

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ В РЕВМАТОЛОГИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Данный обзор посвящен новой группе лекарственных средств, получивших название генно-инженерные биологические препараты. Дана их характеристика и подчеркнуты отличия от других групп препаратов, применяемых в ревматологии. Обсуждаются особенности биосимилярных биологических препаратов и их место в терапии ревматических заболеваний. Охарактеризован рынок генно-инженерных биологических препаратов, в том числе рынок биосимиляров, применяемых в ревматологии, главным образом при ревматоидном артрите. Приведены показания к назначению генно-инженерных биологических препаратов и возможности терапии биологическими агентами в Республике Беларусь в соответствии с документацией, утвержденной соответствующими регуляторными органами.

Ключевые слова: биологические агенты, генно-инженерные биологические препараты, биосимиляры, ревматология, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатическая артропатия.

V. E. Yagur, N. Y. Dostanko

BIOLOGICAL AGENTS IN RHEUMATOLOGY

The presented review considers a new group of medicinal products named genetically engineered biologicals. The description and properties of biological agents are given and the difference between biologicals and other groups of medicines used in rheumatology is emphasized. The peculiarities of biosimilar biologicals and their place in the therapy of rheumatic diseases are discussed. Commercially available genetically engineered biologicals including biosimilars used in rheumatology, substantially in rheumatoid arthritis, are described. Therapeutic indications for the genetically engineered biologicals and capabilities of biological therapy in the Republic of Belarus are given in compliance with the documentation approved by the relevant regulatory authorities.

Key words: biologicals, biological agents, genetically engineered biologicals, biosimilars, rheumatology, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthropathy.

Ревматическими заболеваниями (РЗ) во всем мире страдают миллионы людей. В России только ревматоидным артритом (РА) среди взрослых лиц болеют около 800 000 человек, в Республике Беларусь – около 30 000 [2, 3].

По результатам многочисленных исследований выживаемость лиц с тяжелым течением РА и не отвечающих на традиционную базисную терапию, а это 15–20% больных, такая же, как и у больных инсулинзависимым СД или лимфогранулематозом III–IV стадии. Средняя продолжительность жизни больных РА меньше чем в популяции на 3–5 лет, а системной красной волчанкой (СКВ) – на 15–20 лет [2, 4, 21].

Люди трудоспособного возраста составляют большинство больных РЗ. Около 2/3 больных становятся инвалидами в возрасте до 50 лет, а это огромные прямые и не прямые экономические потери для больных, их семей и для общества в целом [4].

Долгосрочный прогноз и выживаемость больных воспалительными РЗ к концу XX века существенно улучшились, однако по-прежнему на высоком уровне оставались длительность временной нетрудоспособности, выход на инвалидность, а также смертность от осложнений лекарственной терапии иммуносупрессорами и глюкокортикостероидами.

В XXI веке ситуация стала существенным образом изменяться к лучшему благодаря революционным открытиям в области механизмов регуляции иммунного (цитокинового) воспаления, а также успехам генной инженерии и гибридной технологии в создании новой группы лекарственных средств, получивших название генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), «биологические агенты» («biological agent», «biologics»), или «агенты, модифицирующие биологический ответ» [5, 18].

Под биологической терапией подразумевают использование лекарственных средств, для которых клеточно-молекулярные механизмы болезни являются специфической терапевтической мишенью. Принципиальным отличием ГИБП от химиопрепаратов является возможность блокирования специфических путей и сигналов воспалительного процесса, а также избирательность повреждающего действия на клетки-мишени, при минимальном негативном влиянии на нормальные ткани и органы хозяина [18].

Благодаря способности препаратов группы БА существенно снижать скорость прогрессирования патологического процесса и, даже, предотвращать это прогрессирование, значительно улучшать качество жизни пациентов за счет ускорения наступления и продления ремиссии, они были признаны первыми в истории создания лекарств для лечения РЗ «болезнь-контролирующими антиревматическими препаратами» (БКАРП).

