

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра біотехнології

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВИРОБНИЦТВА ПРЕПАРАТІВ
МОНОКЛОНАЛЬНИХ АНТИТІЛ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти 2 курсу групи ПБтм23(1,10з)-01а
спеціальності: 162 Біотехнології та біоінженерія
освітньої програми Промислова біотехнологія
Олександра ХОРА

Керівник: доцент закладу вищої освіти
кафедри біотехнології, к. фарм. н., доц. Ольга КАЛЮЖНАЯ

Рецензент: Завідувачка кафедри біотехнології, біофізики та
аналітичної хімії Національного технічного університету
«Харківський політехнічний інститут»,
д.т.н., проф. Близнюк О.М.

АНОТАЦІЯ

У роботі розглянуто сучасні технології виробництва моноклональних антитіл (МкАТ) - високо специфічних білкових препаратів, що використовуються у лікуванні широкого спектра патологій, зокрема онкологічних, аутоімунних та інфекційних захворювань. Проаналізовано основні методи їх отримання; наведено огляд препаратів МкАТ, зареєстрованих на ринку США (FDA), Європейського Союзу (EMA) та України. Особливу увагу приділено аналізу чинної нормативно-правової бази щодо розробки та реєстрації МкАТ і біосимілярів у вказаних регіонах. Показано, що в Україні відсутні вітчизняні препарати МкАТ, що зумовлено як технологічною складністю, так і високими витратами на їх розробку та впровадження. Розглянуто потенціал впровадження біосимілярів як ефективної альтернативи оригінальним МкАТ, з акцентом на зменшення вартості терапії та підвищення доступності лікування для пацієнтів. Робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків. Загальний обсяг роботи - 69 сторінки, кількість рисунків - 5, таблиць - 4, джерел літератури - 51.

Ключові слова: моноклональні антитіла, біосиміляри, терапія раку.

ANNOTATION

The paper considers modern technologies for the production of monoclonal antibodies - highly specific protein preparations used in the treatment of a wide range of pathologies, including oncological, autoimmune and infectious diseases. The main methods of their production are analyzed; an overview of monoclonal antibody preparations registered on the US (FDA), European Union (EMA) and Ukrainian markets is provided. Particular attention is paid to the analysis of the current regulatory framework for the development and registration of monoclonal antibodies and biosimilars in the indicated regions. It is shown that there are no

domestic monoclonal antibodies in Ukraine, which is due to both technological complexity and high costs of their development and implementation. The potential for the implementation of biosimilars as an effective alternative to original monoclonal antibodies is considered, with an emphasis on reducing the cost of therapy and increasing the availability of treatment for patients. The paper consists of an introduction, three sections, and conclusions. Total volume of work - 68 pages, number of figures - 5, tables - 4, literature sources - 69.

Keywords: monoclonal antibodies, biosimilars, cancer therapy.

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

МкАТ – моноклональне антитіло

БЛЗ – біологічний лікарський засіб

НСЗУ – Національна служба здоров'я України

ДФУ – Державна фармакопея України

ЕМА – Європейське агенство з лікарських засобів

FDA – Управління з харчових продуктів і медикаментів США

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

HER2 – рецептор епідерсального росту людини, тип 2

VEGF – фактор росту ендотелія судин

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	12
1.1 Визначення та відкриття моноклональних антитіл.....	12
1.2 Класифікація МкАТ за технологією отримання.....	15
1.3 Вдосконалення МкАТ.....	16
1.4 Біосиміляри моноклональних антитіл	18
1.5 Вимоги подібності біосиміляру до референтного моноклонального антитіла.....	21
Висновок до розділу 1	27
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	29
2.1 Об'єкти дослідження	29
2.2 Методи дослідження.....	30
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	31
3.1 Характеристика технологій виробництва моноклональних антитіл.....	31
3.2 Характеристика терапевтичних гуманізованих та людських МкАТ, що застосовуються у терапії раку	37
3.3 Аналіз фармринку моноклональних антитіл і біосимілярів	40
3.4 Економічна доцільність розробки та впровадження біосимілярів	58
Висновок до розділу 3	61
ВИСНОВКИ	62
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	64
ДОДАТКИ	70

ВСТУП

Актуальність теми. Протягом останніх двох десятиріч у фармацевтичній галузі стрімко розвиваються біотехнології. За їх допомогою наразі створюються принципово нові лікарські засоби, що більш ефективно та вибірково діють на патологічні процеси. Сьогодні неможливо уявити сучасну медицину без таких біотехнологічних препаратів, як рекомбінантні інсуліни та їх аналоги, еритропоетини, пегільовані інтерферони, низькомолекулярні гепарини, гранулоцитарні колонієстимулюючі фактори та моноклональні антитіла [27, 34]. Біотехнологічні препарати моноклональних антитіл - це новий клас ліків, що стрімко розвивається та демонструє ефективність у лікуванні багатьох важких захворювань [4, 5, 36, 38].

Проте поява нових біотехнологічних препаратів має недоліки, такі як висока вартість таких лікарських засобів, що зумовлено значними витратами і складністю їх розробки та виробництва. Ще слід врахувати, що для досягнення стійкого терапевтичного ефекту, пацієнт потребує не одиничного введення препарату, а тривалого лікування від 3 до 24 місяців, тому загальна вартість терапії стає «непідйомною» не лише для пацієнта, але й для державних органів охорони здоров'я. Оригінальний біотехнологічний препарат після виходу на фармацевтичний ринок перебуває під патентним захистом протягом певного періоду часу. Після закінчення цього періоду біологічний препарат використовується як «референтний препарат» для створення дуже подібного продукту, що позначається як біосимілярний препарат [17, 37, 39, 43, 50].

Слід відмітити, що для реєстрації БЛЗ має бути добре узгодження законодавча база на державному рівні. Європейське агенство з лікарських засобів (EMA) є регуляторним органом лікарських засобів у Європейському Союзі. У США такою регуляторною організацією є Управління з харчових продуктів і медикаментів (FDA), а MFDS – Міністерство безпеки харчових

продуктів та лікарських засобів Республіки Корея. І, звичайно, вагомим регуляторним органом являється ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я. В Україні Державна Фармакопея (ДФУ) встановлює сучасні стандарти якості лікарських речовин (або субстанцій) та готових лікарських засобів (ГЛЗ); містить відповідні монографії, фармакопейні статті та методики аналізу [2]. Вимоги ДФУ як правового акту законодавчого характеру є обов'язковими для всіх фармацевтичних підприємств і установ України. Відповідно до керівництва ВООЗ, GMP, GDP, GCP, МОЗ України розроблено гармонізовану із відповідними європейськими керівництвами та стандартами документацію [1, 3, 43]. Система державного регулювання біосимілярів у ЄС діє вже понад 20 років, її ефективність перевірена на практиці та прийнята як модель, що рекомендована ВООЗ для інших країн. Вивчення накопиченого у ЄС досвіду, включаючи вирішення складних проблем щодо взаємозамінності, моніторингу безпеки, є вкрай корисним при створенні системи регулювання біосимілярів в Україні.

Проте необхідно визнати існування на фармацевтичному ринку України біотехнологічних препаратів, зареєстрованих раніше за іншими спрощеними процедурами, зокрема за процедурою, прийнятою для генериків.

На відміну від генеричних лікарських засобів (так звані «малі» молекули), лікарські засоби біотехнологічного/біологічного походження (біосиміляри) мають високу молекулярну складність, містять біологічну компоненту, є вкрай чутливими до змін у виробничих процесах. Незважаючи на особливості, біосиміляри повинні мати високу постійну якість і клінічну ефективність протягом усього «життєвого» циклу [2].

Наразі на світовому фармацевтичному ринку більшість біотехнологічні лікарські препарати представлені оригінальними препаратами. Складність технологій їх розробки і виробництва обумовлюють високу вартість даних лікарських засобів. Стандартна процедура рішення проблеми доступності сучасних ліків для більшості пацієнтів - це заміна

оригінальних препаратів на більш дешеві відтворені копії. Закінчення термінів патентного захисту цілого ряду біотехнологічних оригінальних препаратів надає можливість виходу на фармацевтичний ринок їх відтворених (біоподібних) копій [15-18]. В зв'язку з цим питання взаємозамінності оригінальних на біоподібні копії біотехнологічних лікарських препаратів набуває наразі особливої актуальності. Доступність біосимілярів підвищує конкуренцію. Конкуренція повинна знижувати витрати. Копіювати успішні ліки набагато швидше, ніж розробляти нові ліки. Потрібна менша кількість клінічних випробувань, якщо вже відомо, на які хвороби діє препарат. Біоподібні копії зазвичай набагато дешевші за оригінальні ліки, навіть якщо якість ліків однакова.

За прогнозами ВООЗ, до 2050 року захворюваність на рак у всьому світі зросте більш ніж на 75 %. Міжнародне агентство з дослідження раку (МАДР), яке працює на базі ВООЗ, надало звіт. З нього випливає, що за 10 років (з 2012 по 2022 рік) кількість новодіагностованих ракових пухлин збільшилася з 14,1 до 20 мільйонів. А кількість смертей від раку зросла з 8,2 до 9,7 мільйонів.

Такий темп зростання дозволив МАДР спрогнозувати, що до 2050 року буде зафіксовано 35 мільйонів нових випадків онкозахворювань. Це на вражаючих 77% більше, ніж у 2022 році. Кількість смертей від раку при цьому перевищить 18 мільйонів. Ключовими факторами зростання захворюваності на рак є, зокрема, вживання алкоголю та тютюну, а також ожиріння. Крім того, прогнозується, що найбільше зростання захворюваності буде спостерігатися у країнах з низьким рівнем доходів. Смертність від онкології там може зрости вдвічі. В Україні новоутворення входять до основних 5 причин смерті українців та посідають другу позицію після серцево-судинних захворювань.

В онкології біотехнологічні лікарські препарати із групи моноклональних антитіл ефективні навіть у випадку резистентності до всіх інших хіміопрепаратів. Слід відмітити, що таргетна терапія [46, 48]

біотехнологічними лікарськими препаратами в переважній більшості випадків не супроводжуються досить значними побічними ефектами, які наявні при хіміотерапії. В перспективі прогрес в лікуванні цілого ряду захворювань, в першу чергу онкологічних, буде залежити від можливості застосування біотехнологічних лікарських препаратів, або їх біосимілярів, більш ефективних і безпечних [15, 35].

Мета дослідження: вивчення та аналіз сучасних технологій виробництва моноклональних антитіл, здійснення аналізу та структурування відомостей щодо асортименту та доступності моноклональних антитіл та їх біосимілярів на фармацевтичному ринку України. Цей огляд має на меті розглянути регуляторну базу біосимілярних лікарських засобів, процес їх розробки та вимоги до затвердження Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) та Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами (FDA).

Завдання дослідження:

- охарактеризувати сучасні технології виробництва моноклональних антитіл,
- проаналізувати препарати моноклональних антитіл, як референтних (оригінальних), так і біосимілярів.

Об'єкти дослідження: моноклональні антитіла та їх біосиміляри.

Предмет дослідження: сучасні технології виробництва моноклональних антитіл та їх біосимілярів.

Методи дослідження: використали методи контент-аналізу, порівняльного, логічного, системно-аналітичного, систематичного, маркетингового та узагальнення інформації асортименту оригінальних біотехнологічних препаратів моноклональних антитіл та їх біосимілярів, представлених на фармацевтичному ринку України станом на I півріччя 2025 року на основі відомостей Державного реєстру лікарських засобів України.

Матеріалами дослідження слугували публікації як вітчизняних так і закордонних наукових періодичних виданнях, офіційні сайти компаній-

виробників, дані з відкритих джерел Європейське агентство з лікарських засобів (EMA), Управління з харчових продуктів і медикаментів США (FDA), Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) і Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України.

Апробація результатів дослідження і публікації.

1 етап Всеукраїнського конкурсу студентських наукових робіт зі спеціальності «Біотехнології та біоінженерія», робота «Аналіз технологій отримання моноклональних антитіл», 1 місце

Моноклональні антитіла: перспективність розробки біосимілярів. Хора О.В., Калюжная О.С., Хохленкова Н.В., Кайота О.В.: Проблеми та досягнення сучасної біотехнології: матеріали IV міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. (22 березня 2024 р., м. Харків). – Електрон. дані. – Харків: НФаУ, 2024. С. 368-369.

Хора О. В. Біосиміляри моноклональних антитіл – можливості для вітчизняних компаній. Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXX міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів (17-19 квітня 2024 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2024. – С. 172-173.

Хора О. В. Моноклональні антитіла – інноваційні рішення персоналізованої медицини. Youth Pharmacy Science: матеріали V Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (10-11 грудня 2024 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2024. – С. 168.

Хора О. В. Еміцизумаб – інноваційне біспецифічне антитіло для лікування гемофілії. Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXXI міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів (23-25 квітня 2025 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2025. – С. 193-195.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота складається зі вступу, трьох розділів, висновку. Загальний обсяг роботи 69 сторінки, кількість рисунків - 5, таблиць -4, джерел літератури – 51, додатків 1.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Визначення та відкриття моноклональних антитіл

Моноклональні антитіла (МкАТ, mAbs) — це лабораторно створені імуноглобуліни, які специфічно зв'язуються з певним антигеном і широко застосовуються в медицині для діагностики та лікування різноманітних захворювань [10].

У документах FDA моноклональні антитіла описуються як імуноглобуліни, що виробляються з популяції ідентичних клітин (клонів), отриманих шляхом клонування єдиної В-лімфоцитарної клітини [51]. Ці антитіла є однорідними за структурою та специфічністю зв'язування і можуть бути використані як реагенти у виробництві лікарських засобів .

ЕМА визначає моноклональні антитіла як імуноглобуліни з визначеною специфічністю, отримані з моноклональної клітинної лінії. Їхня біологічна активність характеризується специфічною здатністю зв'язуватися з лігандом (антигеном) і може залежати від імунних ефекторних функцій, таких як антитіло-залежна клітинна цитотоксичність (ADCC) та комплемент-залежна цитотоксичність (CDC) [25].

Моноклональні антитіла є важливими інструментами в сучасній медицині, зокрема в онкології, імунології та інфекційних захворюваннях. Їхня специфічність і однорідність дозволяють розробляти ефективні та цілеспрямовані терапії [21, 23].

У 1975 році німецький біолог Георг Келер та аргентино-британський імунолог Сезар Мільштейн розробили технологію отримання особливих клітинних ліній, які представляли собою гібриди між нормальними клітинами селезінки миші, здатними до вироблення антитіл, та клітинами мишачої мієломи. Ці гібриди були двоядерними і зберігали здатність до мітозу. Ці клітинини назвали гібридомами. Структура вироблення такою

клітиною антитіл залишалась незмінною, а антитіла, які вироблялися такою клітиною, назвали моноклональними.

