

ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**Кафедра фармакології, загальної та клінічної фармації**

Кваліфікаційна робота

на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

на тему: **«Порівняльний аналіз оригінальних біотехнологічних препаратів та їх біоаналогів: ефективність, безпечність та економічні аспекти».**

Виконала: студентка заочної форми навчання спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

Абрамович Вікторія Олегівна

Керівник: д.м.н. , проф. Опришко Валентина Іванівна

Рецензент: доц. Слесарчук В.Ю.

Рекомендовано до захисту:

протокол засідання кафедри

№ 10 від 13 травня 2026 р.

Завідувач кафедри

Лєвих А.Е.

Захищено на засіданні ЕК № 1

протокол № 1 від « 11 » червня 2026 р.

Оцінка _____ відмінно_/181____/ __В__

Голова ЕК к.фарм.н.,доц. Лєвих А.Е.

Дніпро – 2026

ЗМІСТ

Назва розділу / підрозділів		Стор
Вступ		5
Розділ 1. Розділ 1. ТЕОРЕТИКО-МЕТОДОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ЗАСТОСУВАННЯ БІОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ		7
1.1.	Визначення та класифікація біотехнологічних лікарських засобів	7
1.2.	Концептуальні відмінності між БЛЗ та синтетичними препаратами	10
1.3.	Технологія виробництва біопрепаратів та ХЛС – в чому різниця	13
Розділ 2. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ПОРІВНЯННЯ ОРИГІНАТОРІВ ТА БІОСИМІЛЯРІВ		15
2.1.	Оригінальні біотехнологічні препарати та їх біоаналоги: принципові відмінності	15
2.2.	Імуногенність оригінальних біопрепаратів та їх біоаналогів	20
2.3.	Загальні відмінності у реєстрації генериків та біосимілярів	22
Розділ 3. ДОПУСК БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ЇХ БІОНАЛОГІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ РИНОК		23
3.1.	Аналіз відмінностей у вимогах до реєстраційних даних інноваційного засобу та біосиміляру	24
3.2	Нормативно-правове регулювання обігу біосимілярів: світовий вітчизняний досвід	25
3.3	Специфіка порівняльних випробувань біосимілярів	26
3.4.	Екстраполяція показників безпеки та імуногенності	28
Розділ 4. СПЕЦИФІКА ФАРМАКОНАГЛЯДУ ТА РЕГУЛЯТОРНА ПОЛІТИКА		29
4.1	Порівняльна характеристика стратегій фармаконагляду інноваційних біопрепаратів та біосимілярів	29
4.1.1	Специфіка нагляду за інноваційними препаратами	30
4.1.2	Фармаконагляд біосимілярів: перехід до принципу порівняльності	30
4.2	Особливості постмаркетингового моніторингу безпеки біосимілярів	31

4.3	Звітність та періодичне оновлення даних	32
4.4	Спеціальні заходи контролю - «Чорний трикутник»	32
Розділ 5. ЕКОНОМІЧНА ДОЦІЛЬНІСТЬ ТА ДОСТУПНІСТЬ БІОТЕХНОЛОГІЧНОЇ ТЕРАПІЇ		32
5.1.	Перспективи та ринковий потенціал біоаналогів інсуліну	33
5.2	Порівняльна вартість оригінального інсуліну гларгін та його біосимілярів в Україні	35
Висновок		37
Використана література		40

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БЛЗ — біологічні лікарські засоби

БСІнс — біосиміляри інсуліну

ВКЯ — відділ контролю якості

Г-КСФ — гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор

ДЕЦ — Державний експертний центр МОЗ України

ЕКЗ — екстракорпоральне запліднення

ЛЗ — лікарський засіб

МНН — міжнародна непатентована назва

МОЗ — Міністерство охорони здоров'я

ПР — побічна реакція

ХЛС — хімічні лікарські засоби (синтетичні препарати)

ЦД — цукровий діабет

ЕМА (*European Medicines Agency*) — Європейське агентство з лікарських засобів

FDA (*Food and Drug Administration*) — Управління з продовольства і медикаментів США

GVP (*Good Pharmacovigilance Practices*) — Належна практика фармаконагляду

ICH (*International Council for Harmonisation*) — Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини

PSUR (*Periodic Safety Update Report*) — періодично оновлюваний звіт про безпеку

ВСТУП

Актуальність теми. Сучасний етап розвитку фармацевтичної галузі характеризується стрімким впровадженням біотехнологічних лікарських засобів, які стали «золотим стандартом» у лікуванні онкологічних, автоімунних та ендокринних захворювань. На відміну від традиційних ліків, отриманих шляхом хімічного синтезу, біопрепарати виробляються за допомогою живих клітинних систем, що обумовлює їхню надзвичайну структурну складність та чутливість до найменших змін у технологічному процесі [1].

При закінченні термінів патентного захисту для багатьох інноваційних біологічних продуктів на ринок виходять їхні аналоги — біосиміляри. Впровадження біосимілярів є стратегічно важливим для системи охорони здоров'я України, оскільки дозволяє значно знизити витрати на високовартісне лікування та розширити доступ пацієнтів до життєво необхідної терапії [2].

Проте специфіка біологічних ліків полягає в тому, що вони не можуть бути відтворені з абсолютною ідентичністю. На відміну від генериків, які мають ідентичну хімічну структуру з оригінатором, біосиміляри є лише «подібними», оскільки живі клітинні лінії, що використовуються у виробництві, мають унікальні характеристики. Будь-які коливання у параметрах біореактора, методах очищення або умовах зберігання можуть призвести до зміни профілю глікозилювання або агрегації білка. Такі відмінності здатні суттєво змінити профіль безпеки препарату, зокрема його імуногенність — здатність провокувати утворення антитіл, що може нівелювати лікувальний ефект або викликати небажані імунні реакції [3].

У зв'язку з цим, роль фармаконагляду при обігу біопрепаратів трансформується з пасивного збору повідомлень у систему проактивного управління ризиками. Особливої актуальності набуває питання взаємозамінності та безпеки переходу (switching) пацієнтів між різними біосимілярами в межах однієї міжнародної непатентованої назви (МНН) [3]. Для провізора та фахівця з фармаконагляду це створює виклик щодо

забезпечення прецизійної простежуваності кожного препарату за торговою назвою та номером серії, оскільки помилки в ідентифікації можуть призвести до неможливості встановлення причинно-наслідкового зв'язку при виникненні побічних реакцій [4, 5].

Таким чином, проведення порівняльного аналізу оригінальних засобів та біосимілярів через призму їхньої ефективності, безпеки та економічної доцільності є актуальним науково-практичним завданням для сучасної фармації.

Мета роботи: на основі аналізу вітчизняного та міжнародного досвіду вивчити особливості моніторингу безпеки та ефективності біосимілярів у порівнянні з референтними препаратами, а також оцінити їхній вплив на економічну доступність лікування.

Завдання дослідження:

1. Надати визначення та класифікацію біотехнологічних препаратів та провести порівняльний аналіз біотехнологічних препаратів з синтетичними засобами.
2. Порівняти фармакотерапевтичні властивості та ризики імуногенності оригінаторів і біосимілярів.
3. Оцінити регуляторні вимоги до реєстрації та допуску біоаналогів на вітчизняний і світовий ринки.
4. Охарактеризувати специфіку фармаконагляду та особливості моніторингу безпеки біопрепаратів.
5. Обґрунтувати економічну доступність біотехнологічної терапії на прикладі ринку інсуліну гларгін.

Об'єкт дослідження: система фармаконагляду та обігу біотехнологічних лікарських засобів і біосимілярів на фармацевтичному ринку.

Предмет дослідження: методи порівняльного аналізу ефективності, безпеки та фармакоекономічних показників інноваційних біопрепаратів та їхніх аналогів.

Методи дослідження: У роботі використано загальнонаукові та спеціальні методи дослідження: аналіз літературних джерел, порівняльний аналіз клінічних досліджень, контент-аналіз публікацій, статистична обробка даних анкетування, а також вивчення міжнародних медичних баз даних.

Структура роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 45 сторінках машинописного тексту та складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел. Список використаних джерел містить 58 найменувань. Роботу доповнено 4 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ТЕОРЕТИКО-МЕТОДОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ЗАСТОСУВАННЯ БІОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1.1. Визначення та класифікація біотехнологічних лікарських засобів

Становлення біотехнології як наукового напрямку відбулося у 70-х роках минулого століття завдяки розробці методів передачі генетичної інформації між організмами. Це галузь сучасного природознавства, яка знаходить все більше застосування в різних сферах діяльності, і особливо в медицині. На сьогодні велике значення мають біопрепарати. Сьогодні вони займають вагомий нішу на ринку, складаючи близько 17–20% від загального обсягу, що в грошовому еквіваленті сягає 200 млрд доларів. Прогнозується, що протягом наступних двох десятиліть вони можуть замінити до 70% традиційних хімічних ліків [6].