Внедрение ГИБП в клиническую ревматологию началось с 1998 года (инфликсимаб). В настоящее время ГИБП с большим успехом используются при РА, СКВ, псориатиче-

ской артропатии, анкилозирующем спондилите, реактивных артритах, системных васкулитах [5]. Весьма перспективным считается применение ГИБП при псориазе, неспецифическом язвенном колите и болезни Крона [5, 18].

Основными типами (подгруппами) ГИБП являются: ингибиторы фактора некроза опухолей альфа (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб), интерлейкина-1 (анакинра), интерлейкина-6 (тоцилизумаб), блокатор CD-рецепторов В-клеток (ритуксимаб), блокатор костимуляторных молекул (абатацепт) (таблица 1).

Спектр ГИБП с каждым годом быстро пополняется, а производство удешевляется, что делает их использование в клинической практике вполне реальным и экономически обоснованным, если учитывать значительное уменьшение не прямых расходов на ведение больных с РЗ. К настоящему моменту у некоторых ГИБП (оригинальные молекулы) истекает срок патента, поэтому появляются новые препараты-аналоги, которые предназначаются для замены референсного продукта. Эти лекарственные средства получили название *биосимилярные (биоподобные)* препараты [8, 11, 12].

Для того чтобы лучше разобраться в происходящих на мировом фармацевтическом рынке ГИБП процессах, приведем несколько определений терминов, используемых в научных публикациях последних лет [1].

Оригинальное лекарственное средство (инновационный препарат, брэнд) – это лекарство, содержащее новую фармацевтическую субстанцию (активный ингредиент) или новую комбинацию активных ингредиентов, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических и клинических исследований.

Воспроизведенное лекарственное средство (дженерик) – это лекарство, содержащее тот же активный ингредиент или аналогичную комбинацию нескольких активных ингредиентов в той же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство. Дженерик обычно поступает на фармацевтический рынок после истечения срока молекулярного патента оригинального лекарственного средства.

Биотехнологическое лекарственное средство – это иммунобиологическое лекарство, произведенное с помощью генно-инженерных методов: технологии рекомбинантной ДНК, или метода контролируемой экспрессии генов, кодирующих выработку биологически активных белков, или метода гибридизации и моноклональных антител (определение Европейского агентства по лекарственным средствам, European Medicines Agency, EMA).

Биосимиляр – это биотехнологическое лекарственное средство, схожее с оригинальным лекарственным средством и зарегистрированное после истечения срока действия патента оригинального лекарственного средства («similar biological medicinal product») [12, 15].

Таблица 1. Краткая характеристика основных ГИБП, используемых в лечении РА

Препарат	Тип ГИБП	Мишень	Путь введения	Протокол нагрузки	Поддерживающие дозы
Инфликсимаб Infliximab (Remicade) ¹	Рекомбинантное (мышь/человек) химерическое антитело	ФНО-α	Внутривенно	Да	3–10 мг/кг каждые 4–8 недель
Этанерцепт Etanercept (Enbrel) ²	2 рецептора ФНО-α, соединенных Fc-фрагментом IgG1	ФНО-α	Подкожно	Нет	50 мг еженедельно
Адалимумаб Adalimumab (Humira) ³	Человеческое антитело	ФНО-α	Подкожно	Нет	40 мг ежемесячно
Цертолизумаб Certolizumab pegol (Cimzia) ⁴	2 химически соединенных Fab-фрагмента человеческого антитела	ФНО-α	Подкожно	Да	200 мг через неделю или 400 мг ежемесячно
Голимумаб Golimumab (Simponi) ⁵	Гуманизированное антитело	ФНО-α	Подкожно	Нет	50 мг в месяц
Абатацепт Abatacept (Orencia) ⁶	Внеклеточный домен CTLA-4Fc-фрагмент IgG1 человека	Костимулятор CD28/B7 Т-клеток	Внутривенно	Да	500–1000 мг каждые 4 недели (по массе тела)
Ритуксимаб Rituximab (Mabtera, Rituxan) ⁷	Рекомбинантное (мышь/человек) химерическое антитело	CD20B-клетки	Внутривенно	Нет	2 раза по 1000 мг, интервал 2 недели, каждые 6 месяцев
Тоцилизумаб Tocilizumab (Actemra) ⁸	Гуманизированное антитело	Рецептор ИЛ-6	Внутривенно	Нет	4–8 мг/кг каждые 4 недели
Анакинра Anakinra (Kineret) ⁹	Антагонист рецептора ИЛ-1	Рецептор ИЛ-1	Подкожно	Да	100 мг ежедневно