У 1971 році данський імунолог Нільс Кай Єрне припустив, що антитіла виробляються для розпізнавання змінених антигенів тканинної сумісності, що не є ні антагоністичними, ні токсичними, і що селекція відповідних антитіл відбувається у вилючковій залозі - безпротоковій залозі, розташованій у верхньому відділі переднього.

Для антитілопродукуючих клітин його припущення виявилось неправильним, але воно правильно відображало функцію Т-клітин – компонентів імунної системи, що знищують інфіковані та ракові клітини.

На допомогу організму вирішили створити штучні антитіла. Єрне разом із Сезаром Мільштейном, імунологом із Кембриджського університету, знайшли дотепне вирішення проблеми – створили гібрид із здорової та ракової клітин, – тобто створили “клітинну химеру”.

Від здорової клітини химера успадкувала здатність до синтезу антитіл, а від другої – ракової – “безсмертя” та можливість необмеженої кількості поділів. Кожна така химера може виробляти безліч практично однакових антитіл, тому вони отримали назву моноклональних. Епоха використання МкАТ починається з 1984 року, коли Нобелівську премію з фізіології та медицини отримали Нільс Кай Єрне, Георг Келер та Сезар Мільштейн за «Теорію щодо специфічності в розвитку і контролі імунної системи і відкриття принципу продукції моноклональних антитіл».

У 1986 році до клінічного застосування для профілактики реакції відторгнення трансплантату при трансплантації нирки допущений FDA перший препарат мишачих гібридизованих моноклональних антитіл — Муромонаб (рис.1.1). Проте пізніше у використанні таких антитіл у клінічній практиці виникли серйозні проблеми. Причиною цього стало те, що організм людини сприймав такі антитіла як повністю чужорідні, що спричинювало часті побічні реакції, аж до виникнення анафілактичного шоку; окрім того, такі антитіла не завжди мали достатню клінічну активність у зв'язку із

утворенням в організмі людини антитіл до таких моноклональних мишачих антитіл.

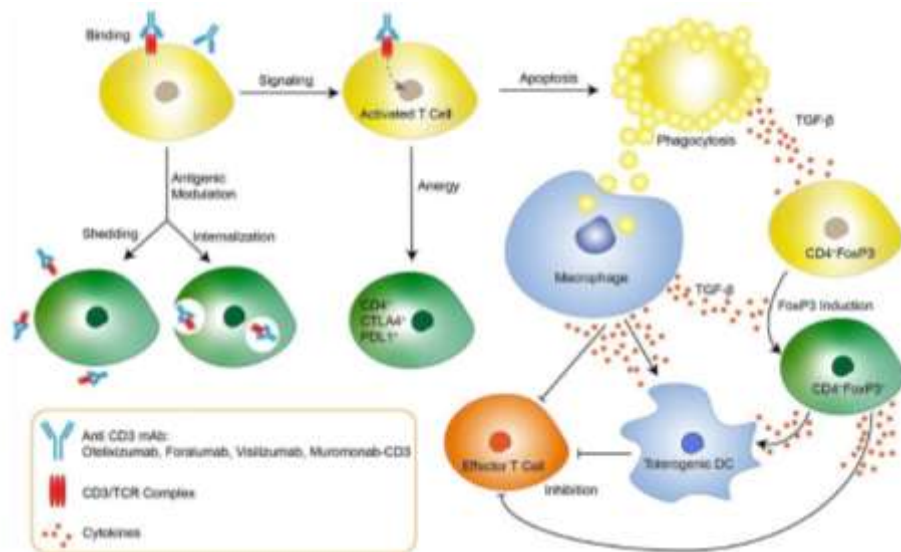


Рис. 1.1. - Механізм дії Муромонабу CD3

Для усунення цього недоліку в подальшому була розроблена технологія клонування генів, відповідальних за синтез імуноглобулінів, та розробка так званих «химерних» антитіл — гуманізованих антитіл, які є гібридами антитіл людини і миші [14]. На першому етапі в таких антитілах константні регіони амінокислотної послідовності мали людське походження, а варіабельні регіони — мишаче походження [24]. Прикладом такого моноклонального антитіла є *Ритуксимаб* (Ритуксан). Наступним етапом стала розробка таких гуманізованих антитіл, у яких лише незначні ділянки мають мишаче походження, а більша частина амінокислотної послідовності має людське походження. Прикладом такого моноклонального антитіла є *Алемтузумаб*. Наступним етапом отримання моноклональних антитіл є синтез повністю людських антитіл, які не мають явищ гуманізації, та знижують імовірність імунних реакцій на введення такого лікарського засобу [8, 22].

1.2 Класифікація МкАТ за технологією отримання

Мишачі антитіла отримують класичним методом гібридомної технології, мають помірний ефект стимуляції цитотоксичності, короткий час навівжиття, так як імунна система людини швидко знищує їх, а також у них визначають низьку ефективність та безпечність. Мишачі моноклональні антитіла були першим поколінням моноклональних антитіл, розроблених за допомогою гібридомної технології. Вони не мають людських компонентів у своїй структурі і можуть призвести до вироблення людських антимишачих антитіл (НАМА). Відповідь НАМА викликала реакції гіперчутливості (наприклад, анафілаксію та сироваткову хворобу) у реципієнтів, що призвело до швидкого очищення антитіл або зниження їх ефективності [4, 7].

Химерні антитіла – це особливий тип терапевтичних антитіл, отриманих як комбінація генетичних інгредієнтів від людей і мишей. В цих антитілах константні домени обох ланцюгів мишей замінені константними доменами імуноглобуліну людини [14].

Гуманізовані антитіла на 95 % людського походження. Тільки гіперваріабельні ділянки, які відповідають за комплементарну взаємодію з антигеном мають мишаче походження [11].

Людські антитіла були отримані пізніше методами одиничних В клітин, трансгенних мишей або «фагового дисплея» [22, 24].

Для подолання проблем чужорідності були розроблені підходи генної інженерії та використання трансгенних тварин. Таким чином трансформована клітинна лінія могла виробляти змінене антитіло, структурно ближче до антитіл людини. Ці модифіковані антитіла відомі як химерні моноклональні антитіла, оскільки їхня константна область є людською, а варіабельна – мишачою [14]. Ця технологія була вперше розроблена в 1980-х роках вченими з Кембриджа, Великобританія. Після цього були розроблені гуманізовані та повністю людські МКАТ, щоб

зменшити імуногенність МКaT та їхні побічні ефекти. Гуманізовані антитіла мають людські легкі та важкі ланцюги, але гіперваріабельні ділянки все ще є мишачими, тоді як повністю людські антитіла повністю гуманізовані. Однак вони все ще є імуногенами і можуть мати серйозні побічні ефекти, спричинені виробленням антитіл проти ліків (ADA) [5, 47].

1.3 Вдосконалення МкАТ

Біспецифічні антитіла (bsAbs) - це новий тип терапевтичних антитіл (рис.1.2), які можуть зв'язуватися з двома різними антигенами або епітопами одночасно з високою специфічністю та націлюванням [20]. bsAbs структурно класифікуються на IgG-подібні та не-IgG-подібні. IgG-подібні біспецифічні антитіла за структурою подібні до природних імуноглобулінів, складаються з двох антигензв'язуючих фрагментів (Fab), злитих з константною областю молекул IgG. Ця структура bsAbs має такі переваги, як хороша стабільність, тривалий період напіврозпаду в сироватці крові та хороша ефекторна функція антитіл, і може бути використана для залучення імунних клітин і системного введення. Не-IgG-подібні bsAb складаються з фрагментів, що зв'язують антитіла, таких як VHH, scFv або Fab, і не мають стабільної Fc-області. Завдяки малій молекулярній масі, низькій імуногенності, сильній здатності проникати в тканини та зручному приготуванню не-IgG-подібні bsAb широко використовуються в галузі лікування захворювань [19]. Біспецифічні антитіла є більш ефективними та дешевшими, ніж комбінація двох моноклональних антитіл, і мають менше побічних ефектів, ніж комбінація кількох моноклональних антитіл, тому вони є найважливішими препаратами антитіл, які будуть досліджуватися в найближчому майбутньому.

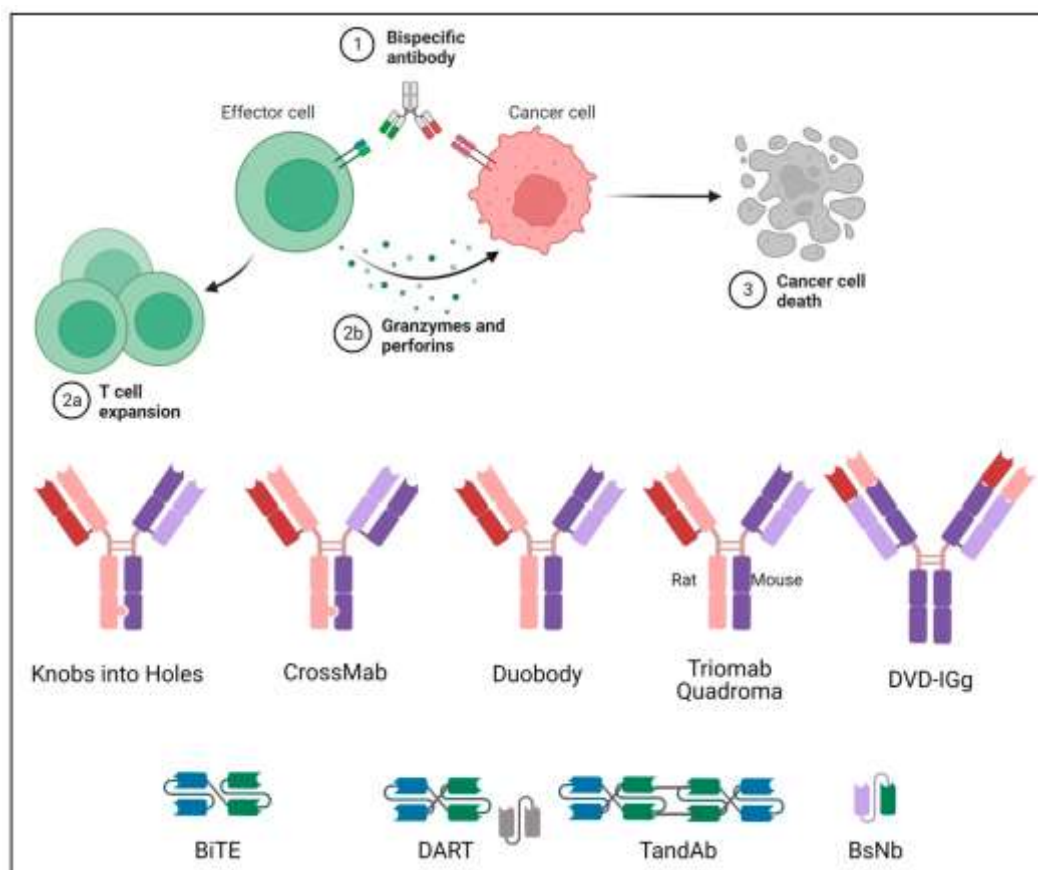


Рис. 1.2. - Механізм дії і структура різних біспецифічних моноклональних антитіл

Кон'югат антитіла з лікарським засобом - це клас біофармацевтичних препаратів, розроблених як цільова терапія для лікування злоякісних пухлин [12, 13]. На відміну від хіміотерапії, кон'югати антитіла з лікарським засобом направлені для цільового знищення пухлинних клітин, зберігаючи здорові клітини. Станом на 2019 рік близько 56 фармацевтичних компаній розробляли кон'югати антитіла з лікарським засобом.

Кон'югат антитіла з лікарським засобом є складною молекулою, що складаються з антитіла, пов'язаного з біологічно активним цитотоксичним (протипухлинним) корисним доповненням або препаратом. Кон'югати антитіла з лікарським засобом є прикладами біокон'югатів та імунокон'югатів. Кон'югати антитіла з лікарським засобом поєднують націленість моноклональних антитіл із здатністю цитотоксичних препаратів вбивати ракові клітини [12, 13].

Кон'югат антитіла з лікарським засобом складається з 3 компонентів (рис.1.3): антитіла, яке націлено на мішень препарату, і може також спричинювати лікувальну дію. Корисне включення - спричинює бажану лікувальну дію. Лінкер - це низькомолекулярна сполука, яка приєднує корисне включення до антитіла, та має бути стабільним у кровоносному руслі, лише вивільняючи корисне включення на мішень препарату. Для приєднання до антитіла було розроблено та розглянуто кілька підходів до кон'югації. Для кон'югату антитіла з лікарським засобом вираховується також співвідношення DAR, яке означає рівень співвідношення ліків і антитіл, та вказує на рівень наповненості корисним включенням кон'югату антитіла з лікарським засобом [35].

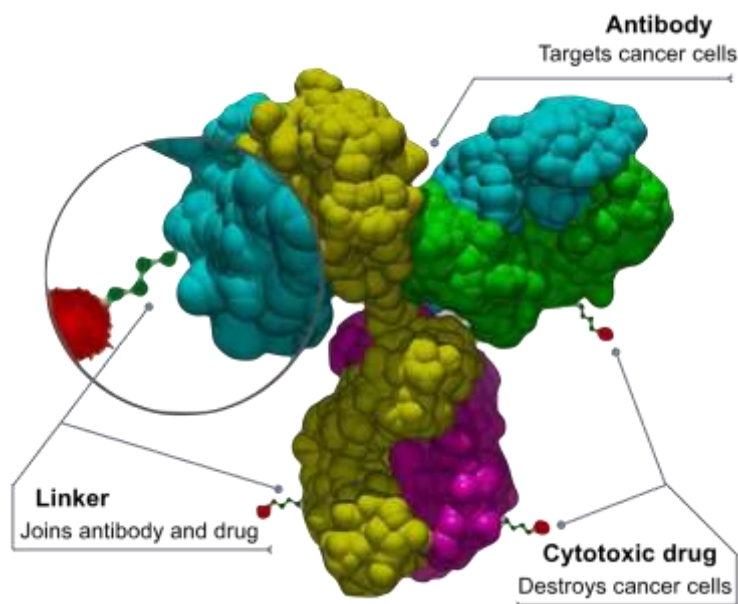


Рис. 1.3. - Молекула кон'югата моноклонального антитіла з лікарським засобом

1.4 Біосиміляри моноклональних антитіл

Після виробництва біологічного препарату на нього подається патент. Патент - це ліцензія, яка дає оригінальному розробнику лікарського засобу законне право бути єдиним на ринку протягом кількох років. Після закінчення терміну дії цього патенту інші компанії зможуть виробляти ліки,

схожі на оригінальні біологічні ліки, і вони називаються біоподібними ліками, або біосимілярами [16, 18, 39, 43, 44, 50].

