

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: есть ли различия с точки зрения клинициста?

Марцевич С. Ю. *, Кутишенко Н. П., Драпкина О. М.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Минздрава России, Москва, Россия

В статье дается определение оригинального препарата (ОЛП) и рассматривается история появления воспроизведенных лекарственных препаратов (ВЛП), а также эволюция взглядов на доказательства их биоэквивалентности ОЛП. Рассматривается вопрос, насколько фармакокинетическая эквивалентность может гарантировать терапевтическую эквивалентность ОЛП и ВЛП, приводятся данные о правилах регистрации ВЛП в разных странах, дается краткий обзор различных видов исследований по сравнению клинической эффективности и безопасности ОЛП и ВЛП (метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования, наблюдательные исследования, описание клинических случаев) и их основных результатов. Приводятся результаты ряда наблюдательных исследований по замене ОЛП на ВЛП и их последствиях. Описывается существующая система текущего контроля качества ВЛП, приводятся случаи отзыва ВЛП с рынка фармацевтических препаратов вследствие выявленных нарушений при их производстве, упоминается об отдельных случаях клинической неэффективности ВЛП и побочных действиях, выявленных практикующими врачами. Делается вывод о том, что качественно произведенный ВЛП с доказанной фармакокинетической эквивалентностью ОЛП способен обеспечить терапию такого же качества, что и ОЛП. Однако случаи появления на фармацевтическом рынке ВЛП, несоответствующих по качеству ОЛП, заставляют с определенной настороженностью относиться к терапии, основанной на ВЛП. И практический врач, и пациент должны знать, какой из назначенных по международному непатентованному названию препаратов является ОЛП, а какой ВЛП.

Ключевые слова: оригинальные лекарственные препараты, дженерики, фармацевтическая эквивалентность, биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность, эффективность, безопасность, система регистрации дженериков.



Для цитирования: Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Драпкина О. М. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: есть ли различия с точки зрения клинициста? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(4):433-443. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3088. EDN FRSYFU

Original drugs and generics: are there any differences from the clinician's point of view?

Martsevich S. Yu. *, Kutishenko N. P., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

The article defines the original drug (OD) and examines the history of the appearance of generic drugs (GD), as well as the evolution of views to prove their bioequivalence to OD. The question is considered to what extent pharmacokinetic equivalence can guarantee the clinical equivalence of OD and GD. The data on the rules of registration of GD in different countries are provided. A brief overview of various types of studies comparing the clinical efficacy and safety of OD and GD (meta-analyses, randomized controlled trials, observational studies, description of clinical cases) and their main results is given. The results of a number of observational studies on the replacement of OD with GD and its consequences are presented. The existing system of current quality control of GD is described, numerous cases of recall of GD due to detected violations during their production are given. It is mentioned about individual cases of clinical inefficiency of GD and their side effects identified by the practical physicians. It is concluded that a qualitatively produced GD with proven pharmacokinetic equivalence to OD is able to provide therapy of the same quality as OD. However, numerous cases of the appearance of GD on the pharmaceutical market, which does not correspond to the quality of OD, make us somewhat wary of therapy based on VP. Both the practitioner and the patient should know which of the drugs prescribed by the international nonproprietary name is OD and which is GD.

Keywords: original drugs, reproduced medicines, generics, pharmaceutical equivalence, bioequivalence, therapeutic equivalence, effectiveness, safety generic registration system.

For citation: Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Drapkina O. M. Original drugs and generics: are there any differences from the clinician's point of view? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(4):433-443. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3088. EDN FRSYFU

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sergeymartsevich@mail.ru

Received/Поступила: 06.08.2024

Review received/Рецензия получена: 15.08.2024

Accepted/Принята в печать: 26.09.2024

Введение

Известно, что лекарственные препараты (ЛП), кроме классов, лекарственных форм и т.д., делятся на две большие группы: оригинальные лекарственные препараты (ОЛП) и воспроизведенные лекарственные препараты (ВЛП), или дженерики. Это подразделение практически во всех странах, в том числе в Российской Федерации, четко закреплено на законодательном уровне.

В настоящее время под ОЛП понимают препарат, созданный компанией-разработчиком, выпускающийся по оригинальной технологии. Этот препарат должен пройти весь цикл доклинических и клинических исследований (от 1 до 3-й фаз) [1]. Для регистрации препаратов, обладающих потенциальным влиянием на исходы заболевания (к таким препаратам в первую очередь относятся кардиологические и онкологические препараты), в настоящее время требуется проведение крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), доказывающих положительное влияние ЛП на исходы заболевания и высокую безопасность.

ОЛП обычно патентуется, причем патент покрывает как само действующее вещество, так и способ его производства. Срок патентной защиты может быть самым разнообразным, обычно компания-производитель ОЛП рассчитывает его таким образом, чтобы за это время окупилась затраты на создание препарата и проведение его исследований.

Под ВЛП понимают ЛП, содержащий то же самое действующее вещество, что и ОЛП, т.е. его копию [2], который выпускается в оборот после истечения срока патентной защиты. Иногда за этот срок ОЛП может устареть (если за это время появились новые, более эффективные и безопасные ЛП). Так случилось, например, с препаратом из группы антиагрегантов тиклопидином. При выходе на рынок ВЛП появились новые антиагреганты этого же класса (в первую очередь, клопидогрел), более эффективные и более безопасные, поэтому появление ВЛП тиклопидина оказалось невостребованным.

История проблемы

При поиске в библиографических базах данных нам не удалось четко установить, когда точно возникло названное выше деление ЛП. По-видимому, эта история началась в середине 30-х гг. XX века. В 1938 г. в США случилась печально известная трагедия, вызвавшая смерть около 140 человек, большинство из которых были дети, от употребления этиленгликоля, который использовался при производстве сиропа, содержащего сульфаниламидный препарат. С этого времени FDA (Food and Drug Administration) стала требовать от всех производителей новых ЛП доказательств их безопасности перед одобрением

к применению, поэтому все препараты, выходявшие на рынок после 1938 г., обозначались как "новые" препараты. Когда для регистрации предлагался ЛП, идентичный или похожий на уже зарегистрированный, FDA проводило тщательный анализ схожести этого препарата с уже зарегистрированным на основании изучения его научного досье. Если делался вывод об идентичности нового препарата уже зарегистрированному, новых исследований по его безопасности проводить не требовалось [2].

Современное определение ВЛП

Долгое время официальное определение ВЛП отсутствовало. В настоящее время FDA использует определение, предложенное профессором Roger Williams, который рассматривал ВЛП как "препарат, идентичный инновационному, референсному препарату по лекарственной форме, силе действия, способу назначения, качеству, клиническим характеристикам и показаниям к применению" [2].