Примечание: ФНО-α – фактор некроза опухолей альфа, ИЛ – интерлейкин, Ат – антитело, ПЭГ – полиэтиленгликоль, кг – килограмм, мг – миллиграмм.

¹Remicade (infliximab) prescribing information. February 2011. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/103772s5281lbl.pdf.

²Enbrel (etanercept) prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/103795s5415lbl.pdf.

³Humira (adalimumab) prescribing information. February 2011. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125057s0215lbl.pdf.

⁴Cimzia (certolizumab pegol) prescribing information. July 2010. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/125160s111lbl.pdf.

⁵Simponi (golimumab) prescribing information. October 2010. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/125289s0029lbl.pdf.

⁶Orencia (abatacept) prescribing information. August 2009. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125118s0086lbl.pdf.

⁷Rituxan (rituximab) prescribing information. April 2011. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/103705s5344lbl.pdf.

⁸Actemra (tocilizumab) prescribing information. April 2011. <http://www.gene.com/gene/products/information/actemra/pdf/pi.pdf>.

⁹Kineret (anakinra) prescribing information. December 2009. <http://www.kineretrx.com/professional/pi.jsp>.

Большинство оригинальных химических лекарственных средств или «малых молекул» (small molecule, organic compound) имеют молекулярную массу < 900 Daltons или размеры < 10⁻⁹ м. Их химическое строение хорошо известно и относительно легко воспроизводится. Так синтезируются дженерики, являющиеся точными копиями «малых молекул».

Оригинальные биотехнологические лекарственные средства (биоагенты, biologic, большие молекулы), а также их биосимиляры, состоят из трудновоспроизводимых гетерогенных белковых структур, поэтому препараты, предназначенные для биосимильной замены, могут из-за особенностей их производства, обычно по третичной и четвертичной структуре, отличаться от оригинального лекарственного средства по иммуногенности, безопасности и/или эффективности. Таким образом, оригинальные и биосимильные молекулы имеют структурные и функциональные различия, в связи с чем не являются эквивалентными и взаимозаменяемыми с клинической точки зрения [7, 15].

Среди биосимиляров различают: 1) биопревосходный биологический агент (biobetter biologic), содержащий структурные изменения с целью получения лучшего или отличного от оригинального биотехнологического лекарственного средства клинического эффекта; 2) комбинация биологических агентов, например, пертузумаб (pertuzumab) + трастузумаб (trastuzumab); 3) неинновационный биологический агент («биоагент-подражатель», me-too biological product), разработанный для воздействия на аналогичную клеточную или

молекулярную мишень, но не показавший полную сопоставимость с референсным препаратом; 4) биоагент с улучшенной доставкой – это ГИБП, имеющий более простой, например, подкожный путь введения [7].

На сегодняшний день ни один биосимильный препарат ревматологического профиля регуляторными органами США и Канады не зарегистрирован, так как не выработаны единые подходы по оценке эффективности и безопасности новых биосимиляров [14, 19].

В Европейском Союзе (ЕС) дела обстоят иначе, так как ЕМА в 2005 году разработала регуляторные и нормативные акты по биосимильным препаратам [9, 10]. Кроме того, были опубликованы руководства по контролю качества и иммуногенности биосимиляров [9, 22, 23]. Планируются публикация рекомендаций по моноклональным антителам. В настоящее время в ЕС насчитывается 12 биосимиляров, которые конкурируют с оригинальными (референсными) препаратами: соматотропином, эпозтином и филграстимом [6, 24].