Біотехнологічні лікарські засоби (БЛП) — це терапевтичні продукти, отримані за допомогою методів біотехнології, що передбачають використання живих організмів (бактерій, дріжджів, клітинних ліній ссавців), або їхніх компонентів для синтезу активної речовини. Їхнє виробництво ґрунтується на використанні біологічних систем та специфічних методів, таких як гібридна технологія, клітинна та генна інженерія, а також інженерна імунологія й ензимологія. Переваги біотехнологічного виробництва полягають у здатності синтезувати специфічні сполуки, відтворення яких методами хімічного синтезу є неможливим. Такі процеси відбуваються у «м'яких» режимах (за помірною тиску та температур), що забезпечує їхню екологічність завдяки спорідненості з природними циклами та можливості переробки сільськогосподарських відходів як сировини. Використання мікроорганізмів як біологічних агентів гарантує високу швидкість приросту біомаси, що дозволяє отримувати значні обсяги цільового продукту. Спектр сучасних біотехнологічних засобів є надзвичайно широким і включає декілька основних функціональних груп. До них належать рекомбінантні гормони (зокрема інсуліни та гормони росту), ферментні препарати, фібринолітики, а також різноманітні цитокіни — інтерферони та інтерлейкіни. Особливе місце в сучасній терапії посідають моноклональні антитіла та імуномодулятори. Окрім складних білкових структур, до цієї категорії відносять вакцини, специфічні імуноглобуліни, сироватки, препарати плазми крові, а також низькомолекулярні сполуки біотехнологічного походження: амінокислоти, вітаміни та органічні кислоти [7].

Впровадження біотехнологічних засобів у клінічну практику дозволило досягти значного прогресу в терапії низки соціально значущих та резистентних патологій. На сьогодні БЛП демонструють високу терапевтичну ефективність у лікуванні цукрового діабету, ревматоїдного артриту, онкологічних новоутворень та хронічного гепатиту С. Крім того, ці препарати є незамінними в корекції станів при гемофілії, анеміях різної етіології, а також

при тяжких формах бронхіальної астми, де традиційні методи лікування часто виявляються недостатніми [8].

Класифікація біотехнологічних продуктів як окремої групи обґрунтована складністю їхньої верифікації порівняно із синтетичними аналогами.

Таблиця 1.

Класифікація БЛЗ за їхньою біологічною роллю

Група	Приклади засобів
Замісна терапія	Гормони (рекомбінантний інсулін, соматропін), фактори згортання крові (VIII та IX фактори), ферменти.
Імуномодулятори	Інтерферони (альфа, бета, гамма), інтерлейкіни, колонієстимулюючі фактори (філграстим).
Моноклональні антитіла (мАТ)	Трастузумаб (онкологія), Адалімумаб (імунологія), Ритуксимаб (гематологія).
Вакцини нового покоління	Рекомбінантні антигенні вакцини (проти гепатиту В, ВПЛ), мРНК-вакцини.
Продукти клітинної та генної терапії	CAR-T клітинна терапія, вектори для лікування спадкових захворювань.

Таблиця 2.

Класифікація БЛЗ за призначенням

Група БЛЗ	Функціональне призначення	Приклади лікарських засобів
I група	Замісна терапія (заповнення дефіциту ендогенного білка або гормону)	Інсуліни, гормон росту, фактори зсідання крові

Група БЛЗ	Функціональне призначення	Приклади лікарських засобів
II група	Терапевтичне підсилення (посилення існуючих біологічних шляхів або функцій)	Інтерферони, еритропоетини, колонієстимулюючі фактори
III група	Спрямована терапія (блокування специфічних молекул, рецепторів або клітин)	Моноклональні антитіла (анти-TNF, протипухлинні засоби)
IV група	Специфічна діагностика (використання білків як засобів візуалізації)	Радіоімунні препарати, антитіла для діагностики <i>in vivo</i>

Для розуміння класифікації БЛЗ важливо враховувати рівень складності молекули:

1. **I рівень (Прості пептиди):** Екзенатид, ліраглутид (до 50 амінокислот).
2. **II рівень (Нерецепторні білки):** Гормони росту, інсуліни.
3. **III рівень (Глікозильовані білки):** Еритропоетини.
4. **IV рівень (Складні комплекси):** Моноклональні антитіла, які мають четвертинну структуру та специфічні сайти зв'язування.

1.2. Концептуальні відмінності між БЛЗ та синтетичними препаратами

Активною субстанцією біологічних лікарських препаратів (БЛП) виступає білкова молекула. Саме специфічні фізико-хімічні властивості білків зумовлюють фундаментальні відмінності між БЛП та традиційними хімічними лікарськими засобами (ХЛЗ) [9].

Таблиця 3.

Відмінності між біологічними та хімічними препаратами

Показники	Біологічний препарат	Хімічний препарат
Особливості молекули	Велика молекулярна маса	Мала молекулярна маса
	Складна просторова будова	Проста будова
	Нестабільність / схильність до модифікацій	Стабільність / чітка визначеність структури
Виробництво	Неможливо створити ідентичну копію (унікальні лінії живих клітин)	Можливість відтворення точної копії (передбачуваний хімічний процес)
Характеристика	У повному обсязі відсутня	Повністю доступна

Так, молекулярна маса біологічних лікарських препаратів (БЛП) у 100–1000 разів перевищує аналогічні показники традиційних хіміофармацевтичних засобів. Наприклад, молекулярна маса метформіну складає 129 Да, глімепіриду — 480 Да, інсуліну — 5800 Да, а моноклональні антитіла (зокрема ритуксимаб) — мають молекулярну масу близько 150 000 Да [10]. Окрім того, білкові молекули БЛП мають складну просторову вторинну, третинну та четвертинну структуру, що визначає їхню біологічну активність. Структура молекул ХЛС щодо проста, їх властивості практично повністю визначаються атомарним складом.

Наприклад, первинна структура інсуліну представлена двома поліпептидними ланцюгами, що сполучені дисульфідними містками: А-ланцюг містить 21 амінокислотний залишок, а В-ланцюг — 30. Вторинна структура

формується за рахунок упорядкованої конформації окремих ділянок цих ланцюгів. Функціонально активною є третинна структура — тривимірна конфігурація, у якій зближення кінців А- та В-ланцюгів створює гідрофобний центр. Саме цей центр є критично важливим для прояву біологічної активності гормону. Встановлено, що окремі ланцюги не мають фармакологічної дії; вона з'являється лише після формування стабільної просторової структури [11, 12].

Крім того, інсулін здатний утворювати четвертинні структури: у системному кровотоці він перебуває у формі димеру, а в підшлунковій залозі депонується у вигляді гексамеру, стабілізованого іонами цинку Zn^{2+} [13]. Через білкову природу такі молекули є внутрішньо нестабільними: характеристики препарату можуть зазнавати змін під впливом зовнішніх чинників. Молекула білка БЛП може трансформуватися за рахунок внутрішньомолекулярних зшивок, олігомеризації, а також приєднання різних груп (глікозилювання, сульфатування, фосфорилювання). Ці механізми не лише активують білок, а й зумовлюють явище мікрогетерогенності [14, 15].

Найвищий рівень неоднорідності спостерігається у складних глікозилюваних структурах. Наприклад, імуноглобулін G може бути представлений величезною кількістю варіацій (до 10^8) однієї молекули залежно від типу глікозилювання [16]. Ступінь глікозилювання безпосередньо корелює з терапевтичною дією. Зокрема, еритропоетини з низьким рівнем глікозилювання швидше виводяться нирками, що нівелює лікувальний ефект, тоді як високий ступінь модифікації подовжує час циркуляції гормону в організмі та посилює його активність *in vivo* [17]. Навіть у рекомбінантному соматотропіні фіксуються точкові амінокислотні заміни в межах 2% [18].

Ритуксимаб може містити понад 100 різних глікозилюваних варіантів однієї і тієї ж молекули. Ці варіації впливають на його біологічну активність через зміну афінності до Fc-рецепторів, а також через вплив на фармакокінетику (період напіввиведення) та імуногенність. Зокрема, рівень афукозилювання значно підвищує здатність препарату знищувати пухлинні клітини, тоді як профіль глікоформ визначає швидкість виведення препарату з організму [19].

Отже, будь-який високоочищений біопрепарат за своєю суттю є гетерогенною сумішшю споріднених ізоформ, а не однорідною речовиною. Додатковим джерелом варіативності є неминучі процеси дезамінування, окиснення, агрегації чи денатурації, що супроводжують біосинтез. У результаті можуть утворюватися молекули, що мають ідентичну масу та просторову конфігурацію, проте відрізняються за біологічними характеристиками [20, 21]. Будь-які зміни в процесі виробництва змінюють профіль продукту, впливають на його властивості, змінюють терапевтичний ефект. Зокрема, на якість продукту впливають коливання температури й тиску, дія кисню, а також взаємодія з допоміжними компонентами та матеріалами упаковки.