Біосиміляр - біологічно подібний лікарський препарат, як версія вже зареєстрованого БЗЛ з доведеною на основі всебічного порівняння подібністю фізико-хімічних характеристик, ефективності та безпеки. Основною особливістю БЗЛ (активною субстанцією є біологічна складова, яка продукується чи екстрагується з біологічного джерела) є досить велика молекулярна маса (у 100–1000 і більше разів більша, ніж молекули, отримані хімічним шляхом), труднощі їх синтезу та, як наслідок, визначення лікувальних властивостей [6, 28, 29, 33, 42]. Біосиміляри не можуть бути повністю ідентичними своїм референтним лікарським препаратам через особливості їх розроблення та виробництва і тому не можуть називатися генериками (біогенериками), вони не є точним віддзеркаленням БЛЗ, з якими їх порівнювали при вивченні. Одночасно всі біофармацевтичні препарати є активними, здатними викликати імунну відповідь організму. Суттєві особливості та відмінності біосимілярів при їх розробленні та виробництві практично унеможливлюють створення лікарських препаратів, подібних до класичних генеричних препаратів, які мають простішу структуру, а тому їх виділяють у нову самостійну групу лікарських препаратів та використовують індивідуальні підходи стосовно доклінічних досліджень і клінічної експертизи, виробництва, контролю якості, призначень у лікувальному процесі та при фармакоекономічному оцінюванні результатів лікування [17, 26, 29, 37].

Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) Європейського Союзу, Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (FDA), Міністерство безпеки харчових продуктів та лікарських засобів Республіки Корея (MFDS), Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) розроблені документи щодо вимог до якості біопрепаратів з погляду безпеки й ефективності [15-18, 26, 29, 39, 43, 44, 50, 51]. В таблиці 1.1 наведені визначення “біосиміляр” провідними регуляторними агентствами.

Таблиця 1.1. Визначення терміну “біосиміляр” провідними регуляторними агентствами

Регуляторне агентство	Визначення терміну “біосиміляр”
EMA	Біологічний препарат, дуже схожий на інший біологічний препарат, який вже схвалено в ЄС. (Комплексні дослідження порівняльності з «референтним» біологічним препаратом повинні продемонструвати, що біологічний препарат дуже схожий на референтний препарат, незважаючи на природну мінливість, властиву всім біологічним препаратам, і що між біосиміляром та референтним препаратом немає клінічно значущих відмінностей з точки зору безпеки, якості та ефективності.)
FDA	Біологічний продукт, дуже схожий на референтний продукт, схвалений FDA, незважаючи на незначні відмінності в клінічно неактивних компонентах, і який не має клінічно значущих відмінностей від референтного продукту з точки зору безпеки, чистоти та ефективності продукту.
MFDS	Біотерапевтичний продукт, що демонструє якість, доклінічну та клінічну порівнянність з референтним продуктом, який отримав дозвіл на продаж у Кореї. (Слід продемонструвати ретельну порівнянність з точки зору якості, безпеки та ефективності.)
BOOZ	Біологічний продукт, який, як доведено, дуже схожий за якістю, безпекою та ефективністю на вже ліцензований референтний продукт.

У 2013-2014 рр. Державним експертним центром МОЗ України розроблено та затверджено блок нормативних документів [1, 3], що стосуються всього кола питань, пов'язаних з фармацевтичною розробкою, визначенням якості та стабільності біотехнологічних продуктів, необхідних критеріїв порівнянності БЛЗ при змінах в технології виробництва. Розроблено детальні методичні рекомендації, в яких розглянуті особливості

біотехнологічних продуктів і біосимілярів, принципи доклінічного і клінічного вивчення [9]. Особливу увагу слід приділяти питанням фармаконагляду за застосуванням біосимілярів. Рутинний фармаконагляд - обов'язкова умова перебування біосиміляра на фармацевтичному ринку [15-18]. Він передбачає збір спонтанних повідомлень про несприятливі побічні реакції і подачу звітів з безпеки, які регулярно оновлюються (Periodic Safety Update Report - PSUR). В нормативних документах МОЗ України [1, 3] чітко зазначено, що «... на відміну від стандартного генеричного підходу, простого порівняння біосиміляра з загальнодоступним стандартом недостатньо для доказу їх схожості. Біосиміляри повинні продемонструвати свою подобу референтного лікарського препарату, зареєстрованому відповідно до повного реєстраційного досьє». Таким чином, для наявних принципових відмінностей біосимілярів від генериків необхідний зовсім інший підхід до контролю якості, вимогам до реєстрації, фармаконагляду і особливо взаємозамінності БЛЗ. Аналіз світового фармацевтичного ринку свідчить, що різниця у вартості оригінального БЛЗ і якісного біосиміляра не перевищує 10-15%. Більш значне зниження вартості біосиміляра вимагає пильної уваги до питання досягнення такого здешевлення [26].

1.5 Вимоги подібності біосиміляру до референтного моноклонального антитіла

Доведення подібності біосиміляру отримувати поетапно («step by step»):

- Фізико-хімічні та біологічні параметри та показники якості досліджуваного біосиміляру та препарату порівняння.
- Доклінічні порівняльні дослідження *in vitro* та *in vivo* (залежності від типу біологічної молекули).
- Дослідження фармакокінетичних параметрів та, якщо необхідно, фармакодинамічних параметрів за участю людей.
- Дослідження терапевтичної ефективності та безпеки (включаючи імуногенність).

Послідовне проведення досліджень дає змогу на відповідному етапі програми розробки біосиміляру при виявленні значиних відмінностей внести зміни до програми: або змінювати характеристики препарату та технологічного процесу для досягнення необхідного рівня подібності, або перейти до розробки нового біотехнологічного препарату (схожого, але не подібного).

Доклінічні дослідження біосиміляру слід проводити постадійно: після оцінки даних, отриманих у дослідженнях *in vitro*, приймається рішення про необхідність та обсяг досліджень *in vivo*. Дослідження *in vitro* повинні забезпечити оцінку фармакологічних та токсикологічних параметрів, відомих для препарату порівняння та класу біологічних продуктів, до якого він належить. Обсяг та характер цих досліджень мають забезпечити отримання достовірних даних про подібність біосиміляру та препарату порівняння та виявити можливі відмінності. Рішення про необхідність проведення доклінічних досліджень *in vivo* приймається на підставі даних, отриманих при порівняльних дослідженнях якості біосиміляру та препарату порівняння, та даних, отриманих у дослідженнях *in vitro*, а також сучасного рівня наукових знань про клас біологічних продуктів, до яких належить біосиміляр, та вимог спеціалізованих настанов ЕМА [16-18, 44].

Якщо суттєвих відмінностей між біосиміляром та препаратом порівняння у дослідженнях *in vitro* та при оцінці якості не виявлено, оцінка отриманих на попередніх етапах даних не викликає необхідності проведення

досліджень *in vivo* і характеристики класу препарату, що розробляється, не потребують проведення таких досліджень, то їх можна не проводити. Але відсутність необхідності проведення цих досліджень має бути обґрунтована.

При розробці біосимілярів завжди вимагається проведення порівняльних клінічних досліджень, які починаються з проведення порівняльних фармакокінетичних/фармакодинамічних досліджень, бажано у групах здорових добровольців, а якщо це неможливо — у пацієнтів. Кількість та обсяг клінічних досліджень, необхідних для вмотивованої впевненості, що структурні або неклінічні характеристики біосиміляру не будуть чинити негативний вплив на пацієнта, залежать від природи біологічної молекули, проблем безпеки (включаючи імуногенність) та ефективності референтного препарату, а також популяції пацієнтів, для якої даний препарат буде розроблятися [29].

Для доведення терапевтичної подібності біосиміляру препарату порівняння вимагається проведення підтверджувальних порівняльних клінічних досліджень. У порівняльних клінічних дослідженнях необхідно провести оцінку безпеки та імуногенності біосиміляру [16, 17, 25, 26, 28].

Вищенаведена коротка інформація про встановлені у ЄС вимоги до обсягу досліджень та даних, що мають міститися у реєстраційному досьє на біосиміляр, свідчить, що підходи до реєстрації біосиміляру менш жорсткі, ніж до оригінального біотехнологічного препарату, але суттєво жорсткіші, ніж при реєстрації генерика.

Обсяг даних, що вимагається для біосиміляра, передбачає, що їх результативною розробкою можуть займатися компанії, які мають достатньо розвинутий науковий потенціал та можливості фінансування цих капіталомістких досліджень.

Додатково біосиміляри піддаються більш ретельному фармаконагляду і в першу чергу це проблеми імуногенності, включаючи відсутність ефективності, виникнення рідкісних та серйозних побічних реакцій. Активності з фармаконагляду безпосередньо не мінімізують ризики. Вони

спрямовані на більш глибоке і широке вивчення проблем безпеки біосиміляру.

Слід зазначити, що належна номенклатура біосимілярів — відкрите питання. Проблема полягає у тому, що оскільки біосиміляри не ідентичні оригінальному лікарському засобу, існуюча система найменування лікарського засобу за міжнародними непатентованими назвами (МНН), що здійснюється ВООЗ, не зовсім прийнятна для біосимілярів. Існуючі підходи до надання МНН лікарському засобу передбачають, що у біосиміляру може бути така сама МНН, як і в оригінального препарату. Однак у біосиміляру повинні бути специфічна торгова назва, зовнішній вигляд, упаковка, відмінні від референтного лікарського засобу.

Законодавство України передбачає, що відповідальність за якість, ефективність та безпеку лікарського засобу несе заявник за наявності реального потенціалу для здійснення фармаконагляду. Таким чином, у заявника повинна існувати діюча система фармаконагляду, і саме він повинен бути, у першу чергу, зацікавлений в отриманні об'єктивної, якісної та повної інформації щодо безпеки й ефективності тих лікарських засобів, які представляє на фармацевтичному ринку України. Заявник має бути ключовою фігурою у зборі інформації про побічні реакції, відсутність ефективності. Застосування будь-яких лікарських засобів потребує здійснення нагляду за їх безпекою у післяреєстраційний період. Особливого значення набуває цей процес, коли йдеться про застосування біосимілярів. Можливості фармаконагляду та набутий вітчизняний досвід переконливо свідчать, що фармаконагляд є важливим елементом регулювання обігу лікарських засобів, у тому числі біосимілярів.

Біосиміляри вже увійшли в рутинну медичну практику: препарати соматотропіну, який був першим біосиміляром, зареєстрованим в ЕМА (2003р.), інсуліни, гранулоцитарні колонієстимулюючі фактори, МкАТ для лікування автоімунних захворювань [37], злоякісних пухлин [6, 33], гормони, вакцини, цитокіни і навіть антибіотики.

Перше місце в структурі виробництва біосимілярів посідають вакцини, друге – МкАТ, 80% яких застосовуються в терапії злоякісних пухлин [21, 22, 27, 32, 35, 38].

Проте такі інноваційні ліки є досить дорогавартісними і в процесі лікування пацієнти потребують тривалого лікування біологічними препаратами для стабілізації захворювання від 6 місяців до 1,5 року. Ще років п'ять тому в Україні пацієнти з діагностованим захворюванням змушені були відмовлятися від дорогавартісного лікування, проте наразі тенденції різко змінилися, оскільки на фармринку з'явилися більш доступні по ціні біосиміляри. Біосиміляри забезпечують значну економію коштів в порівнянні з їхніми референтними(оригінальними) біологічними препаратами.

Відповідні регуляторні органи в різних країнах дозволяють використання схвалених біосимілярів, що забезпечують більш економічно ефективні варіанти лікування для населення з середньою платіжоспроможністю.

Поняття «біосиміляр» не є аналогом терміну «генерик». Відмінності полягають у тому, що генерики – аналоги брендovих хімічно синтезованих молекул – виробляються в ході передбачуваного процесу, який дозволяє створити абсолютно ідентичну копію, тоді як біологічні ЛЗ продукуються унікальними живими клітинними лініями, що формують надзвичайно точні, але все ж не повністю ідентичні копії [7, 11, 41, 49]. Крім того, молекули генериків та оригінальних хімічних речовин є простими, добре вивченими та відносно стабільними, молекули МкАТ занадто складні, з багатьма можливостями посттрансляційної модифікації, чутливі до умов зберігання та введення. У зв'язку із цим виробництво біосимілярів отребує більших фінансових витрат, часу та наукових зусиль, ніж виробництво генериків, утім, усе ж менше, ніж виробництво оригінальних біологічних ЛЗ [42]. Необхідно враховувати, що навіть у референтних біологічних ЛЗ допустимий певний ступінь мінливості, тобто до певної міри вироблені пізніше ЛЗ є

біосимілярами оригінальних молекул. Ще одне важливе питання, пов'язане з біосимілярами, полягає в тому, чи можна екстраполювати на ці ЛЗ всі показання до призначення оригінальних ЛЗ, оскільки дуже часто в клінічних дослідженнях ефективність біосиміляра підтверджена лише для 1-2 нозологій [26]. Слід зауважити, що створення та випуск на ринок біосимілярів мають загалом досить схожу схему порівняно з оригіналами, проте все ж мають бути проведені порівняльні клінічні випробування та порівняльні випробування якості на рівні з виконанням інших вимог (рис. 1.4) [15-18].

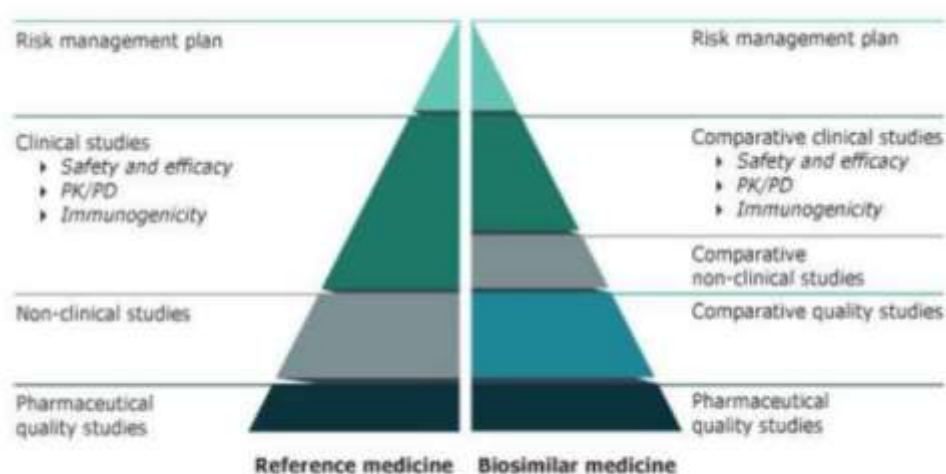


Рис. 1.4 - Порівняння вимог для схвалення референтного препарату і біосиміляра [17].

Не всі біосиміляри однакові. Виробництво біотехнологічного лікарського засобу - дуже складний процес, який триває зазвичай більше 10 років. У створенні нового біотехнологічного препарату беруть участь сотні фахівців, а вартість його виробництва досягає мільярда доларів. Процес виробництва біотехнологічного препарату дуже складний. Для створення білка, який буде використаний в якості діючої речовини в біотехнологічному препараті, використовується унікальна лінія живих клітин [7, 11]. Процес виробництва включає більше 5000 критичних етапів, а для контролю якості препарату використовується понад 2000 тестів.