Рынок биосимиляров ревматологического профиля активно развивается в развивающихся странах (таблица 2) [7, 9].

Интерес к биосимильным препаратам проявляют и некоторые производители оригинальных биотехнологических лекарственных средств, так как их разрабатывать и производить, оригинальные биопрепараты [6, 17]. В разработку преимущественно моноклональных биосимиляров инвестировали средства такие крупные компании, как Pfizer, Merck, Boehringer Ingelheim. В таблице 3 приведены некоторые текущие исследования,

Таблица 2. Биосимиляры, применяемые для лечения РА, разработанные в развивающихся странах

Референсный продукт	Изготовитель	Биосимиляр	Зона торговли
Ритуксимаб	«Dr. Reddy's Laboratories» (Индия)	Reditux	Боливия, Чили, Индия, Перу
Ритуксимаб	«Probiomed» (Мексика)	Kikuzubam	Боливия, Чили, Мексика, Перу
Этанерцепт	«Shanghai CP Goujian Pharmaceutical Co» (Китай)	Etanar	Колумбия
Этанерцепт	«Shanghai CP Goujian Pharmaceutical Co» (Китай)	Yisaipu	Китай

Таблица 3. Биосимиляры, применяемые для лечения при РА, разрабатываемые некоторыми крупными фирмами США, стран ЕС и Азии

Оригинальный препарат	Изготовитель	Биосимиляр	Фаза исследования	Показания
Ритуксимаб	«Pfizer» (США)	PF-05280586	Фаза II (США)	РА
Ритуксимаб	«Boehringer Ingelheim» (Германия)	BI 695500	Фаза III (США, Норвегия)	РА
Ритуксимаб	«Merck» (США)	MK8808	Фаза I (ЕС)	РА
Ритуксимаб	«Sandoz Pharmaceuticals» (Швейцария)	GP2013	Фаза II (ЕС)	РА
Ритуксимаб	«Celltrion» (Южная Корея)	CT-P10	Фаза I (Южная Корея)	РА
Инфликсимаб	«Celltrion» (Южная Корея)	CT-P13	Фаза III завершена (ЕС)	РА АС
Этанерцепт	«Hanwha Chemical» (Южная Корея)	HD203	Фаза III (Южная Корея)	РА
Этанерцепт	«Mycenax Biotech» (Тайвань)	TuNEX	Фаза III (Япония, Южная Корея)	РА
Адалimumаб	«Boehringer Ingelheim» (Германия)	BI695501	Фаза I завершена (Новая Зеландия)	РА

Примечание: РА – ревматоидный артрит, АС – анкилозирующий спондилит.

контролируемые FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарствами, США) и ЕМА. Кроме того, ведутся исследования новых биосимиляров для лечения РА, которые не контролируются FDA или ЕМА: ритуксимаб (биосимиляр GP2013; «Sandoz Pharmaceuticals», Швейцария; фаза II, Индия и Бразилия); ритуксимаб (биосимиляр BI 695500; «Boehringer Ingelheim», Германия; фаза III, Бразилия, Россия); ритуксимаб (биосимиляр MK8808; «Merck», США; фаза I, Республика Беларусь).

В настоящее время нет консенсуса по возможности автоматической замены оригинальных биотехнологических лекарственных средств на биосимилярные препараты и обратно, так как отсутствуют критерии, позволяющие четко верифицировать взаимозаменяемость ГИБП, в связи с чем происходит поиск специфических маркеров эффективности и безопасности для референсных и биосимилярных лекарственных средств. Существует точка зрения, что решение об автоматической взаимозаменяемости ГИБП должно приниматься на национальном уровне – отдельно в каждой стране [20].

К началу второй декады XXI века производство биотехнологических лекарств было разделено на следующие сегменты: моноклональные антитела, инсулины, интерфероны, препараты эритропоэтинов, филграстима, соматропина, фолликулостимулирующего гормона. Наиболее быстро развивающимися сегментами рынка биоаналогов являются моноклональные антитела и инсулины.