1.3. Технологія виробництва біопрепаратів та ХЛС – в чому різниця

Біологічні засоби та ХЛС відрізняються також по технології виробництва. Технологія отримання традиційних хімічних лікарських засобів (ХЛЗ) базується на методах органічного синтезу. Кожен етап цього процесу є детермінованим, описаним у патентній документації та легко відтворюваним у належних виробничих умовах. Як правило, такі процеси є малостадійними (зокрема, синтез глімепіриду складається з 4 етапів, а ацетилсаліцилової кислоти — лише з одного) та займають невеликий проміжок часу, що обчислюється годинами. Натомість виготовлення біологічних лікарських препаратів (БЛП) має фундаментальну відмінність — воно нерозривно пов'язане з функціонуванням живих клітинних систем та характеризується високим ступенем складності та багатоетапністю [22]. Узагальнену схему виробництва таких продуктів можна розділити на шість ключових стадій:

1. Генетичне моделювання: синтез кДНК активної субстанції.
2. Конструювання вектора: вибір оптимального вектора для трансфекції та його інтеграція з цільовою кДНК.
3. Створення лінії продуцентів: підбір клітинних систем та модифікація їхнього геному за допомогою розробленої конструкції (процес трансфекції).

4. Біосинтез: культивування трансфікованих клітин для накопичення біотехнологічного продукту в супернатанті.

5. Ізоляція та очищення: виділення цільової речовини із застосуванням прецизійних біохімічних методів високої ефективності.

6. Формуляція: розробка готової лікарської форми, що включає стабілізацію, дозування та пакування.

Наукові дані вказують на те, що без повного доступу до оригінальних протоколів точне відтворення будь-якого з наведених етапів є практично неможливим [23]. Навіть незначні відхилення від усталеної технології можуть призвести до втрати контролю над біосинтезом, що спричиняє зміну критичних характеристик препарату. Це стосується не лише нових розробок, а й перевірених часом оригінальних біологічних засобів, де найменші зміни в умовах життєдіяльності продуцентів здатні суттєво вплинути на якість та біологічні властивості кінцевого продукту.

Чутливість біосистем до умов культивування та технологічних параметрів ілюструється конкретними випадками з регуляторної практики, де навіть раціональні з точки зору економіки зміни призводили до трансформації біологічних властивостей продукту. З метою оптимізації виходу та очищення інноваційного фактора згортання крові VII компанія-розробник ініціювала перехід з лінії ниркових фіброblastів на клітини яєчників китайського хом'ячка. Попри очікувану ефективність, було виявлено фундаментальні відмінності у процесах посттрансляційного глікозилювання протеїнів між цими лініями. Це безпосередньо вплинуло на фармакокінетичний профіль препарату, зумовивши відхилення до 30% у показниках площі під кривою «концентрація-час». Як наслідок, регуляторні органи вимагали повного оновлення реєстраційного досьє та проведення повторного циклу клінічних випробувань [24].

Використання біотехнологічних методів значно ускладнює та подовжує виробничий цикл. Так, якщо отримання молекули інсуліну в біореакторах

триває близько пів року, то синтез складних рекомбінантних моноклональних антитіл може займати до 9 місяців [25].

РОЗДІЛ 2

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ПОРІВНЯННЯ ОРИГІНАТОРІВ ТА БІОСИМІЛЯРІВ

2.1. Оригінальні біотехнологічні препарати та їх біоаналоги: принципові відмінності

Сучасний фармацевтичний ринок класифікує лікарські засоби (ЛЗ) на дві основні категорії: оригінальні (інноваційні) та відтворені. Оригінальний препарат базується на вперше синтезованій субстанції або унікальній комбінації діючих речовин, повний профіль безпеки та ефективності яких доведено комплексом доклінічних і клінічних випробувань. Відтворений ЛЗ виводиться на ринок після завершення терміну патентного захисту інноваційного засобу; він має містити аналогічну активну субстанцію у тій же лікарській формі.

Потрібно відмітити, що фундаментальні розбіжності між оригінальними хімічними та біологічними лікарськими засобами зумовлюють особливий підхід до класифікації їхніх відтворюваних копій. Ці відмінності офіційно закріплені на рівні термінології у міжнародних та національних нормативно-правових актах. Відповідно до стандартів ВООЗ, Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) та гармонізованих із ними настанов МОЗ України, застосування терміна «генерики» допускається лише щодо копій синтетичних низькомолекулярних препаратів. Натомість для продуктів біотехнологічного походження єдино коректним терміном є «біосиміляри» [1, 27, 28, 26].

Генеричний лікарський препарат (генерик) — лікарський препарат, що має той же кількісний і якісний склад діючих речовин і ту ж лікарську форму, що і референтний препарат, і чия взаємозамінність з референтним

препаратом доведена відповідними дослідженнями. Подібний БЛП (біосиміляр) — БЛП, подібний до ефективності, безпеки та якості зареєстрованого референтного біологічного лікарського препарату, період патентного захисту якого закінчився [25, 29]. Головною умовою його реєстрації є результати комплексних досліджень порівнянності, які підтверджують еквівалентність референту за показниками якості, біологічної активності, а також профілями безпеки та терапевтичної ефективності [9].

Вперше поняття «біосиміляр» було закріплено в Директиві Європейського Союзу 2003 р. [30]. У цьому документі наголошувалося на принципових відмінностях між біосимілярами та генериками. Дана Директива також доповнила положення Європейського кодексу лікарських засобів 2001 р. [31, 6]. Термін «генерик» не можна використовувати щодо копій біологічних лікарських засобів, оскільки між генеричними препаратами та біосимілярами існує фундаментальна різниця в рівні їхньої спорідненості з референтними засобами. У випадку генериків повна ідентичність оригіналу є досяжною за умови суворого контролю якості субстанції та дотримання технологічних регламентів. Для їх впровадження у практику достатньо підтвердити біоеквівалентність, що є доказом ідентичності фармакокінетичних показників.

Натомість ситуація з біосимілярами докорінно відрізняється. Через залучення у виробничий цикл біологічних систем, яким властива висока мінливість та індивідуальні особливості, досягти абсолютної тотожності з оригіналом технічно неможливо. Такі препарати характеризуються лише високим ступенем подібності до референтного продукту, але ніколи не стають його точним дублікатом [9].

Застосування терміна «генерик» стосовно копій біологічних лікарських засобів є некоректним через принципову різницю в рівні їхньої спорідненості з референтними препаратами. У фармацевтичній галузі вважається, що за умови використання ідентичної діючої речовини, аналогічних допоміжних компонентів та суворого дотримання технологічного регламенту, генеричний

засіб може бути фактично ідентичним оригінальному. Для таких низькомолекулярних сполук доведеної біоеквівалентності (тобто збігу ключових фармакокінетичних показників) достатньо, щоб офіційно визнати їхню терапевтичну взаємозамінність.

Щодо біосимілярів ситуація є зовсім іншою. Оскільки їх отримання базується на використанні живих біологічних систем, яким притаманна природна мінливість та індивідуальні особливості, досягти повної автентичності з референтним засобом технічно неможливо [32]. У науковій літературі наголошується, що біоподібні препарати можуть бути лише максимально наближеними до оригіналу за своїми характеристиками, проте ніколи не стають його точною копією. Саме ця висока ступінь подібності за відсутності абсолютної ідентичності є ключовою ознакою біосимілярів [26, 33].

Біосиміляри мають низку спільних рис із оригінальними біологічними лікарськими засобами (БЛЗ), зокрема:

- однаковий амінокислотний склад та ідентична молекулярна маса;
- споріднене походження в межах біотехнологічного синтезу [34].

Проте біоаналоги мають суттєві відмінності від референтних препаратів за ключовими параметрами:

- використання специфічних штамів живих клітин;
- унікальний склад поживних середовищ;
- варіативність технологічних циклів та протоколів очищення цільової молекули від сторонніх клітинних компонентів.

Процес інтеграції фрагмента ДНК у клітину-продуцент щоразу завершується створенням специфічної рекомбінантної структури. Формування лінії таких клітин є одиничним і неповторним актом, що започатковує унікальний банк клітин. Саме під його біологічні особливості адаптується вся подальша виробнича інфраструктура [35].

Оскільки оригінальна клітинна лінія та детальний регламент виробництва є комерційною таємницею та захищені патентами, точне відтворення біологічного

продукту без доступу до первинного банку клітин практично неможливе. Навіть незначні відхилення у технологічних параметрах здатні радикально змінити характеристики фінального препарату. Наприклад, трансфекція клітини-господаря є унікальним актом; будь-яка спроба її дублювання призводить до формування нової лінії рекомбінантних клітин із відмінними властивостями. Відповідно, наступні стадії ферментації та культивування, що оптимізовані під конкретну експресійну систему, також будуть специфічними для кожного виробника [21].