ВЛП может отличаться от ОЛП по внешнему виду, форме и цвету таблеток, а также по содержанию примесей, правда оговаривается, что различия в содержании примесей не должно влиять на его безопасность (как выяснилось позже, это не всегда так). В большинстве стран (в том числе в России) ВЛП могут иметь собственные коммерческие названия, что для врача создает трудности в определении, где ОЛП, а где ВЛП. В США ВЛП не имеют коммерческого названия и выпускаются под международным непатентованным наименованием, правда, с обязательным указанием компании-производителя. Исключением в США являются так называемые "авторизованные дженерики" (authorized generic drug products). В отличие от других ВЛП они выпускаются под коммерческими названиями, имеют тот же состав (как в отношении действующего вещества, так и в отношении вспомогательных веществ) и тот же внешний вид, что и ОЛП [3]. Для авторизованных дженериков в США не требуется проведения исследований биоэквивалентности. Список авторизованных дженериков в США доступен на сайте¹. В российских нормативных документах понятие авторизованного ВЛП отсутствует².

Биоэквивалентность

Биоэквивалентность — понятие, используемое для обозначения взаимозаменяемости ОЛП и ВЛП². Концепция биоэквивалентности стала активно развиваться в начале 70-х гг. XX века. Одним

¹ www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/abbreviatednewdrugapplicationandagenerics/ucm126389.htm

² normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=467037

из поводов для этого послужило наблюдение, что некоторые ВЛП дигоксина (этот препарат в то время был одним из самых часто используемых в кардиологии), назначенные в той же дозе, что и ОЛП, значительно чаще приводили к серьезным побочным эффектам. Как вскоре выяснилось, большинство из этих побочных эффектов было связано со значительным повышением концентрации дигоксина в крови [4]. Впоследствии выяснилась и причина таких колебаний концентрации дигоксина — она заключалась в изменении процесса производства ВЛП дигоксина, что повлияло на фармакокинетические параметры препарата [5].

С тех пор стали активно разрабатываться принципы оценки биоэквивалентности, ее качественных и количественных характеристик. Как ни странно, единого понятия биоэквивалентности не существует до сих пор. Как правило, под ней понимают степень соответствия фармакологического эффекта одного ЛП по отношению к другому. В начале 70-х гг. было высказано предположение, что так называемая фармакокинетическая эквивалентность обеспечивает фармакологическую и соответственно терапевтическую эквивалентность. В 1971 г. в США была создана группа экспертов для изучения связи между химической (фармакокинетической) и терапевтической эквивалентностью лекарственных средств (Office of Technology Assessment — ОТА), результатом работы которой были опубликованные в 1974 г. рекомендации [6], на базе которых FDA сформулировало регуляторные требования для принятия данных о биоэквивалентности. В 1984 г. был выпущен так называемый акт "Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984" ("Закон о ценовой конкуренции на лекарства и восстановлении срока действия патента 1984 г."), позволяющий FDA регистрировать ВЛП с помощью исследований биоэквивалентности. Этот акт неофициально называют Hatch-Waxman Act (закон Хэтча-Ваксмана) [7]. Фактически он является Федеральным законом США 1984 г., который установил современную систему регулирования оборота дженериков в этой стране [8].

Не следует думать, что FDA под доказательством биоэквивалентности имеет в виду исключительно фармакокинетическую эквивалентность (такое утверждение нередко встречается в целом ряде публикаций). В исследованиях биоэквивалентности FDA рекомендует применять следующие параметры для оценки сопоставимости ОЛП и ВЛП, которые перечислены в порядке предпочтительности использования: показатели фармакокинетики, показатели фармакодинамики, клинические показатели, показатели, регистрируемые *in vitro* [9].

Условиями, при которых фармакокинетическую эквивалентность можно отождествлять с терапевтической эквивалентностью, считают следующие: ЛП должен легко определяться в доступных биологических жидкостях, концентрация препарата в которых

должна коррелировать с его терапевтическим эффектом [9]. Поскольку большинство существующих ЛП удовлетворяют этим условиям, для определения биоэквивалентности в подавляющем большинстве случаев используют именно исследования фармакокинетической эквивалентности. Поэтому понятия фармакокинетической и терапевтической эквивалентности часто отождествляют, хотя на самом деле это не совсем верно.

Фармакокинетическую эквивалентность, как правило, оценивают на здоровых добровольцах, существуют достаточно строгие правила их отбора³. Количественные критерии биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности) несколько раз менялись, в последний раз это произошло в 1992 г. В настоящее время в основе определения биоэквивалентности лежит определение 90%-ного доверительного интервала (90% ДИ) для отношения логарифмически преобразованных значений фармакокинетических параметров. Основными параметрами биоэквивалентности являются AUC — area under curve (площадь под фармакокинетической кривой) и C_{max} (максимальная концентрация препарата в крови).

В настоящее время биоэквивалентность в большинстве регламентирующих документов разных стран (в том числе в США и в РФ) считается доказанной, если 90% ДИ соотношений средних значений AUC ОЛП и ВЛП и C_{max} ОЛП и ВЛП лежат в диапазоне 80-125% [9, 10]. Предлагалось для ЛП с так называемым узким терапевтическим интервалом сузить диапазон значений AUC до 90 — 111,11%, а для ЛП с широким терапевтическим интервалом — напротив, расширить его [10]. Такие значения AUC для ЛП с узким терапевтическим диапазоном зафиксированы и в Российском национальном стандарте.

Как уже отмечалось, биоэквивалентность оценивается по средним параметрам, рассчитанным для всей группы включенных в исследование добровольцев. Однако два американских биостатистика S. Anderson и W.W. Nauck высказали предположение, что биоэквивалентность, доказанная по средним значениям на группе здоровых добровольцев, еще не гарантирует биоэквивалентности у каждого конкретного больного [11]. Однако FDA эту позицию не поддержала [12] и до сегодняшнего дня считается, что доказанная фармакокинетическая эквивалентность ОЛП и ВЛП на группе здоровых добровольцев в сочетании с использованием правил Надлежащей производственной практики (Good manufacturing practice, GMP) гарантирует их терапевтическую эквивалентность. Эта же концепция лежит в основе доказательства биоэквивалентности практически во всех странах мира, в том числе и в России.

Кроме того, считается необходимым доказательство данных фармацевтической эквивалентности ВЛП и ОЛП, о которой судят в первую очередь по тестам на растворимость (исследования *in vitro*). Если ВЛП содержит иные дополнительные вещества, чем ОЛП, то

³ rosgosts.ru/file/gost/13/060/gost_r_57679-2017.pdf

должны быть доказательства того, что они не влияют на его эффективность и безопасность. Это правило, однако, выполняется далеко не всегда (см. далее).

Могут ли различия в содержании дополнительных веществ повлиять на эффективность и безопасность ВЛП?