По прогнозам в 2015 году мировой объем продаж запатентованных биоаналогов приблизится к 3,5 миллиардов долларов США, что на 40% больше, чем в 2012 году.

Осуществление фармаконадзора при использовании как оригинальных, так и биосимилярных ГИБП затруднено, поскольку они применяются прерывисто, а это не позволяет достоверно выявить неблагоприятные побочные реакции у соответствующего препарата, что может в будущем обернуться проблемами безопасности пациентов. В связи с этим регистрацию новых биосимиляров рекомендуется проводить с учетом их долговременной эффективности, безопасности и экономической целесообразности сравнительно с основными болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами [11, 24].

Биосимиляры применяются в странах ЕС с 2006 года, однако только в 2013 Европейское агентство по лекар-

ственным средствам (ЕМА) рекомендовало к одобрению первый биосимиляр на основе моноклонального антитела, разработанный компанией «Celltrion» (Южная Корея) и получивший название ремсима (remsima). Прототипом этого биоаналога стал оригинальный лекарственный препарат ремикейд (инфликсимаб) фармацевтической компании «Johnson & Johnson», являющийся химерическим антителом к ФНО-альфа и применяющийся уже в течение 15 лет в лечении ряда воспалительных артропатий (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориазический артрит, артриты на фоне болезни Крона и неспецифического язвенного колита).

В том же 2013 году ремсима был зарегистрирован в Республике Беларусь под названием «фламмэгис». Лицензией на маркетинг этого биосимиляра в нашей стране обладает компания «Egis» (Венгрия), а эксклюзивным поставщиком препарата является предприятие «Polmed» (группа компаний «Vau-Holding»). Фламмэгис является гибридным мышино-человеческим моноклональным антителом, которое высокоаффинно связывается как с растворимой, так и с трансмембранной формами ФНО- α , что приводит к снижению биоактивности этого провоспалительного цитокина, ингибирования лимфотоксина- α (ФНО- β) при этом не происходит. Препарат показан для лечения:

1) больных РА на ранней стадии заболевания с высокой степенью активности процесса при недостаточной эффективности базисных препаратов (метотрексат, лефлюномид, сульфасалазин);

2) больных с быстро прогрессирующим течением РА и наличием множественных внесуставных проявлений в комбинации с метотрексатом (лефлюномидом, сульфасалазином) и бридж-терапией глюкокортикостероидами (ГКС);

3) больных с синдромом Стилла у взрослых в комбинации с метотрексатом (циклопорином А), ГКС;

4) больных первичными анкилозирующим спондилитом (пАС) на ранней стадии заболевания с высокой степенью активности процесса и недостаточной эффективности традиционной базисной терапии (НПВП, ГКС, сульфасалазин, бисфосфонаты);

5) больных псориазической артропатией (ПСА) с высокой степенью активности процесса при недостаточной эффективности базисных препаратов (метотрексат, лефлюномид, циклоспорин А, сульфасалазин);

□ **Обзоры и лекции**

б) больных воспалительными олиго- и полиартропатиями на фоне неспецифического язвенного колита и болезни Крона при недостаточной эффективности базисных препаратов (сульфасалазин, метотрексат, лефлюномид) и ГКС.

Фламмегис может быть использован для лечения болезни Крона у детей старше 6 лет. Данных по эффективности и безопасности применения препарата у лиц с ревматической патологией младше 18 лет нет.

В настоящее время инфликсимаб, ритуксимаб и тоцилизумаб включены в «Клинический протокол диагностики и лечения пациентов с ревматическими заболеваниями» (2012) и подлежат централизованному закупкам для льготного обеспечения больных воспалительными полиартропатиями.