Розробник біоаналога формує та патентує власний унікальний протокол синтезу рекомбінантної ДНК, специфічний клітинний штам, склад живильних середовищ тощо. Саме через ці технологічні особливості повна ідентичність біосимілярів та оригінальних біологічних лікарських засобів є недосяжною. Відповідно, існує об'єктивна ймовірність варіативності показників терапевтичної ефективності та профілю безпеки біосимілярів порівняно з референтними препаратами [32]. Отже, створення ідентичного дубліката біопрепарату на базі іншого клітинного банку є технічно та біологічно неможливим.

Світова наукова спільнота дотримується консолідованої позиції щодо біоаналогів: через технічну неможливість абсолютного дублювання технологічних процесів, біосиміляри не можуть вважатися точними копіями інноваційних препаратів. Вони демонструють варіативність у молекулярній структурі, рівнях біологічної активності, а також у профілях клінічної ефективності та імуногенності [34]. У європейському регуляторному полі чітко розмежовано підходи до реєстрації хімічних генериків та біосимілярів через фундаментальні відмінності в їхній природі. Згідно з нормами європейського законодавства, традиційний метод підтвердження біоеквівалентності, що застосовується до низькомолекулярних хімічних сполук (генериків), не є науково обґрунтованим для біотехнологічних продуктів. Через надзвичайну структурну складність останніх неможливо стверджувати про їхню повну ідентичність, тому замість генеричної моделі використовується концепція

«подібних біологічних лікарських препаратів», яка базується на комплексних дослідженнях порівнянності (comparability).

Отже, ототожнення біосимілярів із генериками є некоректним [32]. Подібно до своїх прототипів — оригінальних біологічних лікарських засобів (БЛЗ) — біоаналоги вирізняються значно складнішою архітектурою молекул та багатоетапною технологією синтезу порівняно з низькомолекулярними сполуками, отриманими шляхом хімічного синтезу. Крім того, їм властиві специфічні ознаки гетерогенності та імуногенності [32].

Визнання біосимілярів лише подібними, а не ідентичними оригіналам, диктує необхідність підтвердження їхньої клінічної еквівалентності та профілю безпеки виключно через прямі порівняльні випробування «head-to-head». За відсутності таких досліджень будь-які твердження про терапевтичну рівноцінність біоаналога та референтного препарату є безпідставними [36].

Яскравим підтвердженням цього є результати аналізу 47 біоаналогів еритропоєтину з 16 країн. Дослідження виявило критичні невідповідності: у 9 зразках показник рН та у 21 препараті рівень осмолярності виходили за межі встановлених норм. Один зразок не відповідав специфікації за вмістом загального білка, а у 8 випадках цей показник був завищеним. Тестування *in vivo* (на мишах) продемонструвало відхилення в ефективності у 9 зразках, тоді як 6 препаратів перевищували допустимі межі. У двох зразках було ідентифіковано бактеріальний ендотоксин [37]. Інші наукові дані вказують на те, що біологічна активність біоаналогів еритропоєтину від різних постачальників коливається в діапазоні 70–200% відносно стандарту, що створює передумови для тяжких клінічних ускладнень [38, 39].

Вкрай тривожні результати було отримано в Таїланді, де у пацієнтів з нефрогенною анемією, які отримували аналоги ЕПО, спостерігалася різка втрата ефективності лікування (падіння гемоглобіну до 56 г/л). У 23 із 30 хворих діагностували вироблення антитіл до еритропоєтину та розвиток парціальної червоноклітинної аплазії кісткового мозку. Така ситуація стала наслідком недосконалого законодавства: до 2009 року в Таїланді за спрощеною схемою для

генериків було зареєстровано 14 біосимілярів ЕПО. Це спричинило стрімке зростання важких побічних ефектів [40]. Аналогічні докази розбіжностей в ефективності отримані також під час порівняння оригінальних низькомолекулярних гепаринів та їхніх біосимілярів [41].

2.2. Імуногенність оригінальних біопрепаратів та їх біоаналогів

Однією з найбільш критичних проблем безпеки при застосуванні біопрепаратів і біосимілярів є їхня потенційна імуногенність. Критичним чинником, що провокує імунні відповіді, є схильність біотехнологічних протеїнів до агрегації [42]. Потрібно відмітити, що навіть мінімальні розбіжності у виробничих циклах біосиміляра порівняно з референтним засобом можуть спричинити інтенсивнішу агрегацію молекул, що значно посилює імуногенний потенціал препарату [1, 43].

Оцінка імуногенності біотерапевтичних агентів має першорядне значення не лише через ризик виникнення побічних реакцій, а й через загрозу формування у пацієнта резистентності до всього класу аналогічних лікарських засобів [44]. При цьому доклінічна оцінка імуногенності тих чи інших біологічних/біотехнологічних продуктів має суттєві складності. Так, дослідження на тваринах утруднені міжвидовими розбіжностями, які обумовлюють потенційну імуногенність будь-яких протеїнів людини у ксеногенних системах, а модельний математичний аналіз антигенних епітопів, що мають потенційне значення для вироблення нейтралізуючих антитіл, дає лише імовірнісний результат [45].

Виникнення імунної відповіді є багатофакторним процесом, що залежить як від характеристик самого лікарського засобу, так і від індивідуального імунного та антигенного статусу пацієнта. На сьогодні виділяють два ключові механізми стимуляції імунної відповіді на біопрепарат:

- структурна деформація білкової молекули діючої речовини;

- присутність сторонніх домішок (наприклад, залишків клітин-продуцентів або продуктів взаємодії з допоміжними компонентами).

Клінічні наслідки імунних реакцій суттєво різняться: від малозначущого вироблення антитіл (АТ), що не впливають на хід лікування, до критичних станів, коли АТ повністю нейтралізують біологічну активність препарату. Показовим прикладом тяжких наслідків зміни імуногенності є стрімке зростання випадків істинної еритроцитарної аплазії (ІЕА), спровоковане зміною стабілізатора в оригінальному препараті "Епрекс" [38]. У 1998 році через загрозу поширення губчастої енцефалопатії людський сироватковий альбумін у складі засобу (для європейського ринку) замінили комбінацією гліцину та полісорбату-80. Протягом наступних чотирьох років було зафіксовано 250 випадків ІЕА, хоча до модифікації складу таких випадків було лише три. ІЕА є небезпечним для життя станом, за якого блокується еритропоез через утворення антитіл як до екзогенного, так і до ендogenous еритропоетину, що робить пацієнтів повністю залежними від переливань крові [46]. Серед імовірних причин цього інциденту розглядають:

- Міцелоутворення: поява еритропоетин-вмісних структур, що імітують чужорідні антигени через новий стабілізатор.
- Дестабілізація: агрегація або денатурація білка в оновлених умовах середовища.
- Взаємодія з упаковкою: реакція стабілізатора з пробками шприців, що призвела до утворення ад'ювантів імунної відповіді.
- Шлях введення: більшість випадків ІЕА спостерігалася при підшкірному введенні.

Попри численні дослідження, точний механізм зростання імуногенності залишився дискусійним. Було зроблено висновок, що будь-які, навіть найменші, корективи у виробничому регламенті здатні спровокувати клінічно значущі трансформації властивостей навіть для оригінального біопрепарату.

Передбачити характер біологічних ефектів *in vivo*, викликаних зміною технології, практично неможливо. Повна відповідність амінокислотної

структури діючого білка не є гарантією ідентичності терапевтичної дії лікарського засобу. Потенційна імуногенність препарату найчастіше маніфестує саме в умовах тривалої експозиції (тривалого курсу лікування) [47, 48].

2.3. Загальні відмінності у реєстрації генериків та біосимілярів

У європейському регуляторному полі чітко розмежовано підходи до реєстрації хімічних генериків та біосимілярів через фундаментальні відмінності в їхній природі. Згідно з нормами європейського законодавства, традиційний метод підтвердження біоеквівалентності, що застосовується до низькомолекулярних хімічних сполук (генериків), не є науково обґрунтованим для біотехнологічних продуктів. Через надзвичайну структурну складність останніх неможливо стверджувати про їхню повну ідентичність, тому замість генеричної моделі використовується концепція «подібних біологічних лікарських препаратів», яка базується на комплексних дослідженнях порівнянності (comparability) [9].

Система реєстрації лікарських препаратів у Європейському Союзі опирається на ґрунтовну правову базу, в межах якої ще у 2004 році було запроваджено особливий регламент для сертифікації біосимілярів [24]. ЄС був першим у сфері нормативного контролю цієї категорії ліків, розпочавши цей процес із допуску на ринок першого подібного продукту — рекомбінантного гормону росту (соматропіну) у 2006 році. Завдяки такій ранній ініціативі, на сьогодні саме країни Євросоюзу мають найбагатший асортимент зареєстрованих аналогів біопрепаратів, а також володіють найповнішим масивом даних щодо їх клінічного досвіду та профілю безпеки [49].

Протягом тривалого часу Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) систематично розробляло та видавало наукові рекомендації, спрямовані на підтримку виробників у процесі виконання жорстких нормативних стандартів, необхідних для отримання дозволу на продаж біосимілярів. Ця нормативна база не є статичною: вона постійно оновлюється та вдосконалюється, щоб відповідати

стрімкому розвитку біотехнологічної індустрії, досягненням аналітичної хімії та зростаючому обсягу практичної інформації щодо використання таких засобів у реальних клінічних умовах [49].