Хотя, как упоминалось выше, регуляторные органы требуют, что при различии в содержании примесей, наполнителей и других неактивных компонентов ЛП между ОЛП и ВЛП были представлены доказательства, что эти компоненты не обладают собственным фармакологическим эффектом, это правило не всегда выполнимо и не всегда жестко контролируется. Известны случаи, когда вспомогательные вещества, входящие в состав ЛП, могут обладать собственным фармакологическим действием, причем не всегда благоприятным. Так, например, целый ряд ВЛП из группы антагонистов рецепторов ангиотензина содержали в составе таблеток N-нитрозодиметиламин, вещество, обладающее потенциальным канцерогенным действием. В связи с этим целый ряд ВЛП из группы антагонистов рецепторов ангиотензина был отозван с фармацевтического рынка (как за рубежом, так и в нашей стране) [13]. Следует отметить, что это вещество в состав ВЛП стали включать в 2011 г., а запретили использование этих ВЛП только в 2019 г. Таким образом, в течение 8 лет пациенты разных стран получали ВЛП с потенциальным канцерогенным эффектом.

Изучение лекарственной формы рифампицина в виде порошка выявило, что формы кристаллов в нем различны у разных производителей, вследствие чего растворимость разных препаратов рифампицина сильно отличалась. Последнее обстоятельство могло вызвать различия в биоэквивалентности и соответственно в клинической эффективности [14]. Часто содержащиеся в таблетках различных препаратов глютен или лактоза могут влиять на скорость прохождения препарата в кишечнике и его всасываемость, соответственно различия в содержании этих компонентов могут определять различия в клинической эффективности [15].

В нашей стране изучался вопрос о роли так называемых микропримесей в ВЛП. Этот анализ требует сложного оборудования и не является обязательным при оценке качества ЛП. Исследования по выявлению содержания микропримесей в ОЛП и ВЛП проводились в МГУ профессором И. А. Ревельским и его сыном А. И. Ревельским. Был опубликован ряд работ по оценке содержания микропримесей в некоторых ВЛП эналаприла и других кардиологических препаратов, при этом оказалось, что этих примесей в ВЛП гораздо больше, чем в ОЛП [16, 17]. Однако не было проведено никакого сопоставления ни с экспериментальными, ни с клиническими данными, поэтому роль микропримесей в эффективности и безопасности ЛП остается неясной.

Система регистрации ВЛП в Российской Федерации

Хотя фактически системы регистрации ВЛП в РФ, странах ЕАЭС, Евросоюзе и США являются почти одинаковыми, с точки зрения закона в нашей стране имеются определенные особенности. Федеральный закон РФ "Об обращении лекарственных средств" ФЗ (№61-ФЗ), принятый в 2010 г. и впоследствии регулярно дополнявшийся (последняя версия одобрена Советом Федерации 24 января 2024 г.) гласит, что "в отношении воспроизведенных лекарственных препаратов (то есть так называемых "дженериков") проводятся исследования биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности в установленном порядке"⁴. При этом закон и целый ряд подзаконных актов четко регламентируют проведение исследований биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности), которые проводятся, как правило, на здоровых добровольцах. В отношении же правил проведения исследований терапевтической эквивалентности никаких нормативных и пояснительных документов на сегодняшний день не существует.

В отличие от российского законодательства, решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016⁵ содержит требование лишь о подтверждении биоэквивалентности оригинальному препарату, при этом о терапевтической эквивалентности не упоминается вообще. Таким образом, несмотря на некоторые различия в нормативных документах РФ, стран ЕАЭС, США в отношении правил регистрации ВЛП, концепция биоэквивалентности является краеугольным камнем в этом процессе.

Нужны ли данные о биоэквивалентности практическому врачу?

Данные о биоэквивалентности конкретного ВЛП обычно не публикуются и не доступны критической оценке. Тем не менее, знакомство с такими данными в определенной степени могло бы помочь составить впечатление о степени биоэквивалентности ВЛП и ОЛП. Поскольку биоэквивалентность оценивается количественно, понятно, что чем больше доверительный интервал смещен к крайним границам фармакокинетической эквивалентности, тем выше вероятность неполного соответствия ВЛП и ОЛП. Если 90% ДИ смещен к нижним границам, то увеличивается риск меньшей эффективности ВЛП по сравнению с ОЛП, и наоборот, если 90% ДИ смещен к верхней границе, то увеличивается риск развития побочных эффектов.

Указанная выше закономерность может стать очевидной, когда биоэквивалентность нового ВЛП оценивается не по отношению к ОЛП, а по отношению к так называемому референтному препарату, под которым понимают первый ВЛП, появившийся на рынке. Российское законо-

⁴ <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=467037>

⁵ www.alt.ru/tamdoc/16sr0078/

дательство допускает проведение таких сравнений, если оригинальный препарат отсутствует на рынке⁶. Описано явление, которое получило название "biocreep", когда один ВЛП биоэквивалентен другому ВЛП, но не биоэквивалентен ОЛП [18]. Если биоэквивалентность нового ВЛП доказана на основании сравнений с референтным препаратом, а не с ОЛП, создается реальная возможность неэквивалентности нового ВЛП и ОЛП.

В последнее время стали появляться публикации данных биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности) в научных журналах. Это касается в первую очередь тех ЛП, которые имеют реальные доказательства влияния на вероятность осложнений заболеваний и которые стали широко использоваться в реальной клинической практике. Одним из примеров являются прямые оральные антикоагулянты, которые (в виде ОЛП) доказали возможность предотвращения мозгового инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. Эти препараты вошли в клинические рекомендации, частота их назначений стала очень высокой. Логично предположить, что к ВЛП этого класса ЛП врачебное сообщество будет предъявлять повышенные требования.

Недавно были опубликованы данные изучения фармакокинетической эквивалентности двух ВЛП ривароксана, выпускаемых в Мексике [19]. Результаты этого исследования продемонстрировали практически полную сопоставимость ОЛП (Ксарелто) и двух ВЛП по фармакокинетическим параметрам. Опубликованы также результаты оценки биоэквивалентности ВЛП дабигатрана, выпускающегося в Китае, по сравнению с ОЛП [20].

Является ли доказательства биоэквивалентности дженерика 100%-ной гарантией терапевтической эквивалентности?

Как упоминалось выше, биоэквивалентность — понятие достаточно условное, её количественные характеристики менялись. Её критерии могут различаться в разных странах. С точки зрения строгой доказательной медицины принятые в настоящее время критерии биоэквивалентности относятся к уровню доказательств "С". Кроме того, в процессе конкурентной борьбы между фармацевтическими компаниями нередко производителями ОЛП высказывались далеко не всегда аргументированные суждения о качестве уже прошедших регистрацию ВЛП, т.е. ЛП с формально доказанной биоэквивалентностью. Неудивительно, что в некоторых областях медицины проводились попытки верифицировать клиническое действие ВЛП, признанных биоэквивалентными ОЛП.

С точки зрения иерархии доказательств, принятых в современной доказательной медицине, такие исследования можно разделить на несколько видов.