При виробництві біосиміляра точно відтворити всю складну технологію виробництва діючої речовини дуже складно. Процес виробництва унікальний, і відмінності на кожному етапі можуть впливати на ефективність і безпеку препарату. У кожному виробничому процесі використовують свою оригінальну комбінацію розчинників, ферментів, матеріалів для буферних розчинів. В результаті в отриманій діючій речовині залишаються індивідуальні «відбитки» домішок. Практично неможливо створити два абсолютно ідентичних банку клітин для виробництва препарату. Також на якість кінцевого продукту може вплинути будь-яка зміна умов культивування клітин, методи очищення речовини та інші етапи виробництва. У підсумку на виході біосиміляр повинен бути дуже схожим з оригінальним препаратом.

В Євросоюзі на сьогоднішній день детально опрацьовано законодавство, яке регламентує допуск в сферу медичного застосування біотехнологічних препаратів і їх відтворених копій - біосимілярів. Не всі біосиміляри, які надаються для реєстрації в Євросоюзі, проходять етапи експертизи до кінця.

Висновок до розділу 1

Отже, реєстрація біосимілярів не потребує широко масштабних подвійних сліпих рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень I, II, III фази, клінічних випробувань, що пришвидшує їх клінічне впровадження. Вартість виробництва і ціна біосимілярів на 15-20% менші, ніж оригінальних біологічних препаратів. Введення в обіг біосимілярів таргетних препаратів на основі моноклональних антитіл може оптимізувати витрати на лікування за критерієм витрати-ефективність та збільшити доступність терапії. Основною відмінністю біотехнологічних лікарських препаратів (БЛП) є їх висока специфічність. В онкології БЛП з групи моноклональних антитіл ефективні навіть у разі резистентності до всіх інших хіміопрепаратів, що

застосовуються при певному типі пухлини [12, 13, 19, 21, 22, 32]. Крім того, таргетная терапія БЛП в більшості випадків не супроводжується такими значними побічними ефектами, які притаманні хіміопрепаратів. Можна з упевненістю стверджувати, що подальший прогрес в лікуванні цілої низки захворювань, в першу чергу онкологічних, буде багато в чому залежати від можливості застосування БЛП, більш ефективних і безпечних, вибірково діючих на патологічні процеси в організмі [15, 35].

На сьогодні більшість БЛП є оригінальними препаратами. Складність процесу їх розробки і виробництва обумовлює високу вартість даних лікарських засобів. Стандартний шлях вирішення проблеми доступності сучасних ліків для широких верств населення - заміна оригінальних препаратів на більш дешеві відтворені копії. Закінчення термінів патентного захисту цілого ряду оригінальних БЛП надає можливість виходу на ринок їх відтворених копій [18, 26].

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Об'єкти дослідження

У дослідженні ми проводимо аналіз моноклональних антитіл, що застосовуються у терапії раку. Введення в практику таргетних препаратів на основі моноклональних антитіл принципово змінило можливості терапії гемобластозів і деяких солідних пухлин, зокрема HER2-позитивного раку молочної залози і гастроінтестинальних стромальних пухлин, а також дозволило поліпшити результати хіміотерапії плоскоклітинного раку голови і ший, колоректального раку, недрібноклітинного раку легенів, відкрило певні перспективи для хворих з метастатичним раком нирки [21, 23, 35, 46, 48]. Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) схвалило 48, а Управління з контролю за продуктами й ліками (FDA) - 56 протипухлинних препаратів на основі моноклональних антитіл.

Але зазначені препарати мають високу вартість. Їх високі ціни обтяжують системи охорони здоров'я та перешкоджають глобальному доступу до ліків. З метою зниження витрат онкологічної допомоги перспективно використання біосимілярів. Біосиміляри можуть зберегти вартість і розширити доступність моноклональних антитіл. Тому також ми проводимо аналіз забезпеченості ринку біосимілярами. У репозиторіях ЕМА та FDA проведено пошук біосимілярів, схвалених до 2025 року.

Наразі у Європі зареєстровані 7 біосимілярів *Ритуксимабу*, 7 біосимілярів *Трастузумабу* та 10 біосимілярів *Бевацизумабу* доступні як протиракові препарати.

За останні 13 років ЕМА отримало 65 заявок на отримання ліцензії на продаж біоподібних препаратів із 55 схваленими біоподібними препаратами, доступними на ринку ЄС. З моменту першого схвалення біосимілярів у 2015 році FDA видало 26 схвалень на біосиміляри, лише 11 з яких наразі

знаходяться на ринку США. П'ять біосимілярів адаліумабу були схвалені в ЄС і комерціалізовані як вісім різних лікарських засобів через подвійні ліцензії на продаж. Хоча три з них схвалено FDA, перший біоаналог адаліумабу не продавався в США до 2023 року через період ексклюзивності Humira.

Сьогодні в Україні практичне застосування отримали біосиміляри *Адаліумабу* – Хуліо, Хайрімоз; *Ритуксимабу* – Труксима, Риксатон, Руксієнс; *Бевацизумабу* – Зірабев; *Трастузумабу* - Огіврі, Тризімера, Онтрузант, Герзума, Зерцепак.

2.2 Методи дослідження

У дослідженні використали методи контент-аналізу, порівняльного, логічного, системно-аналітичного, систематичного, маркетингового та узагальнення інформації асортименту оригінальних біотехнологічних препаратів моноклональних антитіл та їх біосимілярів, представлених на фармацевтичному ринку України станом на I півріччя 2025 року на основі відомостей Державного реєстру лікарських засобів України.

Матеріалами дослідження також слугували публікації як вітчизняних так і закордонних наукових періодичних виданнях, офіційні сайти компаній-виробників, дані з відкритих джерел Європейське агентство з лікарських засобів (EMA), Управління з харчових продуктів і медикаментів США (FDA), Міністерство безпеки харчових продуктів та лікарських засобів Республіки Корея (MFDS), Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) і Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Характеристика технологій виробництва моноклональних антитіл

Моноклональні антитіла можуть бути отримані за допомогою гібридомною технологією, технологією рекомбінантної ДНК (рДНК-технологія), методом іморталізації В-лімфоцитів або інших технологій (наприклад, технології відображення, генетичної модифікації тварин) [1].

Технологія мишачих МкАТ (мурини), гібридомна технологія для отримання моноклональних антител була вперше використана в 1975 році Мільштейном і Келером. Цей метод передбачає кілька кроків. Спочатку мишей імунізують специфічними антигенами, емульгованими відповідним ад'ювантом. Бустерну ін'єкцію зазвичай роблять через два тижні, а потім тварину забивають, коли виробляється достатня кількість антитіл. Збір крові проводиться для аналізу достатньої кількості вироблення антитіл за допомогою ELISA або проточною цитометрією. Після умертвіння селезінку виділяють, а потім виділяють В-клітини ферментативним або механічним методом. В-клітини екстрагують за допомогою центрифугуванням в градієнті щільності [8].

Наступним кроком є злиття В-лімфоцитів і клітин мієломи (які є безсмертними, як ракові клітини). Перед злиттям клітини мієломи слід підготувати шляхом культивування з 8-азагуаніном для забезпечення чутливості до середовища гіпоксантин-аміноптерин-тимідин (НАТ). Процес злиття мембран здійснюється за допомогою поліетиленгліколю (ПЕГ).

Після процесу злиття утворюються різноманітні клітини, включаючи злиті В-клітини з клітинами мієломи, незлиті В-клітини, незлиті клітини мієломи, В-клітини, злиті з В-клітинами, клітини мієломи, злиті з клітинами мієломи [14]. Тому для відбору лише В-клітин, злитих із клітинами мієломи використовують селективне середовище (середовище гіпоксантину,

аміноптерину та тимідину, НАТ) [10]. Два компоненти цього середовища, гіпоксантин і тимідин, є метаболітами шляху синтезу нуклеозидів. Таким чином, вижити зможуть тільки клітини, які мають необхідний фермент (гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансфераза, HGPRT) для синтезу нуклеїнових кислот. У незлитих клітинах мієломи відсутній HGPRT, тому вони не можуть реплікувати свою нуклеїнову кислоту і не зможуть рости в середовищі НАТ. З іншого боку, незлиті В-клітини мають обмежений термін життя і тому не можуть належним чином рости. Отже, тільки злиті В-клітини-клітини мієломи - «гібридами» здатні рости в середовищі НАТ. Слід зазначити, що інший шлях синтезу нуклеїнової кислоти, названий шляхом «de novo», також інгібується через присутність аміноптерину в середовищі НАТ. Таким чином, тільки HGPRT-позитивні клітини можуть бути вирощені в цьому селективному середовищі [8, 10, 11].

Для відокремлення антитіл з різною специфічністю, а також для подальшого росту гібридоми, суміш клітин розбавляють у лунках мікротитратора, стінки яких покриті мишачими макрофагами або живильними клітинами фіброцитів, що забезпечують фактори росту, необхідні для клітин, що продукують антитіла. Оцінку антигензв'язувальної здатності антитіл, що секретуються різними клонами В-клітин, здійснюють за допомогою ELISA, аналізу на мікрочипах антигенів, радіоімунного аналізу (RIA) або імунного дот-блоту. Таким чином відбирають стабільний клон. Злиті гібридоми та отримані mAb можна зберігати в рідкому азоті [8, 23].

Хоча цей процес може бути добре придатним для розробки терапевтичних антитіл, проте існують деякі важливі проблеми з використанням цієї методики. Для отримання достатньої кількості антитіл процес гібридоми займає приблизно від 6 до 8 місяців, тому процедура розробки є дуже тривалою. З іншого боку, через мишаче походження антитіл, вони можуть викликати реакцію НАМА (human anti-mouse antibodies - людські антимишачі антитіла, які направлені на все антитіло) у хазяїна, що

може прискорити кліренс МкАТ і небажані алергічні реакції при повторному введенні.

Саме тому перше комерційне МкАТ – Muromonad-CD3 – викликало антитільну відповідь у багатьох пацієнтів. Антитільна відповідь сильно знижує ефективність препарату, тому що приводить до виведення його з організму і робить недоцільним повторне введення, що спричиняють ще сильнішу імунну відповідь [47].

Таким чином недоліками мишачих антитіл є: неможливість контролювати афінність та селективність антитіла. Мишаче антитіло є чужорідним до людини через наявність інших амінокислотних залишків в певних частинах константної частини.

Ці проблеми було вирішено шляхом розробки методів інженерії антитіл для виробництва менш імунологічних химерних або гуманізованих антитіл [24]. Ці сконструйовані антитіла були створені з використанням мишачих варіабельних ділянок або CDR, а також константних ділянок людини з метою зниження відповіді НАМА та підтримки цільової специфічності. В даний час повністю гуманізовані антитіла генеруються на моделях трансгенних мишей (наприклад, HuMabMouse і XenoMouse) за допомогою гібридомної технології. З цією метою локуси гена імуноглобуліну миші були замінені локусами людини в геномі трансгенної миші [10, 18].

Технологія химерних МкАТ (химери). Химерні МкАТ – отримують від нелюдського виду (наприклад миші, щурі), «олюднені» в різному ступені за допомогою інженерних амінокислотних заміन, які роблять їх більш схожими на послідовності отримані від людини, що робиться за допомогою технологій рекомбінантних ДНК.

У 1997 році був схвалений FDA *Ритуксимаб* (Rituximab) – МкАТ проти білка CD20 на поверхні В-лімфоцитів, призначене для лікування В-клітинних лімфом.

Ритуксимаб – це генно-інженерні химеричні моноклональні антитіла миші/людини, які є глікозильованим імуноглобуліном із послідовностями з

постійного домена IgG1 людини і легких і важких ланцюгів змінних доменів миші [49]. Антитіла виробляються культурою суспензії клітин ссавців (яєчниками китайського хом'яка) і очищаються за допомогою афінної хроматографії й іонообміну із застосуванням особливих процедур інактивації і видалення вірусів.

На сьогодні в Україні зареєстрований оригінальний біологічний препарат Ритуксимабу - *Мабтера* (Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцарія) і 4 його біосиміляри, такі як *Труксима* (Селлтріон Хелскеар Ко., Лтд, Республіка Корея), *Реддидукс* (Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія), *Риксатон* (Сандоз ГмбХ, Австрія), *Руксієнс* (Пфайзер Ейч. Сі.Пі. Корпорейшн, США).

За цією ж технологією виробляється *Цетуксимаб* – химерне моноклональне антитіло класу IgG1, специфічна дія якого спрямована на рецептори епідермального фактора росту (EGFR).

На фармринку України зареєстрований препарат *Ербітукс* (Цетуксимаб) виробництва Мерк Хелскеа КГаА, Німеччина.

Хоча химерні антитіла виявилися більш ефективними і менш імуногенними, ніж повністю мишачі, проте вони все ж викликають НАСА-відповідь – утворення human antichimeric antibody – людські антитіла проти химерних антитіл.

Технологія гуманізованих МкАТ. У гуманізованих МкАТ чужорідні тільки CDR ділянки (Complementarity-determining region – ділянки імуноглобулінів, що визначають комплементарність та якими вони зв'язуються зі своїми специфічним антигеном) і окремі позиції FR-регіонів варіабельних доменів, а решта частин, включаючи каркас, майже повністю людські.

CDR – це та частина імуноглобулінів, якими вони зв'язуються зі своїм специфічним антигеном, тому саме вона має вирішальне значення для різноманітності антигенної специфічності, що генерується лімфоцитами. Гуманізовані МкАТ утворюють шляхом відбору CDR з чужорідного МкАТ (отриманого від нелюдського виду методикою гібридом) та наступного його

з'єднання з певними доменами вже існуючого антитіла людини. Розвиток технологій та удосконалення методики гуманізації антитіл, призвів до того що не має чіткої межі між химерними антитілами та гуманізованими, тому в 2017 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) скасувала існуючу раніше номенклатуру, згідно якої за суфіксом вказувалося походження МкАТ [4].

Прикладами цієї групи МкАТ є *Трастузумаб* та *Окрелізумаб*. *Трастузумаб* – рекомбінантне гуманізоване моноклональне каппа антитіло, яке належить до класу IgG₁, що отримані з клітин яєчників китайського хом'яка. Містять мишачі гіперваріабельні ділянки варіабельної частини. Антитіло специфічно зв'язується з позаклітинним доменом рецептору 2 епідермального фактору росту людини (HER2). *Окрелізумаб* є рекомбінантним гуманізованим моноклональним антитілом, дія якого спрямована проти В-клітин, які експресують CD20. *Окрелізумаб* є глікозильованим імуноглобуліном G1 (IgG1) з молекулярною масою приблизно 145 кДА.