Литература

1. Коваленко, В. Н. Биологические агенты: в чем отличие? / В. Н. Коваленко [и др.] // Украинский ревматологичный журнал. – 2013. – Т. 52, № 2. – С. 23–27.
2. *Ревматолия*: национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – М.: GEOTAR-Медиа, 2008. – 720 с.
3. Ягур, В. Е. Первичная и общая заболеваемость ревматоидным артритом и системными заболеваниями соединительной ткани среди взрослых в г. Минске по данным официальной статистики за 2001–2005 годы / В. Е. Ягур [и др.] // Здравоохранение. – 2009. – № 2. – С. 39–42.
4. Яременко, О. Б. Ранний ревматоидный артрит: диагностика и лечение / О. Б. Яременко // Мистецтво лікування. – 2004. – № 3. – С. 38–45.
5. Agarwal, S. K. Core management principles in rheumatoid arthritis to help guide managed care professionals / S. K. Agarwal // J. Manag. Care Pharm. – 2011. – Vol. 17. – P. 3–8.
6. *Biosimilar news*. Biosimilar Remicade under review in EU (2012). – Mode of access: <http://www.biosimilarnews.com/biosimilar-remicade-under-review-in-eu>. – Date of access: 10.08.2012.
7. Dörner, T. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases / T. Dörner [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72. – P. 322–28.
8. Dranitsaris, G. Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations / G. Dranitsaris, E. Amir, K. Dorward // Drugs. – 2011. – Vol. 71. – P. 1527–36.
9. EMA. Guideline on similar biological medicinal products, 2005. Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing somatropin, 2006. – Mode of access: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452805en.pdf>. – Date of access: 10.08.2012.
10. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products, 2005. – Mode of access: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/O43704en.pdf>. – Date of access: 10.08.2012.
11. Kozłowski, S. Developing the nation's biosimilars program / S. Kozłowski [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 385–88.
12. McCamish, M. The state of the art in the development of biosimilars / M. McCamish, G. Woollett // Clin. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 91. – P. 405–17.
13. McCamish, M. The state of the art in the development of biosimilars / M. McCamish, G. Woollett // Clin. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 91. – P. 405–17.
14. Mellstedt, H. The challenge of biosimilars / H. Mellstedt, D. Niederwieser, H. Ludwig // Ann. Oncol. – 2008. – Vol. 19. – P. 411–19.
15. Scheinberg, M. A. The advent of biosimilar therapies in rheumatology – «O Brave New World» / M. A. Scheinberg, J. Kay // Nat. Rev. Rheumatol. – 2012. – Vol. 8. – P. 430–36.
16. Scheinberg, M. A. The advent of biosimilar therapies in rheumatology – «O Brave New World» / M. A. Scheinberg, J. Kay // Nat. Rev. Rheumatol. – 2012. – Vol. 8. – P. 430–36.
17. Shealy, D. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor alpha / D. Shealy [et al.] // Mabs. – 2010. – Vol. 2. – P. 428–39.
18. Smolen, J. S. Forget personalised medicine and focus on abating disease activity / J. S. Smolen, D. Aletaha // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72. – P. 3–6.
19. US Food and Drug Administration. Quality considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product: draft guidance February, 2012. – Mode of access: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf>. – Date of access: 10.08.2012.
20. Weise, M. Biosimilars – why terminology matters / M. Weise [et al.] // Nat. Biotechnol. – 2011. – Vol. 29. – P. 690–93.
21. Wong, J. B. Long-term morbidity, mortality, and economics of rheumatoid arthritis / J. B. Wong, D. R. Ramey, G. Singh // Arthritis Rheum. – 2001. Vol. 44. – P. 2746–49.
22. World Health Organization General policies for monoclonal antibodies: INN working document 09.251. – Mode of access: http://www.who.int/medicines/services/inn/General_policies_for_monoclonal-antibodies_2009.pdf. – Date of access: 10.08.2012.
23. World Health Organization. Expert committee on biological standardization. Geneva, 19–23 October 2009. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). – Mode of access: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/biotherapeutics_for_web_22_april_2010.pdf. – Date of access: 10.08.2012.
24. Zuñiga, L. Regulatory aspects of biosimilars in Europe / L. Zuñiga, B. Calvo // Trends Biotechnol. – 2009. – Vol. 7, № 27. – P. 385–87.