Систематизированные обзоры и метаанализы

Было проведено по крайней мере 2 крупных систематизированных обзора с последующими метаанализами по сравнению клинической эффективности ОЛП и ВЛП, использующихся в кардиологии. В журнале JAMA в 2009 г. был представлен метаанализ опубликованных клинических исследований по сравнению оригинальных препаратов и препаратов-дженериков, использующихся при лечении сердечно-сосудистых заболеваний [21]. В исследовании были проанализированы 47 публикаций, посвященных 9 классам ЛП, применяемых в кардиологии. В 38 (81%) исследованиях был использован рандомизированный контролируемый метод. В целом результаты этого метаанализа не выявили принципиальных различий в эффективности ОЛП и ВЛП, однако отдельные исследования, включенные в этот метаанализ, не продемонстрировали полной терапевтической эквивалентности ОЛП и ВЛП. Следует отметить, что поскольку в этот метаанализ включались ЛП разного механизма действия и имеющие разные показания к назначению, унифицировать показатели их эффективности было достаточно сложной задачей.

В 2016 г. были опубликованы результаты другого метаанализа, включившего 74 исследования по прямому сравнению клинической эффективности ОЛП и ВЛП, используемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [22]. Следует отметить, что в этот метаанализ включались только РКИ. Однако методические особенности их проведения различались весьма значительно. Некоторые исследования проводились на здоровых добровольцах. Продолжительность наблюдений отличалась весьма значительно: лишь в немногих РКИ она составляла более 3 месяцев. В небольшом количестве РКИ оценивалось влияние на жесткие конечные точки. Все это крайне затрудняет стандартизацию оценки каждого исследования и делает проблематичным сравнение их между собой. Тем не менее, в целом не было выявлено статистически значимых различий в эффективности и безопасности ОЛП и ВЛП среди всех групп изученных кардиологических препаратов, а также при обобщенном анализе всех исследований, что позволило авторам этого метаанализа сделать достаточно категоричный вывод о полной взаимозаменяемости ОЛП и ВЛП к клинической практике [22].

Рандомизированные контролируемые исследования

Крупных РКИ по сравнению эффективности и безопасности ОЛП и ВЛП с длительными сроками наблюдения и оценкой исходов болезни не проводилось. В принципе, это вряд ли возможно, в первую очередь по этическим соображениям. Кроме того, как отмечалось выше, современные методы контроля качества выпускаемых ВЛП позволяют это сделать без проведения РКИ.

В первом десятилетии XXI века в нашей стране был проведен целый ряд небольших РКИ по сравнению те-

⁶ normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=467037

терапевтической эффективности ОЛП и ВЛП, был разработан их универсальный протокол, с помощью которого была проведена оценка терапевтической эквивалентности целого ряда уже зарегистрированных ВЛП, использующихся в кардиологии [23]. Анализ результатов этих исследований показывает, что для некоторых ВЛП были выявлены статистически значимые различия в эффективности, которые, как правило, носили количественный характер. Так, например, эффективность изученного ВЛП эналаприла (Энама) была в 1,5 раза меньше, чем эффективность ОЛП, при этом ВЛП обладал такой же безопасностью, как и ОЛП [24]. Вместе с тем, для некоторых ВЛП было выявлено полное соответствие и по эффективности, и по безопасности в сравнении с ОЛП [25]. Редким примером недавно проведенного клинического РКИ по сравнению ОЛП и ВЛП является исследование по сравнению эффективности и безопасности ОЛП клопидогрела и 3 его ВЛП после проведения каротидной эндалтерэктомии. В каждую группу входили 20 пациентов. Анализ показал, что ОЛП клопидогрела (Плавикс) и один из ВЛП клопидогрела (Пиакс) статистически значимо реже вызывали кровотечения, чем два других ВЛП клопидогрела (Плавигрель и Плавинир) [26]. Небольшое количество включенных в исследование больных и отсутствие двойного слепого метода являются явными ограничениями этого исследования.

У 70 больных с депрессией, стабилизированной на фоне терапии бупропионом XL, было проведено рандомизированное, двойное слепое, перекрестное исследование по сравнению ОЛП бупропиона и 3 его ВЛП [27]. Одновременно оценивали фармакокинетику препарата и клиническое состояние больных, что выделяет это РКИ по его высокому методическому уровню. Первичной конечной точкой было достижение стабильного уровня фармакокинетической эквивалентности. Вторичными конечными точками были клинические показатели, отражающие степень антидепрессивного эффекта и переносимость препарата. Больные не были осведомлены о том, какой препарат бупропиона они получают. Не было отмечено различий между ОЛП и ВЛП и между ВЛП в значениях максимальной концентрации препарата в крови (C_{max}) и площади под кривой "концентрация-время" в течение 24 ч (AUC_{0-24}) для рацемического бупропиона и его метаболитов. Аналогично, не было выявлено различий в выраженности симптомов депрессии. Авторы делают вывод, что ОЛП бупропиона и его ВЛП были фармакокинетически эквивалентны и не различались по выраженности терапевтического эффекта [27].

В России было проведено многоцентровое РКИ (Кардиоканон) по сравнению эффективности и безопасности терапии, основанной на ОЛП, в сравнении с терапией, основанной на ВЛП, у 120 больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца. Для всех использовавшихся в исследовании ВЛП имелись данные биоэквивалентности. Не было выявлено статистически значимых различий между

двумя группами больных во влиянии назначенной терапии на основные клинические (количество приступов стенокардии, потребность в приеме нитроглицерина), гемодинамические (уровень АД, ЧСС) и биохимические показатели (уровень липидов, билирубина, трансаминаз). Частота побочных явлений также не различалась в двух группах больных [28].

Неконтролируемые исследования

К этому виду исследований относятся все виды наблюдательных исследований, в которых отсутствует какое-либо вмешательство и просто регистрируется обычная клиническая практика. Прежде чем остановиться на результатах, полученных в таких исследованиях в отношении клинической эквивалентности ОЛП и ВЛП, необходимо отметить следующее: с позиции доказательной медицины такие исследования относятся к невысокому классу доказательств, многократно уступая РКИ.

С появлением крупных баз данных, включающих десятки, а иногда и сотня тысяч человек, появилась возможность выделять внутри этих баз пациентов, получавших и не получавших конкретный ЛП (в частности, ОЛП и ВЛП) и выравнивать эти группы по клиническим и другим характеристикам, имитируя тем самым процесс рандомизации. В частности, с этой целью используется методика propensity score. Однако такая рандомизация не является истинной (поэтому ее называют псевдорандомизацией), исследование при этом является ретроспективным (в отличие от РКИ). Кроме того, при анализе баз данных отсутствует контакт исследователя с лечащим врачом и больным, поэтому в принципе невозможно определить два важнейших показателя, отражающих особенности фармакотерапии: мотив, по которому врач выписал препарат (или изменил лечение) и факт приема больным выписанных врачом препаратов. Все эти факты делают результаты, полученные при анализе баз данных, подверженными действию так называемых смещающих факторов (bias), следствием чего полученные выводы могут оказаться ложными [29].