На фармринку України зареєстровані оригінальні біологічні препарати *Герцептин* (Трастузумаб), *Ксолар* (Омалізумаб), *Авастин* (Бевацизумаб), *Луцентіс* (Ранібізумаб), *Актемра* (Тоцилізумаб), *Пер'єта* (Пертузумаб), *Газіва* (Обінутузумаб), *Тецентрик* (Атезолізумаб), *Окревус* (Окрелізумаб), *Гемлібра* (Еміцизумаб), *Фесго* (Пертузумаб/Трастузумаб) Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцарія, *Ентивіо* (Ведолізумаб), *Кітруда* (Пембролізумаб), *Нукала* (Меполізумаб), *Беспонса* (Інотузумаб озогаміцин), *Аджові* (Фреманезумаб), *Візкью* (Бролуцизумаб).

Хоча гуманізовані МкАТ включають велику кількість людських амінокислотних послідовностей порівняно з химерними, все ж при їх введенні наявний ризик вироблення НАНА – human anti-human antibody (людські анти-людські антитіла, направлені точково проти CDR).

Технології людських МкАТ: одиничних В клітин, фагового дисплею та трансгенних тварин.

Поки не затверджено жодного терапевтичного моноклонального препарату, виробленого за технологією одиничних В клітин.

Технологія фагового дисплея (може бути рибосомний чи дріжджовий дисплей) полягає у тому, що всередину фагового гена, а саме ділянку ДНК, яка кодує синтез білка оболонки фага вставляється ген фрагмента необхідного антитіла. Це призводить до того, що у склад білків, які утворюють оболонку фага входить білок, який є фрагментом антитіла (фаговий дисплей). Потім цими бактеріофагами заражають *Escherichia coli*, завдяки чому відбувається активна реплікація бактеріофагів, на поверхні яких експресується фрагмент антитіла, відповідний гену, який потрапив у даний бактеріофаг (бібліотека бактеріофагів). Фагову бібліотеку (яка зазвичай містить 10^6 - 10^{11} клонів) інкубують з іммобілізованим антигеном. Фаги, що не зв'язалися з антигеном, видаляють промиванням, а на поверхні залишаються лише ті бактеріофаги, які містять вставку гена фрагмента антитіла з високою спорідненістю до антигену. Для відбору найбільш високоафінних клонів, що зв'язалися з антигеном, фаги забирають з поверхні і знову заражають *E.coli* (процес повторюють декілька разів) [14]. Після кількох етапів відбору ДНК отриманих фагів секвенують і отримують послідовність, що кодує найбільш афінні фрагменти. Клітини висівають на середовище з антибіотиком і ампліфікують [7]. Великою перевагою даної технології порівняно з гібридною є можливість відбирати лише ті антитіла, які не зв'язуються з непотрібними білками, наприклад близькими до мішені, які не потрібно блокувати [7].

У технології трансгенних мишей використовують спеціально створених тварин (трансгенні миші компанії Medarex). Спочатку в ембріональних стовбурових клітинах (ЕСК) шляхом генно-націленої делеції функціонально інактивували локуси генів ендогенного мишачого імуноглобуліну (важкий і легкий ланцюги). Ці клітини використали для створення мишей, гомозиготних за відповідними делеціями, через що вони втратили здатність виробляти мишачі імуноглобуліни. Далі в ЕСК вводили

дріжджові штучні хромосоми з ДНК людських важкого або легкого ланцюгів. Схрещування мишей, отриманих з цих клітин, призвело до появи трансгенних мишей, які продукували як людські, так і мишачі антитіла. Потім мишей, які не виробляють мишачі імуноглобуліни, схрещували з трансгенними, що містили і людські, і мишачі антитіла, в результаті чого створили штам XenoMouse, який повністю експресує людські антитіла і не продукує мишачих.

В-клітини, що виробляють антитіла, виділяють із селезінки імунізованої XenoMouse, після чого їх зливають з мієломними клітинами, утворюючи гібридоми. Ці гібридоми здатні необмежено продукувати ідентичні повністю людські моноклональні антитіла, які потім можна культивувати й тестувати для вибору антитіл з потрібною специфічністю, афінністю та функціональною активністю [24].

За технологією трансгенних мишей вироблено препарат *Ніволумаб* (використовується для лікування меланоми, раку легень).

3.2 Характеристика терапевтичних гуманізованих та людських МкАТ, що застосовуються у терапії раку

Офатумумаб є повністю людським моноклональним анти-CD20 антитілом імуноглобуліну G 1 (IgG1). Молекула CD20 являє собою трансмембранний фосфопротейн, який експресується на В-лімфоцитах на стадіях від пре-В-клітини до зрілих В-лімфоцитів. Молекула CD20 також експресується на невеликій фракції активованих Т-клітин. *Офатумумаб* розроблявся для лікування хронічного лімфолейкозу, а також показав потенціал у терапії фолікулярної неходжкінської лімфоми, дифузної великоклітинної В-клітинної лімфоми та ревматоїдного артрити. Препарат схвалений у низці країн для лікування рецидивуючих форм розсіяного склерозу. *Офатумумаб* є першою терапією, спрямованою на В-клітини, яка призначена для самостійного застосування.

Секукінумаб являє собою повністю людське моноклональне антитіло IgG1/κ, що селективно зв'язується та нейтралізує прозапальний цитокін – інтерлейкін-17A (IL-17A). *Секукінумаб* чинить спрямовану дію на IL-17A та інгібує його взаємодію з рецептором IL-17, який експресується різними типами клітин, включаючи кератиноцити. В результаті цього *секукінумаб* уповільнює вивільнення прозапальних цитокінів, хемокінів і медіаторів пошкодження тканин, знижує внесок IL-17A в аутоімунні і запальні захворювання. *Секукінумаб* в клінічно значущих концентраціях проникає в шкіру і знижує концентрацію запальних маркерів. Прямим наслідком лікування *Секукінумабом* є зменшення вираженості почервоніння, ущільнення і лущення шкіри, що спостерігається в осередках ураження при бляшковому псоріазі.

Рецептор епідермального фактора росту (EGFR) є іншою молекулою антигену, що експресується на багатьох ракових клітинах людини, що беруть участь у прогресуванні та метастазуванні раку. Повідомлялося, що повністю гуманізоване анти-EGFR mAb зменшує ріст раку *in vitro* та *in vivo*. *Цетуксимаб* (Erbitux®, C225), химерний IgG1, зв'язується з EGFR і індукує інтерналізацію та деградацію рецептора. Це МкАТ було схвалено для лікування пацієнтів з метастатичним колоректальним раком (mCRC), що експресує EGFR. *Панітумумаб* (Vectibix®, Amgen) є повністю людським IgG2 проти EGFR, який використовується для лікування злоякісних пухлин [32, 35, 38]. *Нецитузумаб* (Portrazza®), ще одне МкАТ, націлене на EGFR, є гуманізованим IgG1, показаним для лікування пацієнтів з метастатичним плоскоклітинним недрібноклітинним раком легені [32].

Ще одне добре відоме гуманізоване МкАТ, *Трастузумаб* (Herceptin®), було схвалено для лікування раку молочної залози [48]. Герцептин — це моноклональне антитіло IgG1, яке зв'язується з білком HER2, що експресується на клітинах пухлини молочної залози, і може використовуватися для лікування пухлин молочної залози з надмірною експресією HER2 (приблизно у 30% пацієнтів з раком молочної залози) [46].

Пертузумаб (Perjeta®) і *адо-трастузумаб емтанзин* (Kadcyla®) є іншими гуманізованими IgG1 mAb, націленими на HER2 [35].

Іншим протипухлинним підходом є терапія блокування імунних контрольних точок. Молекули імунної контрольної точки, такі як протеїн запрограмованої клітинної смерті 1 (PD-1) і білок 4, асоційований з цитотоксичними Т-лімфоцитами (CTLA-4), експресуються на ракових клітинах і діють як інгібіторні рецептори, що призводить до пригнічення імунної відповіді проти пухлинних клітин. Анти-PD1/PD-L1 терапія показала багатообіцяючі результати для лікування різноманітних типів раку, таких як рак легенів, печінки, крові та шкіри [38]. *Ніволумаб* (Opdivo®) є повністю людським IgG4 mAb проти PD-1, схваленим для лікування метастатичної меланоми, метастатичного плоскоклітинного недрібноклітинного раку легенів і метастатичного неплоскоклітинного недрібноклітинного раку легенів. *Пембролізумаб* (Keytruda®) також є гуманізованим IgG4 mAb, націленим на PD-1, який був схвалений для лікування меланоми, раку легенів і лімфоми.

CTLA4 - це ще одна молекула контрольної точки, яка може бути інгібована людським IgG1 під назвою *Іпілімумаб* (Yervoy®). CTLA4 відіграє вирішальну роль у інгібуванні Т-клітин, особливо на ранніх стадіях експансії Т-клітин. Таким чином, іпілімумаб може покращити активацію Т-клітин і сприяти імунній відповіді проти пухлини [38].

Незважаючи на багатообіцяючі результати, все ще існує кілька перешкод для застосування моноклональних антитіл у терапії раку, таких як специфічне націлювання без впливу на нормальні клітини, а також стійкість пухлинних клітин до ліків [35].

3.3 Аналіз фармринку моноклональних антитіл і біосимілярів

На сьогоднішній день МкАТ є важливим класом біологічних препаратів, широко використовуваних у лікуванні різноманітних захворювань. Регуляторні органи, такі як Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) та Управління з контролю за продуктами і ліками США (FDA), затвердили значну кількість таких препаратів.

Станом на кінець 2023 року FDA затвердило 145 моноклональних антитіл та споріднених з ними препаратів, включаючи: 96 імуноглобулінів G (IgG), 6 фрагментів антитіл, 13 злитих білків Fc або Fc-основних білків, 13 кон'югатів антитіло-препарат, 12 біспецифічних антитіл, 2 суміші антитіл, 2 радіоімунокон'югати, 1 препарат, затверджений в екстреному порядку [45].

У Європі з 1986 року було затверджено 139 моноклональних антитіл, з яких 23 були відкликані з різних причин, залишаючи 116 препаратів, що наразі доступні на ринку. Більшість з них виробляються в клітинах ссавців, тоді як лише п'ять отримані за допомогою мікробних систем [11].

На початок 2025 року згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів в Україні зареєстровано 42 оригінальних моноклональних антитіл і їх кон'югатів з лікарськими засобами.

У таблиці 3.1 наведений перелік оригінальних моноклональних антитіл і їх кон'югатів з лікарськими засобами, що зареєстрований FDA, та виділені препарати МкАТ, які зареєстровані в Україні та які закупаються централізовано Державним підприємством “Медичні Закупівлі України” і надаються пацієнтам безкоштовно за призначенням лікаря.

Таблиця 3.1 Оригінальні препарати моноклональних антитіл (МкАТ), схвалені FDA на фармацевтичному ринку

Міжнародна непатентована назва МкАТ	Торгівельна назва МкАТ	Виробник	Цільовий антиген	Вид та тип МкАТ	Технологія	Застосування	Рік схвалення FDA
Мишачі моноклональні антитіла							
Муромонаб-CD3 Muromonab-CD3	Ортоклон	CentocorOrthoBiotechProducts LP.	CD3	Мишачі IgG2a	Гібридомна	Відторгнення пересаженої нирки	1986
Блінатумомаб Blinatumomab	Блінцито	Amgen	CD19, CD3	Мишачий біспецифічний тандемний scFv	Гібридома	Гострий лімфобластний лейкоз	2014
Химерні моноклональні антитіла							
Абциксимаб Abciximab	Реопро	Centocor Inc./Eli Lilly/Janssen Biotech Inc.	GP1Ib/IIIa	Химерний IgG1 Fab	Гібридома	Профілактика утворення тромбів при ангіопластиці	1994
Ритуксимаб Rituximab	Мабтера*	Biogen Inc./Roche, F. Hoffmann-La Roche Ltd./Genentech Inc.	CD20	Химерний IgG1	Гібридома	Неходжкінська лімфома	1997
Інфліксимаб Infliximab	Ремикейд*	Janssen Biotech Inc.	TNF α	Химерний IgG1	Гібридома	Хвороба Крона	1998
Базиліксимаб Basiliximab	Сімулект*	Novartis Pharmaceuticals Corp.	CD25	Химерний IgG1	Гібридома	Відторгнення трансплантата	1998
Цетуксимаб Cetuximab	Ербітукс*	Bristol-Myers Squibb/Merck & Co. Inc./Eli Lilly/ImClone Systems Inc.	EGFR	Химерний IgG1	Гібридома	Колоректальний рак	2004

Міжнародна непатентована назва МкАТ	Торгівельна назва МкАТ	Виробник	Цільовий антиген	Вид та тип МкАТ	Технологія	Застосування	Рік схвалення FDA
Силтуксимаб Siltuximab	Сільвант	Centocor Inc./Janssen Biotech Inc./Janssen-Cilag International NV	IL-6	Химерний IgG1	Гібридома	Хвороба Каслмена	2014
Обілтотсаксимаб Obiltoxaximab	Гімн	Elusys Therapeutics Inc.	<i>B. anthracis</i> PA	Химерний IgG1	Гібридома	Профілактика сибірської виразки	2016
Гуманізовані моноклональні антитіла							
Трастузумаб Trastuzumab	Герцептин*	Roche, F. Hoffmann-La Roche, Ltd./Genentech Inc.	HER2	Гуманізований IgG1	Гібридома	Рак молочної залози	1998
Палівізумаб Palivizumab	Синагіс	MedImmune/AbbVie Inc.	RSV	Гуманізований IgG1	Гібридома	Профілактика респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції	1998
Алемтузумаб Alemtuzumab	Лемтрада*	Berlex Inc./Genzyme Corp./Millennium Pharmaceuticals Inc.	CD52	Гуманізований IgG1	Гібридома	Хронічний мієлоїдний лейкоз	2001
Омалізумаб Omalizumab	Ксолар*	Roche, F. Hoffmann-La Roche, Ltd./Genentech Inc./Novartis Pharmaceuticals Corp./Tanox Inc.	IgE	Гуманізований IgG1	Гібридома	астма	2003
Бевацизумаб Bevacizumab	Авастин*	Roche, F. Hoffmann-La Roche, Ltd./Genentech Inc.	VEGF-A	Гуманізований IgG1	Гібридома	Колоректальний рак	2004
Наталізумаб Natalizumab	Тисабрі	Biogen Inc./Elan Pharmaceuticals International, Ltd.	ITGA4	Гуманізований IgG4	Гібридома	Розсіяний склероз	2004