Завдяки десятирічному досвіду практичного застосування, регулятори ЄС змогли успішно поєднати реальні клінічні дані з фундаментальними науковими теоріями. Ця інтеграція знань стала надійним підґрунтям для розроблення сучасних стандартів ліцензування біоаналогічних засобів [49].

РОЗДІЛ 3

ДОПУСК БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ЇХ БІОНАЛОГІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ РИНОК

Процес допуску біотехнологічних препаратів на ринок ЄС має свої суворі правила. Лікарські засоби, створені на основі високих технологій для терапії онкологічних, аутоімунних та нейродегенеративних патологій, підлягають реєстрації виключно через Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency — ЕМА) за централізованою процедурою. Використання так званого «централізованого механізму» є обов'язковим для переважної більшості біосимілярів. Це зумовлено тим, що складність їхнього виробництва вимагає єдиного підходу до оцінки якості та безпеки на загальноєвропейському рівні.

Попри домінування загальноєвропейської процедури, існують окремі випадки, коли реєстрація можлива на рівні конкретної країни. Наприклад, деякі групи препаратів, зокрема окремі види низькомолекулярних гепаринів, що мають тваринне походження (зокрема, отримані зі слизової оболонки кишківника свиней), можуть проходити затвердження через національні регуляторні органи.

3.1. Аналіз відмінностей у вимогах до реєстраційних даних інноваційного засобу та біосиміляру

Процес формування доказової бази для біосимілярів суттєво відрізняється від розробки оригінального (еталонного) препарату за своєю ієрархією та обсягом необхідних випробувань [49].

Структура досьє еталонного лікарського засобу

Для інноваційного біопрепарату основний масив даних фокусується на підтвердженні клінічної користі «з нуля»:

- Включає повномасштабні дослідження безпеки та терапевтичної ефективності, детальне вивчення фармакокінетичних і фармакодинамічних параметрів, а також ретельну оцінку імуногенності на великих популяціях пацієнтів.
- Передбачає розширений комплекс лабораторних та *in vivo* випробувань для встановлення базового профілю безпеки.
- Базується на автономних дослідженнях фармацевтичної якості та розробці стратегії моніторингу побічних явищ у Плані управління ризиками.

Структура досьє біосиміляра

Реєстраційне досьє біосиміляра має «інвертований» характер, де головний акцент зміщено на підтвердження ідентичності:

- Необхідно довести, що фізико-хімічні характеристики біосиміляра максимально наближені до еталонного засобу.
- Замість самостійних випробувань проводяться узгоджені тести для порівняння фармакокінетики, фармакодинаміки та імуногенності з оригінатором. Мета — продемонструвати відсутність клінічно значущих відмінностей, а не заново доводити ефективність молекули.

- Як і для оригіналу, План управління ризиками є обов'язковим компонентом для забезпечення безпеки пацієнтів після виходу препарату на ринок [49].

3.2. Нормативно-правове регулювання обігу біосимілярів: світовий та вітчизняний досвід

Провідну роль у формуванні стандартів розробки та виведення на ринок біоподібних лікарських засобів відіграють Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) та Управління з продовольства і медикаментів США (FDA). Процедура ліцензування біосимілярів опирається на вже сформований масив наукової інформації щодо профілю безпеки та терапевтичного впливу оригінального засобу, накопичений за роки його практичного використання. З цієї причини обсяг необхідних клінічних відомостей для біоаналогів є значно меншим. З погляду регуляторних норм та наукової доцільності, немає потреби у повному дублюванні програми клінічної розробки еталонного медикаменту. Такий підхід дозволяє уникнути проведення надлишкових клінічних тестів за участю здорових волонтерів та пацієнтів [49].

Крім загальних норм, регулятором розроблено низку спеціалізованих настанов, які деталізують вимоги до різних етапів розробки та моніторингу:

- методологія проведення доклінічних та клінічних випробувань;
- алгоритми контролю якісних показників продукції;
- процедури оцінки імуногенного потенціалу препаратів.

Особливу увагу EMA приділяє галузевим додаткам, що містять специфічні рекомендації щодо клінічної та доклінічної апробації окремих категорій біосимілярів, зокрема рекомбінантного гормону росту (соматропіну), препаратів інсуліну, гранулоцитарного колонієстимулювального фактора (Г-КСФ) та інших.

В Україні системне регулювання цієї сфери розпочалося у 2013 році, коли наказом Міністерства охорони здоров'я № 3 було офіційно впроваджено та законодавчо закріплено термін «біосиміляр». Для деталізації процедур контролю

за цією групою препаратів було розроблено низку спеціалізованих положень та настанов. Затверджено базове положення, що регламентує обіг подібних біологічних лікарських засобів на основі протеїнів, отриманих за допомогою біотехнологічних методів [50]. Протягом 2013–2014 років Державний експертний центр МОЗ України сформував комплекс нормативних актів, що охоплюють усі стадії фармацевтичної розробки біотехнологічних продуктів [51, 53]. Впроваджено чіткі критерії для оцінки якості, стабільності та параметрів порівнянності біопрепаратів у разі внесення будь-яких коректив у технологічний процес виробництва [52, 54]. Опубліковано методичні рекомендації, які розкривають специфіку біосимілярів та встановлюють єдині принципи їх доклінічного вивчення та клінічної апробації [24].

Дана нормативна база дозволяє забезпечити відповідність українських вимог до реєстрації біосимілярів міжнародним стандартам безпеки та ефективності. Державний експертний центр (ДЕЦ) та МОЗ регулярно оновлюють специфічні вимоги до порівнянності. Така розгалужена система регулювання забезпечує високий рівень безпеки та доведену еквівалентність біоаналогів щодо їхніх еталонних препаратів.

Ключовим завданням при оцінці біосиміляра є проведення аналізу порівнянності (comparability exercise) для підтвердження того, що біосиміляр за своїми показниками якості, профілем безпеки та терапевтичною ефективністю є еквівалентним оригінальному препарату. Проте, з огляду на складність біотехнологічного синтезу, навіть за умови ідеального дотримання виробничого регламенту, характеристики продукту можуть варіюватися від серії до серії. Саме ця потенційна мінливість обумовлює обов'язкову вимогу щодо проведення клінічних випробувань під час реєстрації біоподібних засобів [55].

3.3. Специфіка порівняльних випробувань біосимілярів

Головне завдання зіставлення біосиміляра з оригіналом — оцінити будь-яку ймовірну зміну клінічного ефекту. Цей підхід аналогічний процедурі, що

застосовується при внесенні критичних змін у виробництво вже зареєстрованого біотехнологічного продукту [49].

Для підтвердження безпеки та ефективності біоаналога не потрібно проводити весь обсяг опорних випробувань, які були обов'язковими для еталонного засобу. Клінічні тести розробляються спеціально для того, щоб спростувати наявність значущих розбіжностей у дії препаратів та верифікувати їхню біоподібність. При розробці програми порівняльних випробувань першочерговою метою є підтвердження ідентичності фармакокінетики, імуногенності та загальної безпеки біосиміляра.

Аналіз фармакокінетики проводять серед однорідних груп (пацієнтів або здорових волонтерів), щоб максимально чітко зафіксувати можливі розбіжності. Участь здорових осіб є прийнятною, якщо це дозволяє точніше виявити відмінності та не створює зайвих ризиків токсичності. Для оцінки фармакологічної дії обирають показники, що найшвидше та найточніше реагують на специфіку продукту. Часто вони є значно інформативнішими за фінальні клінічні наслідки для виявлення потенційної різниці між препаратами. Наприклад, можуть використовувати наступні тести:

- Біосиміляри інсуліну: застосування еуглікемічного клемп-тесту для оцінки швидкості інфузії глюкози (замість тривалого спостереження за рівнем глікованого гемоглобіну).
- Г-КСФ препарати: моніторинг абсолютного числа нейтрофілів (замість обліку частоти важких інфекцій).
- Фолікулостимулюючий гормон: підрахунок кількості дозрілих ооцитів при ЕКЗ (замість аналізу відсотка живонароджень).

За відсутності адекватних фармакодинамічних маркерів організовують порівняльне клінічне дослідження ефективності. Таке випробування має бути рандомізованим, проводитися в паралельних групах (бажано із застосуванням подвійного сліпого методу) та мати достатню статистичну потужність для підтвердження еквівалентності [49].

3.4. Екстраполяція показників безпеки та імуногенності

Більшість побічних ефектів біосимілярів, окрім реакцій імунного типу, є прогнозованими та зумовленими фармакологічною природою препарату, тому вони характерні як для оригінатора, так і для біоаналога [49]. Наукові підходи до екстраполяції показників безпеки та результативності пройшли перевірку часом, що підтверджено понад десятирічною практикою успішного застосування біосимілярів у країнах ЄС. Додатковим аргументом на користь цього принципу є колосальний досвід контролюючих органів у верифікації виробничих змін біопрепаратів, де більшість коригувань схвалюється без дублювання клінічних тестів за кожним окремим діагнозом [49].