Приведем основные результаты исследований такого типа, посвященных обсуждаемой проблеме клинической эквивалентности ОЛП и ВЛП. На основе крупной базы страховой компании на Тайване, включившей 49325 пациентов, госпитализированных по поводу острого инфаркта миокарда с 1 января 2008 г. по 31 декабря 2013 г. с помощью псевдорандомизации были сформированы 2 равные группы больных по 2382 человека, одной группе был назначен ОЛП клопидогрела, другой – ВЛП клопидогрела, средний срок наблюдения составил 2,5 лет [30]. Между двумя группами не было выявлено различий в частоте развития первичной комбинированной конечной точки эффективности (инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий, ишемический инсульт, смерть от любых причин) и частоте развития первичной конечной точки безопасности (выраженные кровотечения, требующие госпитализации).

На основании базы данных CHERRY (Chinese Electronic Health Records Research in Yinzhou), в которую включались больные с артериальной гипертензией с 2011 по 2018 гг., с помощью метода псевдорандомизации были сформированы равные группы больных (по 10535 человек), начавших получать антигипертензивную терапию, основанную на ОЛП, и начавших получать антигипертензивную терапию, основанную на ВЛП. Первичной конечной точкой была госпитализация больного по поводу артериальной гипертензии. Не было выявлено статистически значимых различий между этими группами больных по частоте регистрации первичной конечной точки. Анализ в подгруппах показал, что частота госпитализаций при назначении антагонистов кальция в виде ОЛП была даже выше, чем при назначении антагонистов кальция в виде ВЛП [31]. Аналогичные результаты были получены при проведении псевдорандомизированного исследования по сравнению эффективности терапии артериальной гипертензии, основанной на ОЛП и ВЛП, использовавшего две крупные базы данных в США [32]. Анализ крупной базы данных в Австрии, включившей 9413620 застрахованных пациентов, привел к выводу, что применение ВЛП сопряжено с такими же показателями смертности и такой же вероятностью нефатальных сердечно-сосудистых событий, что и применение ОЛП [33].

Таким образом, общий результат такого рода исследований является примерно одинаковым и не подтверждает точку зрения о большей эффективности ОЛП в сравнении с ВЛП.

Сравнение безопасности ОЛП и ВЛП с помощью баз данных

Нередко базы данных используют для сравнения безопасности ОЛП и ВЛП. Такой анализ представляется значительно более оправданным, так как оценка безопасности ЛП далеко не всегда опирается на строгие статистические закономерности. Например, анализ базы данных побочных эффектов FDA с 2004 г. (FDA Adverse Event Reporting System — FAERS) показал, что побочные явления со стороны сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, нервной и психической систем регистрировались существенно чаще при применении ВЛП небиволола, чем при применении ОЛП [34]. Авторы объяснили полученные результаты различиями в содержании вспомогательных веществ в таблетках ОЛП и ВЛП. Необходимо отметить, однако, что и в этом случае попытка прямого сравнения ОЛП и ВЛП может быть подвержена влиянию значительного количества смещающих факторов и делать выводы по результатам такого анализа надо очень осторожно. С помощью этой же базы данных было проведено сравнение частоты сообщений о побочных эффектах ряда кардиологических препаратов, назначаемых в виде ОЛП, ВЛП и авторизованных дженериков. Оказалось, что побочные действия чаще репортировались при применении ВЛП в сравнении с ОЛП, однако различий в частоте репор-

тирования побочных действия ОЛП и авторизованных дженериков отмечено не было [35]. Это обстоятельство может объясняться как более высоким качеством авторизованных дженериков, так и чисто психологическим фактором, так как авторизованные дженерики по внешнему виду не отличаются от ОЛП. Распространенные в США негативные ожидания больных от применения ВЛП получили название "ноцебо-эффекта" (nocebo-effect) [32] и отчасти могут объяснять описанные выше результаты. Этот факт был доказан в исследовании, когда плацебо ВЛП чаще давало побочные эффекты (головную боль), чем плацебо ОЛП [36].

Описание клинических случаев

Нередко утверждения о неэквивалентности ВЛП и ОЛП опираются на описание отдельных случаев. Так, Н. М. Lever описывает произошедшие подряд несколько случаев отторжения пересаженного сердца, совпавшие с переходом с ОЛП такролимус — Програф (препятствующего отторжению органов после трансплантации) на ВЛП, выпускавшийся компанией Dr Reddy's [37]. Похожие данные были получены из других клиник. В FDA были направлены соответствующие сообщения, однако лишь через 8 лет эта организация сообщила, что изучает проблему неэквивалентности данного ВЛП и ОЛП.

Известны случаи, когда врач-клиницист, профессор медицины, сообщал в FDA о недостаточной эффективности ВЛП (метопролола сукцината) в сравнении с соответствующим ОЛП. Последующая проверка производства выявила определенные нарушения, приведшие к ухудшению растворимости препарата, в связи с чем препарат был отозван с рынка [37]. В то же время зафиксированы факты, когда фармацевты сообщали в FDA об измененной форме и цвете таблеток ВЛП, следствием чего была проверка качества препарата.

Исследования по оценке перехода с приема ОЛП на ВЛП

За рубежом, особенно в США и странах Европы, нередко предметом изучения становится оценка перехода пациентов с ОЛП на дженерики (так называемый "switching"). Обычно это делается в рамках наблюдательных исследований и регистров. На основе одной из таких баз данных в США (2003-2012 гг.) с помощью методики propensity score были выделены 2 группы больных: которые перешли с приема ОЛП статинов на прием ВЛП и которые продолжали лечиться ОЛП статинов. Отмечено, что переход с ОЛП статинов на ВЛП никак не повлиял на приверженность больных назначенному лечению [38]. В одномоментном исследовании, которое проводилось в Дании, с помощью специального опросника оценивали отношение больных к переходу с лечения ОЛП на лечение ВЛП при назначении противоэпилептических препаратов, антидепрессантов и ряда других психиатрических препаратов. В исследовании не было выявлено повышенной озабоченности пациен-

тов при переходе с лечения ОЛП на ВЛП по сравнению с пациентами, которые не меняли лечение [39].

В ретроспективном когортном исследовании оценивали эффективность и переносимость ВЛ левитирацетама, который назначали вместо ОЛП у 75 больных с эпилепсией [40]. Через 6 месяцев после замены средняя частота судорожного синдрома в целом по группе оставалась неизменной. Однако у 50 больных (66,7%), у которых на фоне приема ОЛП судорожный синдром считался контролируемым, после замены на ВЛП наблюдалось статистически значимое учащение частоты судорожных припадков. Необходимость возврата к лечению ОЛП вследствие учащения судорожных припадков и или побочных действий отмечена у 5,3 и 1,3% больных, соответственно. Авторы сделали вывод, что ВЛП левитирацетама может быть терапевтически неэквивалентным ОЛП, особенно у больных, у которых на фоне приема ОЛП наблюдается адекватный контроль судорожного синдрома. Безусловным ограничением этого исследования является его ретроспективный характер, вследствие чего далеко не всегда было возможно объективно оценить степень контроля судорожного синдрома и мотивы "обратного" перехода с приема ВЛП на ОЛП.