Міжнародна непатентована назва МкАТ	Торгівельна назва МкАТ	Виробник	Цільовий антиген	Вид та тип МкАТ	Технологія	Застосування	Рік схвалення FDA
Ranibizumab Ранібізумаб	Луцентіс*	Novartis Pharmaceuticals Corp.	VEGF-A	Гуманізований IgG1 Fab	Гібридома	Дегенерація жовтої плями	2006
Екулізумаб Eculizumab	Солірис	Alexion Pharmaceuticals Inc.	C5	Гуманізований IgG2/4	Гібридома	Пароксизмальна нічна гемоглобінурія	2007
Цертолізумаб пегол Certolizumab pegol	Цимзія	Celltech, UCB.	TNF α	Гуманізований Fab, пегільований	Гібридома	Хвороба Крона	2008
Тоцилізумаб Tocilizumab	Актемра*	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd./Roche, F. Hoffmann-La Roche. Ltd./Genentech Inc.	IL-6P	Гуманізований IgG1	Гібридома	Ревматоїдний артрит	2010
Пертузумаб Pertuzumab	Пер'єта*	Roche, F. Hoffmann-La Roche, Ltd./Genentech Inc.	HER2	Гуманізований IgG1	Гібридома	Рак молочної залози	2012
Обінутузумаб Obinutuzumab	Газіва*	Biogen Inc./Roche, F. Hoffmann-La Roche, Ltd./Genentech Inc.	CD20	Гуманізований IgG1 Glycoengineered	Гібридома	Хронічний лімфолейкоз	2013
Ведолізумаб Vedolizumab	Ентивіо*	Genentech Inc./Millennium Pharmaceuticals Inc./Takeda Pharmaceuticals USA Inc.	інтегрин $\alpha 4\beta 7$	Гуманізований IgG1	Гібридома	Виразковий коліт, хвороба Крона	2014
Пембролізумаб Pembrolizumab	Кітруда*	Merck & Co. Inc.	ПД-1	Гуманізований IgG4	Гібридома	Меланома	2014
Ідаруцизумаб Idarucizumab	Праксбайнд*	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals	Дабігатран	Гуманізований Fab	Гібридома	Скасування індукованої дабігатраном анти коагуляції	2015

Міжнародна непатентована назва МкАТ	Торгівельна назва МкАТ	Виробник	Цільовий антиген	Вид та тип МкАТ	Технологія	Застосування	Рік схвалення FDA
Елотузумаб Elotuzumab	Емплікити	Bristol-Myers Squibb/AbbVie Inc.	SLAMF7	Гуманізований IgG1	Гібридома	Множинна мієлома	2015
Іксекізумаб Ixekizumab	Тальц	Eli Lilly	IL-17 α	Гуманізований IgG4	Гібридома	Псоріаз	2016
Реслізумаб Reslizumab	Сінкаір	Celltech, UCB/Schering-Plough/Teva Pharmaceutical Industries, Ltd.	IL-5	Гуманізований IgG4	Гібридома	астма	2016
Меполізумаб Mepolizumab	Нукала*	GlaxoSmithKline	IL-5	Гуманізований IgG1	Гібридома	Важка еозинофільна астма	2015
Атезолізумаб Atezolizumab	Тецентрик*	Roche, F. Hoffmann-La Roche, Ltd./Genentech Inc.	PD-L1	Гуманізований IgG1	Гібридома	Рак сечового міхура	2016
Окрелізумаб Okrelizumab	Окревус*	Biogen Inc./Roche, F. Hoffmann-La Roche, Ltd./Genentech Inc./SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite SpA	CD20	Гуманізований IgG1	Гібридома	Розсіяний склероз	2017
Еміцизумаб Emicizumab	Гемлібра**	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd./Roche, F. Hoffmann-La Roche, Ltd.	Фактор IXa, X	Гуманізований IgG4, біспецифічний	Гібридома	Гемофілія А	2017
Бенралізумаб Benralizumab	Фазенра	MedImmune/Kyowa Hakko Kirin/AstraZeneca	IL-5R α	Гуманізований IgG1	Гібридома	астма	2017
Могамулізумаб Mogamulizumab	Потелігео	Kyowa Hakko Kirin	CCR4	Гуманізований IgG1	Гібридома	Грибковий мікоз або синдром Сезарі	2018
Галканезумаб Galcanezumab	Емгальніс	Eli Lilly	CGRP	Гуманізований IgG4	Гібридома	Профілактика мігрені	2018

Міжнародна непатентована назва МкАТ	Торгівельна назва МкАТ	Виробник	Цільовий антиген	Вид та тип МкАТ	Технологія	Застосування	Рік схвалення FDA
Тілдракізумаб Tildrakizumab	Ілума	Merck & Co. Inc./Sun Pharmaceutical Industries, Ltd.	IL-23 p19	Гуманізований IgG1	Гібридома	Плямистий псоріаз	2018
Фреманезумаб Fremanezumab	Аджові*	Teva Pharmaceutical Industries, Ltd.	CGRP	Гуманізований IgG2	Гібридома	Профілактика мігрені	2018
Ібалізумаб Ibalizumab	Трогарцо	Taimed Biologics Inc./Theratechnologies Inc.	CD4	Гуманізований IgG4	Гібридома	ВІЛ-інфекція	2018
Равулізумаб Ravulizumab	Ультоміріс	Alexion Pharmaceuticals Inc.	C5	гуманізований IgG2/4	Гібридома	Пароксизмальна нічна гемоглобінурія	2018
Каплацизумаб Caplacizumab	Кабліві	Ablynx	фактор фон Віллебранда	Гуманізований Нанотіло	Гібридома	Набута тромботична тромбоцитопенічна пурпура	2019
Ромозозумаб Romosozumab	Евеніті	Amgen/UCB	Склеростін	Гуманізований IgG2	Гібридома	Остеопороз у жінок у постменопаузі з підвищеним ризиком переломів	2019
Рисанкізумаб Risankizumab	Скайрізі*	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals/ AbbVie Inc.	IL-23 p19	Гуманізований IgG1	Гібридома	Плямистий псоріаз	2019
Бролуцизумаб Brolucizumab	Візкью*	Novartis Pharmaceuticals Corp.	VEGF-A	Гуманізований scFv	Гібридома	Дегенерація жовтої плями	2019
Кризанлізумаб Crizanlizumab	Адаквео	Novartis Pharmaceuticals Corp.	P-селектин	Гуманізований IgG2	Гібридома	Серповидноклітинна анемія	2019
Пертузумаб /Трастузумаб Pertuzumab /Trastuzumab	Фесго*	Roche, F. Hoffmann-La Roche Ltd./Genentech	HER2	Гуманізований IgG1	Гібридома	Рак молочної залози	2020

Міжнародна непатентована назва МкАТ	Торгівельна назва МкАТ	Виробник	Цільовий антиген	Вид та тип МкАТ	Технологія	Застосування	Рік схвалення FDA
		Inc./ImmunoGen Inc.					
Ансувімаб Ansuvimab	Ебанга	Ridgeback Biotherapeutics LP	GP1	Гуманізований IgG1	Гібридома	Лікування <i>еболавірусу Заїру</i> (вірусу Ебола)	2020
Фарицимаб Faricimab	Вабісмо*	Roche, F. Hoffmann-La Roche, Ltd./Genentech Inc.	ANG-2, VEGF-A	Гуманізований IgG1, біспецифічний	Гібридома	Офтальмологія	2023
Людські моноклональні антитіла							
Адаліумаб Adalimumab	Хуміра*	AbbVie Inc.	TNF α	IgG1 людини	Фаговий дисплей	Ревматоїдний артрит	2002
Панітумаб Panitumumab	Вектибікс*	Amgen	EGFR	IgG2 людини	Трансгенні миші	Колоректальний рак	2006
Уstekінумаб Ustekinumab	Стелара*	Medarex/Centocor Ortho Biotech Inc./Janssen Biotech	Іл-12/23	IgG1 людини	Трансгенні миші	Псоріаз	2009
Канакінумаб Canakinumab	Іларіс*	Novartis Pharmaceuticals Corp.	IL-1 β	IgG1 людини	Трансгенні миші	Синдром Макла-Уеллса	2009
Голіумаб Golimumab	Сімпоні*	Centocor Ortho Biotech Inc./Janssen Biotech Inc.	TNF α	IgG1 людини	Трансгенні миші	Ревматоїдний та псоріатичний артрит, анкілозуючий спондиліт	2009
Офатумаб Ofatumumab	Бонспрі*	Novartis Pharmaceuticals Corp.	CD20	IgG1 людини	Трансгенні миші	Хронічний лімфолейкоз	2009
Деносумаб Denosumab	Іксджева*, Проліа*	Amgen	РАНКЛ	IgG2 людини	Трансгенні миші	Втрата кісткової маси	2010

Міжнародна непатентована назва МкАТ	Торгівельна назва МкАТ	Виробник	Цільовий антиген	Вид та тип МкАТ	Технологія	Застосування	Рік схвалення FDA
Белімумаб Belimumab	Бенліста	GlaxoSmithKline /Human Genome Sciences Inc.	BLyS	IgG1 людини	Фаговий дисплей	Системний червоний вовчак	2011
Іпілімумаб Ipilimumab	Єрвой	Bristol-Myers Squibb/Medarex	CTLA-4	IgG1 людини	Трансгенні миші	Метастатична меланома	2011
Раксібакумаб Raxibacumab	Абтракс	GlaxoSmithKline /Human Genome Sciences Inc. (HGSi)	<i>B. anthracis</i> PA	IgG1 людини	Трансгенні миші	Сибірська виразка	2012
Рамуцірумаб Ramucirumab	Цирамза*	Eli Lilly/ImClone Systems Inc.	VEGFR2	IgG1 людини	Фаговий дисплей	Рак шлунка	2014
Ніволумаб Nivolumab	Опдіво	Bristol-Myers Squibb/Ono Pharmaceutical Co., Ltd.	ПД-1	IgG4 людини	Трансгенні миші	Меланома, недрібноклітинний рак легені	2014
Нецитумумаб Necitumumab	Портраза	Eli Lilly/ImClone Systems Inc.	EGFR	IgG1 людини	Фаговий дисплей	Недрібноклітинний рак легені	2015
Секукінумаб Secukinumab	Скафо*	Novartis Pharmaceuticals Corp.	IL-17 α	IgG1 людини	Трансгенні миші	Псоріаз	2015
Алірокумаб Alirocumab	Пралуент	Regeneron Pharmaceuticals Inc./Sanofi.	PCSK9	IgG1 людини	Трансгенні миші	Високий рівень холестерину	2015
Еволокумаб Evolocumab	Репата	Amgen /Amgen Astellas BioPharma KK	PCSK9	IgG2 людини	Трансгенні миші	Високий рівень холестерину	2015
Даратумумаб Daratumumab	Дарзалекс*	Genmab A/S/Janssen Biotech Inc.	CD38	IgG1 людини	Трансгенні миші	Множинна мієлома	2015
Оларатумаб	Лартруво	Eli Lilly/ImClone Systems	PDGFR α	IgG1 людини	Трансгенні	Саркома м'яких тканин	2016

Міжнародна непатентована назва МкАТ	Торгівельна назва МкАТ	Виробник	Цільовий антиген	Вид та тип МкАТ	Технологія	Застосування	Рік схвалення FDA
Olaratumab		Inc.			миші		
Безлотоксумаб Bezlotoxumab	Зінплава	Merck & Co. Inc.	Ентеротоксин В <i>Clostridium difficile</i>	IgG1 людини	Трансгенні миші	Профілактика рецидивів інфекції <i>Clostridium difficile</i>	2016
Бродалумаб Brodalumab	Люмісеф	MedImmune/Amgen/Kyowa Hakko Kirin/AstraZeneca/Valeant Pharmaceuticals International Inc.	Іл-17P	IgG2 людини	Трансгенні миші	Плямистий псоріаз	2017
Гуселкумаб Guselkumab	Тремфя	MorphoSys/Janssen Biotech Inc.	ІЛ-23 p19	IgG1 людини	Фаговий дисплей	Плямистий псоріаз	2017
Дупілумаб Dupilumab	Дупіксент	Regeneron Pharmaceuticals Inc./Sanofi	ІЛ-4Rα	IgG4 людини	Трансгенні миші	Атопічний дерматит	2017
Сарілумаб Sarilumab	Кевзара	Regeneron Pharmaceuticals Inc./Sanofi	ІЛ-6P	IgG1 людини	Трансгенні миші	Ревматоїдний артрит	2017
Авелумаб Avelumab	Бавенсіо	Merck Serono International SA/Pfizer	PD-L1	IgG1 людини	Фаговий дисплей	Клітинна карцинома Меркеля	2017
Дурвалумаб Durvalumab	Імфінзі*	MedImmune/AstraZeneca	PD-L1	IgG1 людини	Трансгенні миші	Рак сечового міхура	2017
Буросумаб Burosumab	Крисвіта	Kyowa Hakko Kirin/Ultragenyx Pharmaceutical Inc.	FGF23	IgG1 людини	Трансгенні миші	Х-зчеплена гіпофосфатемія	2018
Ланаделумаб Lanadelumab	Тахзиро	Dyax Corp.	Калікреїн плазми	IgG1 людини	Фаговий дисплей	Спадкові напади ангіоневротичного набряку	2018

Міжнародна непатентована назва МкАТ	Торгівельна назва МкАТ	Виробник	Цільовий антиген	Вид та тип МкАТ	Технологія	Застосування	Рік схвалення FDA
Еренумаб Erenumab	Аймовіг	Novartis Pharmaceuticals Corp.	CGRPR	IgG2 людини	Трансгенні миші	Профілактика мігрені	2018
Цеміплімаб Cemiplimab	Лібтайо	Regeneron Pharmaceuticals Inc.	ПД-1	МАТ людини	Трансгенні миші	Плоскоклітинний рак шкіри	2018
Емапалумаб Emapalumab	Гаміфант	NovImmune	IFN γ	IgG1 людини	Фаговий дисплей	Первинний гемофагоцитарний лімфогістіцитоз	2018

Кон'югати моноклональних антитіл з лікарськими засобами

Ібрітумаб тиуксетан Ibritumomab tiuxetan	Зевалін	Biogen Inc./Schering AG/Spectrum Pharmaceuticals Inc.	CD20	Мишачий IgG1	Гібридома	Неходжкінська лімфома	2002
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	Адцетрис*	Seattle Genetics Inc./Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.	CD30	Химерний IgG1; АЦП	Гібридома	Лімфома Ходжкіна, системна анапластична великоклітинна лімфома	2011
Трастузумаб емтанзин Trastuzumab emtansine	Кадсіла*	Roche, F. Hoffmann-La Roche Ltd./Genentech Inc.	HER2	Гуманізований IgG1; АЦП	Гібридома	Рак молочної залози	2012
Інотузумаб озогаміцин Inotuzumab ozogamicin	Беспонза*	Wyeth Pharmaceuticals/Pfizer	CD22	Гуманізований IgG4	Гібридома	Гострий лімфобластний лейкоз	2017
Гемтузумаб озогаміцин Gemtuzumab ozogamicin	Майлотарг*	Pfizer	CD33	Гуманізований IgG4; АЦП	Гібридома	Гострий мієлоїдний лейкоз	2017
Моксетумаб пасудотокс Moxetumomab pasudotox	Люмокситі	MedImmune/AstraZeneca	CD22	Мишачий IgG1 dsFv	Фаговий дисплей	Волохатоклітинний лейкоз	2018
Полатузумаб ведотин	Полайві*	Roche, F. Hoffmann-La	CD79 β	Гуманізований	Гібридома	Дифузна	2019

Міжнародна непатентована назва МкАТ	Торгівельна назва МкАТ	Виробник	Цільовий антиген	Вид та тип МкАТ	Технологія	Застосування	Рік схвалення FDA
Polatuzumab vedotin		Roche, Ltd./Genentech Inc.		IgG1		великоклітинна В-клітинна лімфома	
Енфортумаб ветодин Enfortumab vetodin	Падцев*	Astellas/Seattle Genetics	NECTIN-4	IgG1 людини	Гібридома	Уротеліальний рак	2019
Трастузумаб дерукстекан Trastuzumab deruxtecan	Енхерту	AstraZeneca/Daiichi Sankyo	HER2	Гуманізований IgG1	Гібридома	Рак молочної залози	2019
Сацитузумаб говитекан Sacituzumab govitecan	Тродельві	Immunomedics	TROP-2	Гуманізований IgG1	Гібридома	Рак молочної залози, уротеліальний рак	2020
Белантамаб мафодотин Belantamab mofodotin	Бленреп	GlaxoSmithKline	BCMA	Гуманізований IgG1	Фаговий дисплей	Множинна мієлома	2020
Лонкастуксимаб тезирин Loncastuximab tesirine	Зінлонта	ADC Therapeutics	CD19	Химерний IgG1; АЦП	Гібридома	Дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома	2021
Тизотумаб ветодин Tisotumab vedotin	Тівдак	Seagen Inc	TF	IgG1 людини	Гібридома	Рак шийки матки	2021

*препарати МкАТ, які зареєстровані в Україні

**препарати МкАТ закупаються централізовано Державним підприємством “Медичні Закупівлі України”

Серед терапевтичних МкАТ провідна роль належить онкологічним препаратам - ЕМА схвалило 48 протипухлинних препаратів на основі моноклональних антитіл, FDA – 56. Про провідну роль цієї групи свідчить переважання кандидатів, що наразі перебувають на стадії клінічної розробки у світі (рис. 3.1).