Тобто, перенесення відомостей про профіль безпеки на нові показання стає можливим лише після того, як для біоаналога встановлено порівнянність за одним із терапевтичних напрямків. Якщо ідентичність підтверджена на структурному, функціональному, а також фармакокінетичному та фармакодинамічному рівнях при зіставній ефективності, є всі наукові підстави очікувати, що побічні ефекти будуть ідентичними за характером та частотою виникнення.

На відміну від загальних показників безпеки, екстраполяція даних щодо імуногенності не є автоматичною процедурою і щоразу потребує окремого наукового обґрунтування [49]. Це зумовлено тим, що імунна відповідь формується під впливом не лише властивостей самого продукту, а й ряду зовнішніх чинників:

- Особливості пацієнта: врахування вікової категорії та загального імунного статусу.
- Специфіка патології: аналіз супутніх захворювань та призначеної паралельної терапії
- Параметри лікування: спосіб введення препарату в організм та загальна тривалість його впливу.

РОЗДІЛ 4.

СПЕЦИФІКА ФАРМАКОНАГЛЯДУ ТА РЕГУЛЯТОРНА ПОЛІТИКА

4.1. Порівняльна характеристика стратегій фармаконагляду інноваційних біопрепаратів та біосимілярів

У сучасній системі обігу лікарських засобів підходи до моніторингу безпеки диференціюються залежно від інноваційного статусу препарату. Фармаконагляд за інноваційними (оригінальними) біологічними засобами та біосимілярами має спільну мету, проте відрізняється за об'єктами аналізу та методами верифікації ризиків.

Процес контролю за безпекою біопрепарату не завершується етапом його виходу на ринок. Встановлені часові межі передреєстраційних клінічних досліджень не завжди дозволяють повною мірою оцінити рідкісні побічні реакції або відстрочений імуногенний потенціал препарату [24].

Тривале застосування рекомбінантних лікарських засобів може супроводжуватися виробленням специфічних нейтралізуючих антитіл в організмі пацієнта. Це призводить не лише до зниження або повної втрати терапевтичного ефекту, а й до серйозних імунологічних ускладнень. У зв'язку з цим, система фармаконагляду після реєстрації є критично важливим інструментом для забезпечення довгострокової безпеки пацієнтів [24].

Функціонування біопрепаратів на ринку неможливе без впровадження системи рутинного фармаконагляду, який є базовим інструментом контролю їх безпеки. Цей процес охоплює постійну комунікацію з лікарями та пацієнтами, що дозволяє фахівцям оперативно отримувати та опрацьовувати спонтанні повідомлення про будь-які побічні реакції[24].

Отримана інформація підлягає ретельному аналізу для виявлення потенційних сигналів про нові ризики, після чого результати у формі регулярно оновлюваних звітів з безпеки (PSUR) передаються до регуляторних органів. Таким чином, рутинний нагляд забезпечує безперервний цикл збору, верифікації

та звітності, що є критично важливим для підтримання позитивного співвідношення користі та ризику препарату в реальних умовах застосування.

4.1.1. Специфіка нагляду за інноваційними препаратами

Для нових біологічних молекул, що вперше виходять на ринок, фармаконагляд має дослідницький характер [24]. Основні завдання включають:

- Виявлення та систематизація небажаних реакцій, які не були зафіксовані в умовах обмежених за обсягом клінічних досліджень фаз I–III.
- Оцінка імуногенного потенціалу: систематичний збір даних щодо утворення нейтралізуючих антитіл до нової білкової субстанції.
- Уточнення терапевтичного вікна та безпечного дозового режиму в умовах реальної медичної практики [24].

4.1.2. Фармаконагляд біосимілярів: перехід до принципу порівнянності

Нагляд за біосимілярами зміщує акцент із пошуку нових ризиків на підтвердження ідентичності профілю безпеки щодо референтного засобу. Головним завданням є доведення того, що незначні варіації у структурі (наприклад, посттрансляційні модифікації білка) не призводять до клінічно значущих відмінностей у частоті та тяжкості побічних ефектів [24].

Пріоритетним напрямком фармаконагляду також є моніторинг безпеки при заміні оригінального біологічного препарату на біосиміляр або при ротації між різними біосимілярами. Основна увага зосереджена на оцінці ризику імуногенності, оскільки зміна терапії може спровокувати специфічну імунну відповідь, що впливає на ефективність та безпеку подальшого лікування» [24].

Потрібно відмітити, що фармаконагляд для біосимілярів — це не просто збір звітів про побічні ефекти, а ціла система контролю. Створюються наступні заходи [49] :

- Кожна компанія зобов'язана подати індивідуальний ПУР, який базується на досвіді використання еталонного препарату та включає конкретні заходи з мінімізації потенційних загроз.
- Якщо для оригінатора передбачені пам'ятки пацієнта або навчальні матеріали, ці ж вимоги автоматично поширюються і на відповідний біосиміляр.
- Регулятори можуть вимагати проведення додаткових спостережень після виходу на ринок для виявлення рідкісних реакцій, що проявляються лише при масовому тривалому застосуванні. Такі дослідження підлягають обов'язковій реєстрації у публічному Реєстрі ПМДБ ЄС [49] .

4.2. Особливості постмаркетингового моніторингу безпеки біосимілярів

Специфіка нагляду за біоаналогами має низку особливостей . Це , перш за все, проблема ідентифікації через міжнародну непатентовану назву (МНН). Враховуючи відсутність повної ідентичності між біосиміляром та референтним засобом, логічним кроком виглядало б присвоєння їм різних МНН. Проте чинна система номенклатури ВООЗ наразі не повністю адаптована до потреб цієї категорії ліків [49].

На сучасному етапі найнадійнішим способом розмежування оригінального продукту та біоаналога є використання унікальних торгових назв, що відрізняються від оригінальних, а також специфічне візуальне оформлення упаковки [49].

Реєстрація побічних ефектів має обов'язково включати як конкретне торгове найменування, так і назву підприємства-виробника, щоб забезпечити простежуваність конкретної серії продукту [49].

Такий підхід дозволяє чітко розрізняти наслідки терапії різними біопрепаратами в межах однієї групи МНН, що є ключовим для гарантування безпеки пацієнтів у довгостроковій перспективі [49].

4.3. Звітність та періодичне оновлення даних

Виробники біопрепаратів зобов'язані акумулювати всі сповіщення про підозри на побічні ефекти та регулярно надавати оновлені звіти з безпеки (ПОЗБ). Будь-які сигнали про небажаний вплив детально аналізуються науковими комітетами ЕМА для прийняття подальших рішень [49].

4.4. Спеціальні заходи контролю - «Чорний трикутник»

Усі біологічні препарати, схвалені після 1 січня 2011 року, підлягають «додатковому моніторингу». Це стосується засобів, дані про довготривале використання яких ще накопичуються.

Що варто знати про символ чорного трикутника ▼ [49]:

- Він розміщується в інструкції та короткій характеристиці препарату.
- Супроводжується фразою про те, що засіб підлягає додатковому нагляду.
- Цей символ заохочує пацієнтів та лікарів активніше повідомляти про будь-які реакції.
- Наявність трикутника не означає, що препарат має підтвержені проблеми з безпекою; це лише інструмент для швидкого збору додаткової інформації [49].

РОЗДІЛ 5

ЕКОНОМІЧНА ДОЦІЛЬНІСТЬ ТА ДОСТУПНІСТЬ БІОТЕХНОЛОГІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Сучасна фармацевтична допомога пацієнтам із хронічними захворюваннями все частіше базується на застосуванні біотехнологічних лікарських засобів. Попри високу клінічну ефективність, значна вартість оригінальних біологічних препаратів створює суттєве фінансове навантаження на національні системи охорони здоров'я та обмежує реальний доступ пацієнтів до інноваційної терапії. У цьому контексті впровадження біосимілярів розглядається як стратегічний

інструмент раціонального використання ресурсів та підвищення якості лікування [56].

Поява на ринку біоаналогів з доведеною якістю та безпекою сприяє зниженню цін не лише на нові засоби, а й на референтні (оригінальні) препарати. Зекономлені кошти можуть бути спрямовані на забезпечення лікуванням додаткової кількості пацієнтів або на впровадження інших інноваційних методів терапії. Проте, на відміну від ринку генериків, розвиток сегмента біосимілярів стикається з низкою специфічних бар'єрів. Високий рівень складності біотехнологічного виробництва передбачає сувору нормативну оцінку, що включає обов'язкові клінічні випробування. Це значно збільшує витрати виробників та терміни виходу препаратів на ринок порівняно з простими хімічними копіями [56].

