна. Профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, канд. мед. наук

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Журавлева Марина Владимировна. Профессор кафедры клинической фармакологии, главный внештатный специалист — клинический фармаколог Департамента здравоохранения г. Москвы, д-р мед. наук, профессор

Статья поступила 08.01.2018
Article was received 8 January 2018

AUTHORS

State Budgetary Institution of Moscow City «Clinical Trails and Healthcare Technology Assessment of Moscow Department of Healthcare», 12/2 Minskaja str., Moscow 121096, Russian Federation

Koval Olga M. Head of the Division of Clinical Studies

Fisun Anna G. Junior researcher of the scientific and clinical department

Davydovskaya Maria V. Deputy Director on Scientific Work, Deputy chief off-staff specialist neurologist, Department of Health of Moscow, MD, PhS, DSc, prof.

Kokushkin Konstantin A. Director

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 1 Ostrovitjanova str., Moscow 117997, Russian Federation

Khachanova Natalia V. Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, PhD, prof.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University), 8/2 Trubetskaja str., Moscow 119991, Russian Federation

Zhuravleva Marina V. Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Chief freelance specialist clinical pharmacologist Department of health of Moscow, MD, PhS, DSc, prof.

Принята к печати 05.02.2018
Accepted for publication 5 February 2018