В исследовании, которое проводилось при использовании крупной базы данных страховой компании в США с 2000 по 2013 гг., изучали, как часто переход с лечения ОЛП на ВЛП (switching) требует обратного перехода на лечение ОЛП (switchback) [41]. Исследование проводилось у больных с самыми разными заболеваниями, также изучались препараты различных групп. Оказалось, что частота обратного перехода с ВЛП на ОЛП сильно различалась при разных заболеваниях и при применении разных групп препаратов, в целом она колебалась от 3,8 до 17,8%. Отмечено, что обратный переход (switchback) значительно реже встречался при применении так называемых авторизированных дженериков, которые не отличаются от ОЛП по форме и цвету таблеток. Авторы объясняют полученный результат сложившимся в США негативным отношением больных к ВЛП. Очевидно, что результаты этого исследования применимы только к США и тем странам, где проблема эквивалентности ОЛП и ВЛП часто является предметом публичного обсуждения. Кроме того, только в США ВЛП не имеют собственного коммерческого названия (исключением являются только авторизированные дженерики). Этот факт, по-видимому, существенно повлиял на результаты исследования.

Попытки сравнения ОЛП и ВЛП с помощью статистических моделей

Предпринимались попытки моделирования терапевтического эффекта с помощью модели Маркова в зависимости от значений биоэквивалентности. Так, на примере дабигатрана было продемонстрировано, что при биоэквивалентности ВЛП, равной 80%, его применение дало бы клинический эффект и было бы экономически оправданным. При биоэквивалентности же

ВЛП, равной 125%, его применение было бы сопряжено с повышенным риском кровотечений и, соответственно, не было бы экономически оправданным [42].

Неаргументированные суждения о качестве ВЛП

Приходится сталкиваться со случаями, когда выводы о терапевтической неэквивалентности ВЛП и ОЛП делаются на основании пространных рассуждений и не подкрепляются реальными фактами. Автор одной из таких статей без достаточных на то оснований однозначно рекомендует предпочесть оригинальный амлодипин (Норваск) любым его дженерикам [43].

Текущий контроль качества ВЛП

Нередки случаи, когда при производстве уже зарегистрированных ВЛП сознательно или несознательно нарушаются те или иные правила их производства, что приводит к потере их биоэквивалентности. Иногда такие случаи выявляются в процессе плановых проверок качества выпускаемого препарата, а иногда, к сожалению, уже после того, как ВЛП попадает в аптечную сеть.

Известен случай, когда FDA полностью запретила распространение более 30 ВЛП, выпускавшихся компанией Ranbaxy Laboratories, из-за их невысокого качества, что было выявлено в процессе контроля производства. В 2008 г. по инициативе FDA было отозвано 800 миллионов таблеток ВЛП дигоксина, дозировка препарата в которых в два раза превышала номинальную. К сожалению, это произошло после того, как препарат начал широко использоваться в клинике. За время реализации этого ВЛП было зарегистрировано 2912 серьезных нежелательных явлений и 1094 смертей, 80% из которых посчитали связанными с приемом препарата [44]. Недавно сообщалось о том, что Европейское медицинское агентство запретило распространение нескольких сот ВЛП из-за выявленных нарушений их качества [45]. Справедливости ради, необходимо отметить, что проблемы качества иногда возникают и при производстве ОЛП.

Обязаны ли фармацевтические компании — производители ВЛП контролировать безопасность выпускаемых ими лекарственных препаратов?

Во всех странах мира главную ответственность за качество выпускаемых ВЛП (как и ОЛП) несут государственные регулирующие органы. В США это FDA, в России — Росздравнадзор. Эти органы получают информацию о побочных действиях лекарств из разных источников. Согласно №61-ФЗ в РФ⁷, «Субъекты обращения лекарственных средств в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом ис-

⁷ normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=467037

полнительной власти, обязаны сообщать в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо животного при применении лекарственных препаратов и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах» (статья 64)". Таким образом, согласно этому документу, все участники обращения лекарственных средств несут одинаковую ответственность за сообщение о побочных действиях лекарств.

Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзора) от 15 февраля 2017 г. N 1071 "Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора"⁸ конкретизирует ответственность фармацевтических компаний (держателей регистрационных удостоверений) за своевременное сообщение о побочных действиях лекарств, требуя от них периодически предоставлять отчеты по безопасности ЛП. Кроме того, в этом же документе говорится о том, что "разработчик лекарственного средства, производитель лекарственных средств или иное юридическое лицо, обладающее правом владения регистрационным удостоверением, несут ответственность за качество, эффективность и безопасность лекарственного препарата". Никаких различий в ответственности между производителями ОЛП и ВЛП, как видим, в этих документах не говорится.

Следует отметить, что сравнительная оценка результатов мониторинга безопасности лекарственных средств показала, что в Российской Федерации уровень репортирования о нежелательных реакциях пока еще ниже уровня, рекомендованного ВОЗ, и такого в странах с наиболее эффективной системой фармаконадзора (США, Швейцария) [46]. В принципе, в США ситуация с репортированием побочных действий ЛП примерно такая же, как в России. Однако в этой стране считается, что компания-производитель ОЛП в первую очередь несет ответственность за оповещение о его нежелательных эффектах. Это связано с тем, что по требованиям FDA инструкция по применению ВЛП должна полностью соответствовать инструкции по применению ОЛП (в России такого требования нет). Компании, производящие ВЛП, также должны сообщать о вновь выявленных побочных эффектах, однако они это требование нередко игнорируют. В связи с этим в США постоянно звучат призывы как со стороны ученых, так и со стороны общественных организаций усилить контроль за безопасностью ЛП компаниями-производителями ВЛП [13].

⁸ base.garant.ru/71634896/

Ситуация может быть особенно острой, когда в процессе длительного применения ЛП у него выявляются новые, ранее не описанные, побочные эффекты, за которыми компания-производитель ОЛП обычно тщательно следит. Бывает, однако, что при появлении ВЛП производство ОЛП прекращается. В таких случаях вся ответственность за сообщение о новых побочных действиях ЛП ложится на компании-производители ВЛП, которые не всегда способны это сделать. Подобная ситуация была описана для препарата метоклопрамид в США, когда компания PLIVA не сообщила вовремя о новых побочных действиях этого препарата, зарегистрированных при применении ВЛП [47], что стало впоследствии предметом судебного разбирательства.

Сомнения остаются?

Профессор из США С.М. White приходит к выводу, что ВЛП отнюдь не так безопасны, как утверждает FDA [48]. Правда под ВЛП он имеет в виду только те, что произведены за пределами США (таких ВЛП подавляющее большинство), в первую очередь в Индии и Китае и некоторых европейских странах. Объясняет он это тем, что FDA значительно хуже контролирует качество производства ВЛП за пределами США. Аргументирует свое мнение этот ученый результатами ряда выборочных проверок различных ВЛП, выявивших их невысокое качество и приведших к отзыву многих ВЛП [48]. Нередко на Западе данные о качестве ВЛП, процессе их регистрации и контроле качества становятся предметом публичного обсуждения. Так, американская журналистка Katherine Eban написала книгу "Bottle of Lies: The Inside Story of the Generic Drug Boom" ("Бутылка лжи: внутренняя история бума с дженерическими препаратами") [49], где приводятся ряд фактов о фальсификации данных при регистрации и производстве дженериков на примере индийской компании Ranbaxy и ее взаимоотношениях с некоторыми чиновниками FDA.