Рис. 3.1 - Моноклональні антитіла, що наразі перебувають на стадії клінічної розробки у світі, відсортовані за терапевтичною областю [9]

Як вже було відмічено у огляді літератури високі ціни на МкАТ обтяжують системи охорони здоров'я та перешкоджають глобальному доступу пацієнтів до ефективних ліків. Певним вирішенням цієї проблеми є розробка та впровадження біосимілярів.

ЕМА є піонером у розробці регуляторної бази для затвердження біосимілярних препаратів з 2003 року. Ця база означає, що біосиміляри можуть бути затверджені лише централізовано через Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА), а не на національному рівні. ЕМА вперше розробила рекомендації щодо затвердження біосимілярів через скорочений

процес реєстрації протягом 2005–2006 років, і з того часу ЕМА розробила багато загальних та специфічних рекомендацій щодо біосимілярів [16-18].

Ремсіма Remsima (Інфліксимаб Infliximab) був першим продуктом МкАТ, схваленим в ЄС як біосиміляр у 2013 році [18]. На сьогоднішній день ЕМА рекомендувала схвалити 132 біосиміляри в рамках таких класів продуктів: 1) гормон росту людини; 2) фактор, що стимулює колонії гранулоцитів; 3) стимулюючий агент еритропоезу; 4) інсулін; 5) фолікулостимулюючий гормон (ФСГ); 6) паратиреоїдний гормон; 7) інгібітор фактора некрозу пухлини (ФНП); 8) інгібітор фактора росту судинного ендотелію (VEGF) та 9) моноклональні антитіла.

Стосовно протиракових біосимілярів - наразі у Європі зареєстровані 7 біосимілярів *Ритуксимабу*, 7 біосимілярів *Трастузумабу* та 10 біосимілярів *Бевацизумабу*, які доступні як протиракові препарати. За останні 13 років ЕМА отримало 65 заявок на отримання ліцензії на продаж біоподібних препаратів із 55 схваленими біоподібними препаратами, доступними на ринку ЄС.

У першому кварталі 2025 року Комітет з лікарських засобів для людини (CHMP) Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) надав позитивний висновок щодо біосимілярів (табл. 3.2):

- Біосиміляр денозумабу Jubereq і Osvyrti від Accord Healthcare
- Біосиміляр устекінумабу від Celltrion – Qooyvolma

Кілька біосимілярів схвалені під двома торговими марками, зокрема:

- Jubereq і Osvyrti (деносумаб) від Accord Healthcare
- Ободенс та Іксбрик (деносумаб) від Samsung Bioepis
- Jubbonti та Wyost (деносумаб) від Sandoz
- Озенвельт та Стобоккло (деносумаб) від Celltrion

Комітет з лікарських засобів для людини Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) ухвалив останню інструкцію щодо біосимілярних моноклональних антитіл (МкАТ) [18]. Агентство також розглянуло дві заявки на отримання реєстраційного посвідчення (МкАТ) для біосимілярного

моноклонального антитіла *Інфліксімаб*. Це підкреслює зростаючу важливість моноклональних антитіл (МкАТ) та, зокрема, біосимілярних МкАТ у Європі, незважаючи на труднощі у їх виробництві через їхню дуже складну та гетерогенну структуру.

Відповідні регуляторні органи в різних країнах дозволяють використання схвалених біосимілярів, що забезпечують більш економічно ефективні варіанти лікування для населення з середньою платіжоспроможністю. Біосиміляри можуть зберегти вартість і розширити доступність моноклональних антитіл.

Як і в ЄС, біосимілярні продукти, призначені для ринку США, повинні пройти суворо регламентовані процедури порівняння, включаючи фізико-хімічні, аналітичні, функціональні, доклінічні та клінічні оцінки. FDA рекомендує використовувати поетапний підхід, який починається з базових доказів, наприклад, ідентичної послідовності білка, і сукупність доказів з усіх досліджень буде використана для остаточного визначення подібності між біосиміляром та референтними продуктами [26]. Порівнянність конкретних виробничих процесів для біосиміляра та референтних продуктів не є обов'язковою ні в ЄС, ні в США.

З моменту першого схвалення біосимілярів у 2015 році FDA видало 26 схвалень на біосиміляри, лише 11 з яких наразі знаходяться на ринку США. Ринок біоподібних препаратів ЄС розвивається швидше, ніж аналогічний ринок США, оскільки останній, ймовірно, стикається з низкою патентів і ексклюзивних періодів, що захищають оригінальні біопрепарати.

Виробник біосиміляра створює і патентує свій варіант отримання рекомбінантних ДНК, свій штам клітин, живильне середовище для клітинної культури та ін. Тому така висока ймовірність відмінностей між оригінальним БЛЗ і його біосимілярами. Однією з найбільш серйозних проблем безпеки терапії біосимілярами є імуногенність - потенційна можливість розвитку імунних реакцій. Сучасні методи не завжди можуть повністю ідентифікувати всі нюанси будови молекули БЛЗ і його біосиміляра,

визначити домішки, що містяться в дуже малих кількостях. Таким чином, імунна система може формувати відповідь, обумовлену невеликими відмінностями в структурі діючої речовини референтного БЛЗ і біосиміляра, що не були виявлені за допомогою доступних методів. Це важливо враховувати ще й тому, що імуногенність БЛЗ може привести до тяжких побочних ефектів, а також до резистентності пацієнта до цілого класу препаратів [6]. Таким чином, біосиміляри не можна ототожнювати з дженериками: так само, як їх прототипи - оригінальні БЛЗ. Біосиміляри характеризуються набагато більш складною структурою і технологією виробництва, а також гетерогенністю і імуногенністю, ніж низькомолекулярні лікарські препарати, створені шляхом хімічного синтезу. Те, що біосиміляри не ідентичні, а тільки подібні оригінальним препаратам, означає, що їх рівна клінічна ефективність і безпека може бути доведена лише при проведенні порівняльних клінічних досліджень «head-to-head». Якщо такі дослідження не проводилися, говорити про рівну клінічної ефективності та безпеки біосиміляра і оригінального БЛЗ не можна категорично [7].

Імуногенність біотехнологічних препаратів може підвищуватися за рахунок багатьох факторів. До таких факторів належать варіації послідовності технологічних процесів, глікозилювання, наявності забруднювальних речовин та утворення домішок. Має значення і приготування лікарської форми, зберігання та транспортування лікарських засобів [47, 49].

Багатьом біосимілярам притаманна неоднорідність з точки зору розподілу ізоформ. Оскільки суттєвим є вплив різних ізоформ на загальний ступінь активності та токсичності препарату, і це дуже важко визначити, вимагається дотримання однорідності між різними партіями біосиміляру. Розбіжності між партіями свідчать про наявність суттєвих недоліків у виробничому процесі.

Таким чином, при всебічному розгляді питання медичного застосування біосимілярів слід враховувати, з одного боку, справедливо

високий ступінь інтересу до біотехнологічних препаратів, економічну привабливість біосимілярів, а з іншого - підтверджений реальними прикладами значний ризик появи у клінічній практиці біосимілярів із недоведеною ефективністю, якістю та безпекою, застосування яких несе загрозу для життя та здоров'я хворих.

Розробники біосимілярів повинні продемонструвати за допомогою всебічних досліджень порівнянності з «еталонним» біологічним препаратом, що [26]: їхній біологічний препарат дуже схожий на референтний препарат, незважаючи на природну мінливість, притаманну всім біологічним препаратам; немає клінічно значущих відмінностей між біосиміляром і референтним препаратом щодо безпеки, якості та ефективності.

У таблиці 3.2 наведений перелік біосимілярів МкАТ, схвалені ЕМА на фармацевтичному ринку, а також виділені препарати, зареєстровані в Україні та біосиміляри, які закупаються централізовано Державним підприємством “Медичні Закупівлі України” і надаються пацієнтам безкоштовно за призначенням лікаря.

**Таблиця 3.2 - Біосиміляри моноклональних антитіл (МкАТ), схвалені
ЕМА на фармацевтичному ринку**

Міжнародна непатентована назва, торговельна назва МКАТ, виробник	Назва біосиміляра	Власник реєстраційного посвідчення	Рік реєстрації ЕМА
Адаліумаб Adalimumab Хуміра , AbbVie Inc.	Імральді Imraldi	Samsung Bioepis NL BV	2017
	Солімбік Solymbic	Amgen Europe BV	2017
	Амгевіта Amgevita	Amgen Europe BV	2017
	Цилтезо Cyltezo	Boehringer Ingelheim International GmbH	2017
	Хуліо* Hulio	Biosimilar Collaborations Ireland Limited/ Mylan IRE Healthcare Limited	2018
	Хайрімоз* Hyrimoz	Sandoz GmbH	2018
	Хефія Hefiya	Sandoz GmbH	2018
	Халімато́з Halimatoz	Sandoz GmbH	2018
	Ідасіо Idacio	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	2019
	Кромея Kromea	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	2019
	Амспейріті Amsparity	Pfizer Europe MA EEIG	2020
	Юфліма Yuflyma	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	2021
	Лібміріс Libmyris	Stada Arzneimittel AG	2021
	Гукіндра Hukyndra	Stada Arzneimittel AG	2021
Bevacizumab Бевацизумаб Авастин , Roche, F. Hoffmann-La Roche, Ltd./Genentech Inc.	Мвасі Mvasi	Amgen Technology UC	2018
	Зірабев* Zirabev	Pfizer Europe MA EEIG	2018
	Айбінтіо Aybintio	Samsung Bioepis NL BV	2020
	Еквідцент Equidacent	Centus Biotherapeutics Europe Limited	2020
	Абевмі Abevmy	Biosimilar Collaborations Ireland Limited	2021
	Алімсис Alymsys	Mabxience Research SL	2021
	Лекстемій Lextemy	Mylan IRE Healthcare Limited	2021
	Онбевзі Onbevzi	Samsung Bioepis NL BV	2021
	Оявас Oyavas	STADA Arzneimittel AG	2021
	Вегзельма Vegzelma	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	2022
	Авзіві Avzivi	Sandoz GmbH	2024
Екулізумаб Eculizumab Солірис , Alexion Pharmaceuticals Inc.	Бекемв Bekemv	Amgen Technology UC	2023
	Епісклі Epysqli	Samsung Bioepis NL BV	2024
Інфліксимаб Infliximab Ремікейд , Janssen Biotech Inc.	Ремсіма Remsima	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	2013
	Інфлектра Inflectra	Pfizer Europe MA EEIG	2013
	Фліксабі Flixabi	Samsung Bioepis NL BV	2016

	Зесслі Zessly	Sandoz GmbH	2018
Ранібізумаб Ranibizumab Луцентіс , Roche, F. Hoffmann-La Roche Ltd./Genentech Inc./Novartis Pharmaceuticals Corp.	Бьовіз Byooviz	Samsung Bioepis NL BV	2021
	Ранівізіо Ranivisio	Bioeq/Teva Pharma	2022
	Ксімлуці Ximluci	STADA Arzneimittel AG	2022
	Рімміра Rimmira	Qilu Pharma Spain SL	2024
	Ранібізумаб Мідас Ranibizumab Midas	Midas Pharma GmbH	2024
Ритуксимаб Rituximab Мабтера , Biogen Inc./Roche, F. Hoffmann-La Roche Ltd./Genentech Inc.	Риксатон**Rixathon	Sandoz GmbH	2017
	Ріксіміо Riximyo	Sandoz GmbH	2017
	Бліцима Blitzima	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	2017
	Рітузена (раніше Тукселла)Rituzena	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	2017
	Ритемвія Ritemvia	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	2017
	Труксіма*Truxima	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	2017
	Ритуксимаб Мабіон Rituximab Mabion	Mabion	2019
	Руксієнс**Ruxience	Pfizer Europe MA EEIG	2020
	Ітуксреді Ituksredi	Dr. Reddy's Laboratories Ltd.	2024
Наталізумаб Natalizumab Тисабрі , Biogen Inc./Elan Pharmaceuticals International, Ltd.	Тируко Tyruko	Sandoz GmbH	2023
Тоцилізумаб Tocilizumab Актемра , Chugai Pharmaceutical Co., Ltd./Roche, F. Hoffmann-La Roche. Ltd./Genentech Inc.	Тиєнне Tyenne	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	2023
	Тофіденс Tofidens	Biogen	2024
	Автозма Autozma	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	2025
Уstekінумаб Ustekinumab Стелара , Medarex/Centocor Ortho Biotech Inc./Janssen Biotech Inc.	Пижчива Pyzchiva	Samsung Bioepis NL BV	2024
	Ексунбі Exunbi	Samsung Bioepis NL BV	2024
	Фимскіна Fimskina	Formicon AG	2024
	Узпруво Uzpruvo	Stada Arzneimittel AG	2024
	Імулдоса Imuldosa	Accord Healthcare	2024
	Абсімс Absims	Accord Healthcare	2024
	Везенла Vesenla	Amgen Technology UC	2024
	Отульфі Otulfi	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	2024
	Стекейм Stekeim	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	2024
	Койволм Koivolm	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	2025
	Єсінтек Yesintek	Biocon	2025
Деносумаб	Ксбрик Xbryk	Samsung Bioepis NL BV	2024