Відповідно до Стратегії ЕМА (Regulatory Science Strategy to 2025), критично важливим є не лише цінове регулювання, а й проведення комунікаційних кампаній для фахівців та пацієнтів з метою зміцнення довіри до біоаналогів [56]. Тільки за умови розуміння безпеки та ідентичності терапевтичного ефекту переваги біосимілярів можуть бути реалізовані повною мірою.

Можна розглянути це на прикладі препаратів для лікування цукрового діабету. Оскільки інсуліни є одними з найбільш затребуваних біологічних препаратів у світі, сегмент біосимілярів інсуліну демонструє, як конкуренція сприяє доступності життєво необхідної терапії. При цьому регуляторні вимоги до таких препаратів залишаються максимально жорсткими, щоб гарантувати пацієнтам стабільність глікемічного контролю при переході з оригінального інсуліну на біоаналог [56].

5.1. Перспективи та ринковий потенціал біоаналогів інсуліну

На сьогодні спостерігається певна інертність у зростанні сегмента біосимілярів інсуліну (БСІнс) порівняно з іншими групами біологічних засобів. Це зумовлено високою технологічною складністю виробництва, що вимагає

проведення тривалих і вартісних клінічних випробувань для підтвердження подібності. Такі регуляторні вимоги, на відміну від спрощених процедур для генериків, значно подовжують термін виходу нових препаратів на ринок та збільшують їхню собівартість.

Станом на 2020 рік частка БСІнс на ринку Європи склала лише 4%, попри те, що перший аналог був зареєстрований ще за шість років до того. Низькі темпи експансії пояснюються кількома критичними факторами [25]:

Обмежена конкуренція: невелика кількість виробників та ситуації, коли власники патентів на оригінатори самі реалізують власні біосиміляри.

Технологічні та правові бар'єри: домінування великих корпорацій, складність інтелектуальної власності та використання специфічних пристроїв для введення (шприц-ручок, помп), які часто є ексклюзивними.

Економічна доцільність: відносно невеликий обсяг ринку інсуліну для нових гравців порівняно з високими витратами на вхід.

Попри наявні бар'єри, посилення конкуренції у цьому сегменті є ключовим інструментом для зниження цін. Впровадження якісних біосимілярів здатне забезпечити суттєву економію коштів як для державних систем охорони здоров'я, так і для пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД), які самостійно фінансують своє лікування. Згідно з даними статистики, у країнах ЄС різниця в ціні між біосимілярами та референтними препаратами варіює від 2% до 25%, тоді як у США цей показник сягає 15–35% [25]

Ефективність впровадження біосимілярів безпосередньо залежить від державної політики у сферах ціноутворення, реімбурсації та правил взаємозамінності (switching). Наприклад, досвід Національної служби охорони здоров'я Великобританії демонструє, що перехід на біосиміляр гларгіну дозволив заощадити близько 900 тис. фунтів за період 2015–2019 рр. Проте це склало лише близько 3,4% від потенційно можливої суми, якби на аналоги було переведено всіх пацієнтів [25].

Повноцінна реалізація потенціалу БСІнс неможлива без формування високого рівня довіри серед медичної та фармацевтичної спільноти. Відповідно

до стратегії ЕМА «Regulatory Science Strategy to 2025», пріоритетним завданням є проведення інформаційних кампаній для фахівців та пацієнтів [56]. Провізори та лікарі повинні володіти актуальними знаннями про особливості синтезу, безпеки та доведеної подібності цих ліків, щоб гарантувати пацієнтам якісну медичну допомогу [25].

5.2. Порівняльна вартість оригінального інсуліну гларгін та його біосимілярів в Україні

В таблиці представлено інсулін гларгін (МНН) у вигляді оригінального препарату та його біоаналогів різних виробників.

Таблиця 4.

Перелік лікарських засобів, що підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 04 травня 2026 року [57].

Торгова назва препарату	Статус (Тип)	Країна Виробник	Гранична ціна за упаковку (грн)*	Сума відшкодування державою (грн)	Доплата пацієнта (грн)
Лантус® СолоСтар®	Оригінатор (Референтний)	Sanofi (Німеччина)	1 485,20	1 120,40	364,80
Абасаглар®	Біосиміляр	Eli Lilly (Австрія/США)	1 180,50	1 120,40	60,10
Айлар®	Біосиміляр	АТ «Фармак» (Україна)	1 120,40	1 120,40	0,00

Розрахунок показав, що економія коштів при переведенні лише 100 пацієнтів з оригінального інсуліну гларгін на вітчизняний аналог дозволяє

додатково забезпечити річним курсом лікування ще 32 пацієнти. Пряма фінансова вигода складає приблизно **24,5%** від початкового бюджету, що корелює з міжнародними даними про різницю в ціні між БС та оригінаторами (від 2% до 25% у ЄС).

Матеріали роботи були опублікованні у вигляді статті [58].

ВИСНОВКИ

У магістерській роботі проведено комплексний порівняльний аналіз оригінальних біологічних лікарських засобів та біосимілярів, за результатами якого зроблено такі висновки:

1. Через структурну складність біомолекул біосиміляри є «подібними», а не «ідентичними» копіями, що вимагає окремих регуляторних підходів.
2. Найменші зміни в технологічному процесі виробництва можуть спровокувати імунну відповідь, що робить моніторинг імуногенності ключовим етапом оцінки безпеки біоаналогів.
3. Реєстрація біосимілярів базується на комплексному зіставленні з оригіном, де метою випробувань є не повторне доведення ефективності, а підтвердження відсутності клінічно значущих відмінностей від еталонного препарату.
4. Для забезпечення безпеки біопрепаратів обов'язковим є звітування із зазначенням торгової назви та номера серії. Це дозволяє точно ідентифікувати препарат у разі виникнення побічних реакцій.
5. Впровадження біосимілярів у клінічну практику дозволяє оптимізувати витрати систем охорони здоров'я та розширити доступ пацієнтів до високоефективного лікування.
6. Провізор відіграє вирішальну роль у запобіганні несанкціонованим замінам біопрепаратів та забезпеченні належної фармацевтичної опіки в межах постмаркетингового моніторингу.

Резюме.

Теоретичні та практичні засади регулювання, обігу та безпеки біоподібних лікарських засобів (біосимілярів).

В роботі проаналізовано науково-теоретичні основи розробки біосимілярів, особливості їхньої реєстрації, постмаркетингового нагляду та оцінено потенціал їхнього впровадження для підвищення доступності високотехнологічної терапії.

Узагальнено концептуальні відмінності між біосимілярами та генериками, обґрунтовано неможливість автоматичної взаємозамінності біопрепаратів. Визначено, що концепція порівнянності (comparability) є основною для доведення безпеки біоаналога. Розглянуто гармонізацію українського законодавства з нормами ЕМА та FDA. Висвітлено специфіку екстраполяції показань та вимоги до клінічних випробувань біосимілярів. Доведено необхідність посиленої простежуваності (торгова назва + номер серії) для точної ідентифікації побічних реакцій, пов'язаних з імуногенністю. Обґрунтовано, що розширення ринку біоаналогів є стратегічним інструментом зниження витрат систем охорони здоров'я, що дозволяє забезпечити лікуванням більшу кількість пацієнтів без втрати терапевтичної ефективності.

Результати дослідження можуть бути використані провізорами для здійснення належної фармацевтичної опіки, а також фахівцями з фармаконагляду для вдосконалення системи моніторингу безпеки біотехнологічних засобів в Україні.

Ключові слова: біосиміляри, біотехнологічні лікарські засоби, порівнянність (comparability exercise), імуногенність, фармаконагляд, простежуваність, реімбурсація.

SUMMARY

Theoretical and Practical Principles of Regulation, Circulation, and Safety of Biosimilar Medicinal Products (Biosimilars).

The thesis analyzes the scientific and theoretical foundations of biosimilar development, the specifics of their registration, and post-marketing surveillance. It evaluates the potential of their implementation to enhance the accessibility of high-tech therapy.

The conceptual differences between biosimilars and generics are summarized, and the impossibility of automatic interchangeability of biological products is substantiated. It is determined that the concept of comparability (comparability exercise) is fundamental for proving the safety of a biosimilar. The harmonization of Ukrainian legislation with EMA and FDA standards is reviewed. The specifics of indications extrapolation and requirements for clinical trials of biosimilars are highlighted.

The study proves the necessity of enhanced traceability (trade name + batch number) for the accurate identification of adverse reactions associated with immunogenicity. It is substantiated that the expansion of the biosimilar market serves as a strategic tool for reducing healthcare system costs, enabling treatment for a larger number of patients without compromising therapeutic efficacy.

The research results can be utilized by pharmacists to provide proper pharmaceutical care, as well as by pharmacovigilance specialists to improve the safety monitoring system for biotechnological products in Ukraine.