Заключение

Анализ достаточно многочисленных данных об эффективности и безопасности ВЛП позволяет сформулировать несколько положений. Так, хотя доказательство биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности) является доказательством класса С (соглашение экспертов), нет серьезных оснований утверждать, что ВЛП с доказанной биоэквивалентностью могут принципиально отличаться по эффективности и безопасности от ОЛП. Поскольку биоэквивалентность выражается количественными показателями, знакомство с ее данными может помочь составить впечатление о степени терапевтического соответствия ВЛП и ОЛП.

Важно отметить, что достаточно многочислен- ные случаи клинического несоответствия ВЛП и ОЛП в большинстве случаев объясняются теми или иными нарушениями процесса производства ВЛП, которые должны выявляться при текущем контроле их каче- ства. Это происходит, однако, далеко не всегда, и су- ществует определенная вероятность присутствия на рынке некачественных ВЛП. Таким образом, и врач, и пациент должны знать, какой препарат из назна- ченных по международному патентованному назва- нию, является ОЛП, а какой ВЛП.

References / Литература

1. Meredith PA. Potential concerns about generic substitution: bioequivalence versus therapeutic equivalence of different amlodipine salt forms. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(9):2179-89. DOI:10.1185/03007990903116867.
2. Meyer GF. History and regulatory issues of generic drugs. *Transplant Proc.* 1999;31(3A Suppl):105-125. DOI:10.1016/s0041-1345(99)00105-0.
3. Bingle U; Placebo Competence Team. Avoiding nocebo effects to optimize treatment outcome. *JAMA.* 2014;312(7):693-4. DOI:10.1001/jama.2014.8342.
4. Lindenbaum J, Mellow MH, Blackstone MO, Butler VP Jr. Variation in biologic availability of digoxin from four preparations. *N Engl J Med.* 1971;285(24):1344-7. DOI:10.1056/NEJM197112092852403.
5. Skelly JP, Knapp G. Biologic availability of digoxin tablets. *JAMA.* 1973;224(2):243.
6. Drug bioequivalence. Recommendations from the Drug Bioequivalence Study Panel to the Office of Technology Assessment, Congress of the United States. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1974;2(5):433-66.
7. Hogan GF. Repercussions of the Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984. *Am J Hosp Pharm.* 1985;42(4):849-51.
8. Robertson A. The Future of Patent Protection for Post-FDA-Approved Generics: A Look at the Federal Circuit's Incongruous Interpretations of the "Safe Harbor" Provision in 35 U.S.C. § 271(e)(1). *Seton Hall Circuit Review.* 2014;10(2):7.
9. Midha KK, McKay G. Bioequivalence; its history, practice, and future. *AAPS J.* 2009;11(4):664-70. DOI:10.1208/s12248-009-9142-z.
10. Schall R, Endrenyi L. Bioequivalence: tried and tested. *Cardiovasc J Afr.* 2010;21(2):69-71.
11. Anderson S, Hauck WW. Consideration of individual bioequivalence. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1990;18(3):259-73. DOI:10.1007/BF01062202.
12. Rheinstein PH. Therapeutic inequivalence. *Drug Saf.* 1990;5 Suppl 1:114-9. DOI:10.2165/00002018-199000051-00018.
13. Lever HM. A Physician's Perspective on Generic Drug Quality. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26(5):592-3. DOI:10.18553/jmcp.2020.26.5.592.
14. Henwood SQ, de Villiers MM, Liebenberg W, Lötter AP. Solubility and dis- solution properties of generic rifampicin raw materials. *Drug Dev Ind Pharm.* 2000;26(4):403-8. DOI:10.1081/ddc-100101246.
15. Pruszyldo MG, Quinzler R, Kaltschmidt J, Haefeli WE. Medical problems and risks of switching drugs according to legal requirements of drug discount contracts in Germany. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008;133(27):1423-8 (In German) [Pruszyldo MG, Quinzler R, Kaltschmidt J, Haefeli WE. Medizinische Probleme und Risiken bei der rabattvertragsgerechten Umstellung von Medikamenten in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008;133(27):1423-8]. DOI:10.1055/s-2008-1081094.
16. Revel'skiy IA. Way of comparative physiological assessment of pharmaceutical substances and preparations on their basis. *Vestnik Roszdravnadzora.* 2009;(4):48-51 (In Russ.) [Ревельский И.А. Способ сравнительной физиологической оценки фармацевтических субстанций и препаратов на их основе. *Вестник Росздравнадзора* 2009;(4):48-51].
17. Revel'skiy AI, Glazkov IN, Yashin YS, et al. A new approach to the comparison of original pharmaceuticals and generics, based on comparison of multi-dimensional impurity profiles using supercritical fluid extraction, liquid extraction and GC-MS. *Sverhkriticheskie Fluidy: Teoriya i Praktika.* 2011;4:51-9 (In Russ.) [Ревельский А.И., Глазков И.Н., Яшин Ю.С. и др. Новый подход к сопоставлению оригинальных фармпрепаратов и дженериков, основанный на сравнении многомерных профилей примесей с использованием СФЭ, ЖЭ и хромато-масс-спектрометрии. *Сверхкритические флюиды: теория и практика.* 2011;6(4):51-9].
18. Gozzo L, Caraci F, Drago F. Bioequivalence, Drugs with Narrow Therapeutic Index and The Phenomenon of Biocrep: A Critical Analysis of the System for Generic Substitution. *Healthcare (Basel).* 2022;10(8):1392. DOI:10.3390/healthcare10081392.
19. Genis-Najera L, Sahuado-Maury ME, Moquete T. A Single-blind, Randomized, Single-dose, Two-sequence, Two-period, Crossover Study to Assess the Bioequivalence between Two Oral Tablet Formulations of Rivaroxaban 20 mg

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование: Работа выполнена при под- держке Национального медицинского исследова- тельского центра терапии и профилактической меди- цины Минздрава России.

Funding: The study was performed with the support of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

- in Healthy Mexican Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2022;11(7):826-31. DOI:10.1002/cpdd.1092.
20. Li X, Liu L, Xu B, et al. Bioequivalence and pharmacodynamics of a generic dabigatran etexilate capsule in healthy Chinese subjects under fasting and fed conditions. *Pharmacol Res Perspect.* 2020;8(2):e00593. DOI:10.1002/prp2.593.
21. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(21):2514-26. DOI:10.1001/jama.2008.758.
22. Manzoli L, Flacco ME, Boccia S, et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(4):351-68. DOI:10.1007/s10654-015-0104-8.
23. Kutishenko NP, Martsevich SYu, Vashurina IV. What is therapeutic equivalence of generic drug and how to prove it. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2011;7(2):241-5 (In Russ.) [Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Вашурина И.В. Что такое терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата (дженерика) и как её доказать. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2011;7(2):241-5]. DOI:10.20996/1819-6446-2011-7-2-241-245.
24. Kutishenko NP, Martsevich SYu, Shalnova SA, et al. A study of clinic equivalence of two drug forms of enalapril in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2003;(5):68-71 (In Russ.) [Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Шальнова С.А. и др. Изучение клинической эквивалентности двух препаратов эналаприла у больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2003;(5):68-71].
25. Kutishenko NP, Yakusevich VV, Deev AD, Martsevich SY. Assessment of therapeutic equivalency of original and generic indapamide in hypertensive patients by randomized cross-over study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2007;3(2):26-30 (In Russ.) [Кутишенко Н.П., Якусевич В.В., Деев А.Д. и др. Оценка терапевтической эквивалентности оригинального индапамида и индапамида — дженерика у больных артериальной гипертензией с помощью рандомизированного, перекрестного исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2007;3(2):26-30].
26. Kakamad FH, Baqi DH, Hassan MN, et al. The clinical safety of generic and brand clopidogrel in patients undergoing carotid endarterectomy: a randomized controlled trial. *Ann Med Surg (Lond).* 2023;85(6):2708-13. DOI:10.1097/MS9.0000000000000827.
27. Kharasch ED, Neiner A, Kraus K, et al. Bioequivalence and Therapeutic Equivalence of Generic and Brand Bupropion in Adults With Major Depression: A Randomized Clinical Trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1164-74. DOI:10.1002/cpt.1309.
28. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Ginzburg ML, et al. The KARDIOKANON study: a way to settle the subject of clinical equivalence of generic and original drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2012;8(2):179-184 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. и др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2012;8(2):179-84]. DOI:10.20996/1819-6446-2012-8-2-54-55.
29. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Evidence-based pharmaco- therapy in cardiology. National guideline. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2024;20(1):105-70 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В. и др. Доказательная фармакотерапия в кардиологии. Нацио- нальное руководство. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2024;20(1):105-70]. DOI:10.20996/1819-6446-2024-2992.
30. Chan CC, Tung YC, Lee KT, et al. Clinical outcomes of generic versus brand- name clopidogrel for secondary prevention in patients with acute myocardial infarction: A nationwide cohort study. *Clin Transl Sci.* 2023;16(9):1594-605. DOI:10.1111/cts.13590.
31. Huang T, Bai L, Wushouer H, et al. Clinical Outcome and Medical Cost of Origina- tor and Generic Antihypertensive Drugs: A Population-Based Study in Yinzhou, China. *Front Pharmacol.* 2022;13:757398. DOI:10.3389/fphar.2022.757398.

32. Desai RJ, Sarpatwari A, Dejene S, et al. Comparative effectiveness of generic and brand-name medication use: A database study of US health insurance claims. *PLoS Med.* 2019;16(3):e1002763. DOI:10.1371/journal.pmed.1002763.
33. Tian Y, Reichardt B, Dunkler D, et al. Comparative effectiveness of branded vs. generic versions of antihypertensive, lipid-lowering and hypoglycemic substances: a population-wide cohort study. *Sci Rep.* 2020;10(1):5964. DOI:10.1038/s41598-020-62318-y.
34. Wang H, Zhong G, Ji H, et al. Contrastive analysis on the safety of brand and generic nebivolol: a real-world pharmacovigilance study based on the FDA adverse event reporting system. *Front Pharmacol.* 2024;15:1280201. DOI:10.3389/fphar.2024.1280201.
35. Alatawi Y, Rahman MM, Cheng N, et al. Brand vs generic adverse event reporting patterns: An authorized generic-controlled evaluation of cardiovascular medications. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43(3):327-35. DOI:10.1111/jcpt.12646.
36. Faasse K, Cundy T, Gamble G, et al. The effect of an apparent change to a branded or generic medication on drug effectiveness and side effects. *Psychosom Med.* 2013;75(1):90-6. DOI:10.1097/PSY.0b013e3182738826.
37. Lever HM. A Physician's Perspective on Generic Drug Quality. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26(5):592-3. DOI:10.18553/jmcp.2020.26.5.592.
38. Romanelli RJ, Jukes T, Segal JB. Compliance after switching from branded to generic statins. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(10):1093-100. DOI:10.1002/pds.3630.
39. Rathe J, Søndergaard J, Jarbøl DE, et al. Patients' concern about their medicine after a generic switch: a combined cross-sectional questionnaire and register study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(9):965-73. DOI:10.1002/pds.3671.
40. Tharavichitkun J, Yadee T, Angkaow P, Suansanae T. Evaluating Therapeutic Equivalence of Generic and Original Levetiracetam in Patients with Epilepsy: A Retrospective Study. *Neurol Int.* 2022;14(1):271-83. DOI:10.3390/neurolint14010022.
41. Desai RJ, Sarpatwari A, Dejene S, et al. Differences in rates of switchbacks after switching from branded to authorized generic and branded to generic drug products: cohort study. *BMJ.* 2018;361:k1180. DOI:10.1136/bmj.k1180.
42. Wang CY, Pham PN, Kim S, et al. Predicting Cost-Effectiveness of Generic vs. Brand Dabigatran Using Pharmacometric Estimates Among Patients with Atrial Fibrillation in the United States. *Clin Transl Sci.* 2020;13(2):352-61. DOI:10.1111/cts.12719.
43. Dukhanin AS. Actual questions of clinical pharmacology by amlodipine: should we prefer the original or a generic drug? *Cardiosomatics.* 2016;7(3-4):104-9. (In Russ.) [Духанин А.С. Актуальные вопросы клинической фармакологии амлодипина: предпочесть оригинальный или генерический препарат? *КардиоСоматика.* 2016;7(3-4):104-9].
44. Okie S. Multinational medicines-ensuring drug quality in an era of global manufacturing. *N Engl J Med.* 2009;361(8):737-40. DOI:10.1056/NEJMp0903870.
45. Mahase E. Europe suspends hundreds of generic drugs over serious data concerns. *BMJ.* 2023;383:2981. DOI:10.1136/bmj.p2981.
46. Lepakhin VK, Pereverzev AP, Romanov BK. Comparative evaluation of information on adverse reactions to medicines. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2015;(1):30-6 (In Russ.) [Лепехин В.К., Переверзев А.П., Романов Б.К. Сравнительная оценка количества сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015;(1):30-6].
47. Kesselheim AS, Avorn J, Greene JA. Risk, responsibility, and generic drugs. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1679-81. DOI:10.1056/NEJMp1208781.
48. White CM. Generic Drugs Not as Safe as FDA Wants You to Believe. *Ann Pharmacother.* 2020;54(3):283-6. DOI:10.1177/1060028019881692.
49. Eban K. *Bottle of Lies: The Inside Story of the Generic Drug Boom.* New York:HarperCollins Publishers; 2019.

Сведения об Авторах/About the Authors

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]

eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362

Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]

eLibrary SPIN 7893-9865, ORCID 0000-0001-6395-2584

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]

eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430