Keywords: *biosimilars, biotechnological medicinal products, comparability exercise, immunogenicity, pharmacovigilance, traceability, reimbursement.*

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Лікарські засоби. Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.11:2022. — [Чинний від 2022-10-21]. — Київ : МОЗ України, 2022. — 35 с.
2. Немченко А. С., Косяченко К. Л., Панфілова Г. Л. Аналіз стану та перспектив розвитку ринку біотехнологічних лікарських засобів в Україні. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Т. 9, № 2. С. 15–24.
3. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins : EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 Rev. 1 / European Medicines Agency. — [Effective from 2018-03-18]. — London : EMA, 2018. — 18 p.
4. Матвеева О. В. Особливості фармаконагляду за біологічними лікарськими засобами. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018. № 3 (59). С. 78–84.
5. Ткачова О. В., Кузнецова В. Ю. Фармаконагляд за біологічними та біоподібними лікарськими засобами: сучасні виклики та шляхи вирішення. *Український медичний часопис*. 2024. № 1 (159). С. 44–49.
6. Власенко І. О., Ніженковська І. В. Біосиміляри інсулінів у міжнародній та вітчизняній практиці фармацевта. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 1. С. 13–24.
7. Shaikh S. S., Gupta P. K. Post-translational modifications of therapeutic proteins: Implications on safety and efficacy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023. Vol. 112, No. 8. P. 2045–2062.
8. A., Singh R. K. Structural insights into insulin and its receptor interactions: Implications for therapeutic development. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024. Vol. 258. P. 128912.
9. Guideline on similar biological medicinal products : CHMP/437/04 Rev 1 / European Medicines Agency. — [Effective from 2015-04-30]. — London : EMA, 2014. — 10 p.

- 10.10 Фармацевтична біотехнологія: підручник / Л. С. Стрельников та ін. — Харків : НФаУ, 2017. — С. 15-20.
11. Lundblad R. L. Biochemical and Genetic Mechanisms in the Composition of Biopharmaceuticals. Boca Raton : CRC Press, 2009. 401 p.
12. Mishra A., Singh R. K. Structural insights into insulin and its receptor interactions: Implications for therapeutic development. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024. Vol. 258. P. 128912.
13. Бездітко Н. В. Біосиміляри аналогів інсуліну: що необхідно знати клініцисту. *Раціональна фармакотерапія*. 2015. № 3 (36). С. 13–18.
14. Shaikh S. S., Gupta P. K. Post-translational modifications of therapeutic proteins: Implications on safety and efficacy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023. Vol. 112, No. 8. P. 2045–2062.
15. Y. R. J., Gibaldi M. *Biotechnology and Biopharmaceuticals: Transforming Proteins and Genes into Drugs*. 2nd ed. Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell, 2013. 592 p.
16. Advances in the characterization of therapeutic immunoglobulin G antibodies / M. Habegger et al. *Methods in Molecular Biology*. 2022. Vol. 2313. P. 1–25.
17. Zhang S., Liang Y., Li J. Impact of Glycosylation on the Pharmacokinetics and Biological Activity of Recombinant Human Erythropoietin. *Frontiers in Pharmacology*. 2021. Vol. 12. Article 645163.
18. Characterization of Protein Heterogeneity in Recombinant Human Growth Hormone Biosimilars / H. Wang et al. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2022. Vol. 12, No. 4. P. 560–571.
19. Comprehensive analytical characterization of rituximab biosimilars under forced degradation conditions / J. Kim et al. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10. Article 15268.
20. Protein Aggregation and Degradation in Biopharmaceuticals / A. S. Rathore et al. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021. Vol. 110, No. 1. P. 54–68.

21. Post-translational modifications of therapeutic proteins: Quality and safety considerations / R. Gomez et al. *Trends in Biotechnology*. 2023. Vol. 41, No. 8. P. 1012–1025.
22. Rathore A. S. Evolution of the "Process is the Product" Paradigm for Biopharmaceuticals. *BioPharm International*. 2021. Vol. 34, No. 6.
23. Strohl W. R., Strohl L. M. Current and future therapeutic antibody manufacturing. *Current Opinion in Biotechnology*. 2023. Vol. 79. P. 102848.
24. Особливості біологічних/біотехнологічних продуктів та біосимілярів : методичні рекомендації / Державний експертний центр МОЗ України ; уклад. : О. П. Баула, М. В. Хайтович та ін. — Київ, 2013. — 50 с.
25. Tieu C., Lucas A. C. J., De Paere K. Biosimilar insulins: Guidance for clinical practice. *Drugs in Context*. 2022. Vol. 11. P. 1–15.
26. Tieu C., Lucas A. C. J., De Paere K. Biosimilar insulins: Guidance for clinical practice. *Drugs in Context*. 2022. Vol. 11. P. 1–15. DOI: 10.7573/dic.2022-4-2.
27. Guideline on similar biological medicinal products : EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev.1 / European Medicines Agency. — London : EMA, 2014.
28. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues : EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev.1 / European Medicines Agency. — London : EMA, 2014.
29. Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення : Наказ МОЗ України № 426 від 26.08.2005 (у редакції наказу МОЗ України № 460 від 23.07.2015).
30. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union*. 2003. L 159. P. 46–94.

31. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union. 2001. L 311. P. 67–128.
32. Vulto A. G. Biosimilars: why they are not generics. *Drug Discovery Today*. 2023. Vol. 28, No. 4. 103512.
33. Heinemann L., Hompesch M. Biosimilar insulins: how similar is similar? *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2011. Vol. 5, No. 3. P. 741–754.
34. Schaufele M. A. Structural and Functional Comparison of Biosimilars: The Foundation for Extrapolation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022. Vol. 111, Iss. 1. P. 20–31.
35. Cell line development for biopharmaceuticals: Recent advances and future directions / K. J. Morrow et al. *Biotechnology Journal*. 2022. Vol. 17, No. 5. e2100450. DOI: 10.1002/biot.202100450.
36. Curigliano G. et al. Biosimilars: a review of the manufacturing, registration, and safety issues. *The Lancet*. 2022. Vol. 400. P. 615–628.
37. Schellekens H. The first biosimilar epoetin: cells to clinics. *European Journal of Hospital Pharmacy Science*. 2009. Vol. 15, No. 3. P. 32–36.
38. Casadevall N. et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *New England Journal of Medicine*. 2002. Vol. 346, No. 7. P. 469–475.
39. Singh A. K. Erythropoiesis-stimulating agents: an update. *Kidney International*. 2008. Vol. 73. P. 11–13.
40. Praditpornsilpa K., Townamchai S., Chaiwatanarat K. et al. Pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin: a report of 30 cases in Thailand. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009. Vol. 24, Iss. 8. P. 2495–2503.
41. Drouet L. Low-molecular-weight heparin biosimilars: how much similarity for how much clinical benefit? *Targeted Oncology*. 2012. Vol. 7, No. 1. P. S35–S42.
42. Hernandez R. et al. Protein Aggregation and Immunogenicity: From Mechanisms to Risk Mitigation. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2023. Vol. 22. P. 450–468.

43. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins : EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev. 1 / European Medicines Agency. — London : EMA, 2017.
44. Bakshi S. et al. Immunogenicity of Biosimilars: Causes, Clinical Consequences, and Risk Assessment. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021. Vol. 110, No. 5. P. 1912–1922.
45. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins : EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 / European Medicines Agency. — London : EMA, 2008.
46. Boven K. et al. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney International*. 2005. Vol. 67, No. 6. P. 2346–2353.
47. Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins : EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev. 1 / European Medicines Agency. — London : EMA, 2022.
48. Barbier L. et al. The Importance of Evidence-Based Educational Materials on Biosimilars. *Frontiers in Medicine*. 2021. Vol. 8. 679641.
49. Biosimilars in the EU : Information guide for healthcare professionals / European Medicines Agency, European Commission. — 2019. — 37 p.
50. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.0:2013. Лікарські засоби. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини протеїни, отримані біотехнологічним шляхом. — Київ : МОЗ України, 2013. — 27 с.
51. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.1:2013. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка біотехнологічних та біологічних продуктів. — Київ : МОЗ України, 2013. — 20 с.
52. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013. Лікарські засоби. Випробування стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів. — Київ : МОЗ України, 2013. — 31 с.

53. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.3:2013. Лікарські засоби. Специфікації: методи випробувань та критерії прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів (ICH Q6B). — Київ : МОЗ України, 2013. — 44 с.
54. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.4:2013. Лікарські засоби. Порівнянність біотехнологічних/біологічних продуктів при змінах у процесі їх виробництва (ICH Q5E). — Київ : МОЗ України, 2013. — 29 с.
55. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2015. Лікарські засоби. Належна практика фармаконагляду (GVP). — Київ : МОЗ України, 2015.
56. Regulatory Science Strategy to 2025 / European Medicines Agency. 2020. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/regulatory-science-strategy>
57. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 04.05.2026 р. №796 URL: <https://moz.gov.ua>
58. Порівняльна характеристика оригінальних біопрепаратів та біосимілярів: терапевтична ефективність, профіль безпеки та економічна доцільність / В. І. Опришко, В. О. Абрамович, А. В. Прохач // Перспективи та інновації науки. — 2026. — № 5 (63). — С. 3284–3303. — Видавець: Наукові перспективи.