Denosumab Іксджева, Проліа, Amgen Technology UC	Джуббонті Jubbonti	Sandoz GmbH	2024
	Вайост Wyost	Sandoz GmbH	2024
	Джуберек Juberek	Accord Healthcare	2025
	Освірти Osvirti	Accord Healthcare	2025
	Озенвельт Osenvelt	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	2025
	Стобокло Stoboklo	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	2025
	Ободенсе Obodence	Samsung Bioepis NL BV	2025
Омалізумаб Omalizumab Ксолар, Roche, F. Hoffmann-La Roche, Ltd./Genentech Inc./Novartis Pharmaceuticals Corp./Tanox Inc.	Омлікло Omlyklo	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	2024
Trastuzumab Трастузумаб Герцептін Герцептин Roche, F. Hoffmann-La Roche, Ltd./Genentech Inc.	Онтрузант**Ontuzant	Samsung Bioepis NL BV	2017
	Герзума*Herzuma	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	2018
	Канджінті Kanjinti	Amgen Europe BV	2018
	Огіврі**Ogivri	Biosimilar Collaborations Ireland Limited/ Mylan IRE Healthcare Limited	2018
	Тразимера**Trazimera	Pfizer Europe MA EEIG	2018
	Зерцепак* Zercepac	Accord Healthcare SLU	2020
	Гервенда Herwenda	Sandoz GmbH	2023
	Тузнуе Tuznue	Prestige Biopharma Belgium BVBA	2024

*біосиміляри, які зареєстровані в Україні

**біосиміляри закуповуються централізовано Державним підприємством “Медичні Закупівлі України”

3.4 Економічна доцільність розробки та впровадження біосимілярів

Динаміка застосування біологічних ЛЗ у світі однозначна: їх уживання стабільно зростає. У США в 1999 р. біологічні ЛЗ отримували 9,4% хворих на ревматоїдний артрит, у 2001 р. – 26,8%, у 2003 р. – 38,0%, у 2005 р. – 41,8% [22]. Згідно з європейськими даними за 2018 р., найвищою частота призначення біологічних ЛЗ була в Англії (11-23% пацієнтів з ревматоїдним артритом), Німеччині (10-20%) та Швеції (11-23%). Загалом об'єм продажів біологічних ЛЗ не дуже високий, утім, їх значна вартість призводить до того, що на ці ЛЗ припадає 27% прибутків світового фармацевтичного ринку. В

Україні частка біотехнологічних ЛЗ у загальних продажах становить менш ніж 0,1%.

Саме фінансовий складник стимулював пошук нових можливостей лікування, зокрема виробництво біосимілярів. Так, завдяки активному впровадженню біосимілярів у 2018 р. лише у Великій Британії вдалося зекономити 200 млн фунтів стерлінгів [37]. Біосиміляри забезпечили майже 4,5 мільярда днів лікування європейських пацієнтів і продовжує зростати з року в рік. В 2022 році 850 мільйонів днів лікування пацієнтів було пов'язано з біоподібною терапією проти 750 мільйонів у 2021 році [35]. Однак справжня вартість біологічної терапії (оригінального або біоподібного) є комерційно чутливою, преїскурантні ціни в Європі служать базовою для оцінки заощаджень на європейських ринках. У 2012 році оцінки передбачали, що до 2020 року економія може становити від 12 до 34 мільярдів євро. Станом на 2022 рік загальна економія за преїскурантними цінами від впливу конкуренції на біосиміляри в Європі сягнула понад 30 мільярдів євро [35,37].

Ще декілька років тому в Україні пацієнти з важкими діагностованим захворюванням змушені були відмовлятися від дороговартісного лікування, проте наразі тенденції змінюються, оскільки на фармринку з'явилися більш доступні по ціні біосиміляри. Біосиміляри забезпечують значну економію коштів в порівнянні з їхніми референтними (оригінальними) біологічними препаратами.

Як приклад наведемо порівняння цін референтного препарату Герцептин 150 мг та його біосимілярів, що зареєстровані в Україні для лікування раку молочної залози.

Останні два десятиліття призвели до прориву в області лікування раку молочної залози – в клінічну практику увійшли препарати точкового впливу на змінені ракові клітини. Вони отримали назву “таргетних” – або препаратів цілі (англ.target). Таргетна терапія викликає загибель тільки пухлинних клітин, практично не надаючи несприятливого впливу на інші тканини організму, і, як наслідок, практично не викликає побічних ефектів. Перш ніж

призначати таргетну терапію онкологи проводять тести на визначення рецепторної чутливості. За допомогою імуногістохімії шматочків тканини пухлини, отриманих під час біопсії або при проведенні хірургічного лікування уточнюється кількість естрогенових, прогестеронових і HER2-рецепторів на клітинах пухлинних тканин.

Відомий таргетний препарат Трастузумаб (Герцептин), «метою» якого служить рецептор людського епідермального фактора росту – 2 (human epidermal growth factor receptor 2, скорочено Her2), що виробляється деякими видами раку молочної залози і ряду інших пухлин. Герцептин має здатність стимулювати імунну систему організму до атаки клітин, що мають високу концентрацію Her2.

Згідно міжнародних рекомендацій National Comprehensive Cancer Network (NCCN, Національна комплексна онкологічна мережа) [40] для онкопацієнтів з встановленим діагнозом з ампліфікацією гена Her2/neu рекомендована таргетная анти-HER2 терапія МКaT – Трастузумабом, для досягнення стійкого терапевтичного ефекту рекомендовано 18 інфузій протягом року.

Тобто, для лікування 1 онкопацієнта вагою 75 кг потрібно 55 флаконів Трастузумабу в дозуванні 150 мг (перше вливання 8 мг на 1 кг ваги, далі – по 6 мг). Проведений аналіз (з відкритих джерел) на оригінальний препарат Герцептин 150 мг та біосиміляри, які закупаються централізовано Державним підприємством “Медичні Закупівлі України” (табл. 3.3), показав значну економію на курс лікування пацієнтів з цим захворюванням.

**Таблиця. 3.3 - Аналіз цін препарату Герцептин 150 мг і біосимілярів
(2024 р.)**

Препарат	Виробник	Ціна за 1 флакон по 150 мг, грн	Примітка
Герцептин	Roche, F. Hoffmann-La Roche, Ltd.	Від 13201,52 -15000,00	Ціни в аптеках
Огіврі	Mylan IRE Healthcare Limited	1681,85	Наказ МОЗ від 24.01.2024
Онтрузант	Samsung Bioepis NL BV	1687,00	Наказ МОЗ від 05.07.2023
Тразимера	Pfizer Europe MA EEIG	1568,00	Наказ МОЗ від 02.01.2024

Висновок до розділу 3

Невід’ємною перевагою біосимілярів можна однозначно вважати ціну. Присутність біосимілярів на фармацевтичному ринку підвищує конкуренцію, це сприяє поліпшенню доступності таргетної терапії для пацієнтів та зниженню витрат для системи охорони здоров’я України.

Наразі просто неможливо лікування без таких біотехнологічних препаратів, як рекомбінантні інсуліни та їх аналоги, еритропоетини, пегільовані інтерферони, низькомолекулярні гепарини, гранулоцитарні колонієстимулювальні фактори, моноклональні антитіла.

Майбутнє здоров’я нашої нації буде визначатися саме біотехнологіями та створенням за їх допомогою нових лікарських препаратів — більш ефективних та безпечних, таких, що вибірково діють на патологічні процеси в організмі при цілій низці тяжких захворювань, які раніше були невиліковними.

ВИСНОВКИ

У роботі здійснено ґрунтовний аналіз технологічних, економічних і нормативно-правових аспектів виробництва моноклональних антитіл у світі та можливостей впровадження цих підходів в Україні.

Проаналізовано сучасні технології виробництва МкАТ, зокрема метод гібридомної технології, рекомбінантного клонування, експресії в клітинних лініях. Було виявлено, що кожна з цих технологій має свої переваги (висока специфічність, стандартизованість, потенціал для масштабування) та недоліки (вироблення власних антитіл, трудомісткість, потреба у високотехнологічному обладнанні, висока собівартість).

Охарактеризовано ринок затверджених препаратів МкАТ у США, Європі та Україні. FDA (США) затвердило понад 140 препаратів, ЕМА (Європа) — близько 116 активних на ринку. В Україні зареєстровано 42 препарата, але жоден з МкАТ не був зареєстрований як продукт вітчизняного виробництва.

Висвітлено причини високої вартості препаратів МкАТ, що зумовлена складністю технологічного процесу, високими вимогами до виробничих умов, контролю якості, біобезпеки та тривалим процесом доклінічних і клінічних випробувань.

Розглянуто перспективу розвитку біосимілярів — високоточних відтворень оригінальних МкАТ, які мають значно нижчу ціну при схожій ефективності. Біосиміляри становлять важливу альтернативу дороговартісним оригінальним препаратам, особливо в умовах обмежених ресурсів охорони здоров'я.

Проаналізовано сучасну нормативну базу щодо розробки МкАТ і біосимілярів у ЄС, США та Україні. Зазначено, що у Європі діють рекомендації ЕМА (наприклад, ICH Q5 та EMEA guidelines), у США — настанови FDA (включно з BLA та IND pathway), а в Україні — регулювання здійснюється на основі МОЗ та Державного експертного центру з

орієнтацією на європейські директиви, однак нормативна база ще потребує гармонізації та деталізації.

В Україні відсутні препарати МкАТ вітчизняного виробництва, що створює залежність від імпортних продуктів, підвищує витрати на лікування та обмежує доступ пацієнтів до сучасної терапії.

Впровадження виробництва біосимілярів на українських фармацевтичних підприємствах є реалістичним і стратегічно важливим кроком. Це дозволить забезпечити доступність ефективної терапії, створити нові робочі місця, стимулювати розвиток фармбіотехнологічного сектору та зменшити витрати системи охорони здоров'я.

Отже, створення в Україні умов для розвитку власного виробництва МкАТ, зокрема через запуск біосимілярних продуктів, є критично важливим завданням для біотехнологічної галузі країни.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. СТ-Н МОЗУ 42-3.17:2015 Лікарські засоби. Розробка, виробництво, характеристика та специфікація моноклональних антитіл і супутніх продуктів. [Чинний від 2015-05-21]. Вид. офіц. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2015. URL: <https://surl.gd/kkpfys> (дата звернення: 16.04.2025).
2. Державна Фармакопея України / ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів. 2-ге вид. Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2015. Т. 1. С. 1038–1042.
3. Особливості біологічних/біотехнологічних продуктів та біосимілярів : метод. рек. / М. М. Нестерчук та ін. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, ДП „Державний експертний центр”, 2013. 38 с.
4. Спектр фармакологічної активності моноклональних антитіл / Г. В. Зайченко та ін. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4, № 5 (21). С. 17–32.
5. Малюгіна О., Самойловська Г., Хортецька Т., Єренко О. Препарати моноклональних антитіл на фармацевтичному ринку України. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*. 2024. Вип. 3 (17). С. 70-78. DOI: 10.32689/2663-0672-2024-3-10
6. Неміш І., Полякова Д. Зірабев як представник найчисельнішої «родини» біосимілярів у галузі онкології. *Клінічна онкологія*. 2024. Т. 14, № 3 (55). С. 1–3. URL: <https://surl.lu/emzxum> (дата звернення: 16.04.2025).
7. Чорний С. І., Луценко Т. М. Клітинні технології отримання терапевтичних моноклональних антитіл. *Біомедична інженерія і технологія*. 2021. № 5. С. 67–75. DOI: 10.20535/2617-8974.2021.5.231283
8. A comparative analysis of recombinant Fab and full-length antibody production in Chinese hamster ovary cells / Н. Hussain et al. *Biotechnol Bioeng*. 2021. Vol. 118(12). P. 4815-28. DOI: 10.1002/bit.27944

9. A review of the therapeutic use of monoclonal antibodies. URL: <https://www.linkedin.com/pulse/review-therapeutic-use-monoclonal-antibodies-gtp-bioways> (Date of access: 20.06.2023).
10. Akash M. S. H., Rehman. K., Irshad K Chen S. Development and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmaceutical Biotechnology in Drug Development*. 2023. P. 99–114. DOI: 10.1016/ B978-0-443-19135-0.00008-2
11. An Overview of the Various Appropriate Types of Cell Lines for the Production of Monoclonal Antibodies / Shahin Javanmard. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2023. Vol. 13(3). P. 381-392. DOI: 10.5530/ijpi.13.3.049
12. Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy / Z. Fu et al. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022. Vol. 7(93). P. 1-25. URL: <https://www.nature.com/articles/s41392-022-00947-7> (Date of access: 02.04.2025).
13. Antibody–Drug Conjugates for Cancer Therapy / Hafeez U., Parakh S., Gan H. K., Scott A. M. *Molecules*. 2020. Vol. 25(20). P. 4764. DOI: 10.3390/molecules25204764
14. B-cell display-based one-step method to generate chimeric human IgG monoclonal antibodies / W. Lin et al. *Nucleic acids research*. 2010. Vol. 39(3). P. e14. DOI: 10.1093/nar/gkq1122
15. Biosimilars: expanding access to essential biologic therapies / World Health Organization. 2025. URL: <https://www.who.int/news/item/13-02-2025-biosimilars--expanding-access-to-essential-biologic-therapies> (Date of access: 02.04.2025).
16. Biosimilar medicines: Overview / European Medicines Agency (EMA). 2018 (retrieved 2020). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview> (Date of access: 02.04.2025).
17. Biosimilar medicines can be interchanged / European Medicines Agency (EMA) (Press release). 2022. URL:

<https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged>.

(Date of access: 02.04.2025).

18. Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals. European Medicines Agency and the European Commission. 2023. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilarseu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf (Date of access: 02.04.2025).
19. Bispecific antibodies in cancer therapy: Target selection and regulatory requirements / Y. Sun et al. *Acta Pharm Sin B*. 2023. Vol. 13(9). P. 3583–3597. DOI: 10.1016/j.apsb.2023.05.023
20. Bispecific antibodies and their applications / Wang Z., Hao M., Li J. *Journal of Hematology & Oncology*. 2015. Vol. 8. P. 130.
21. De S. K. Targeted therapy: monoclonal antibody. *Medicines for Cancer. Mechanism of Action and Clinical Pharmacology of Chemo, Hormonal, Targeted, and Immunotherapies*. Elsevier Inc., Elsevier, 2023. DOI: 10.1016/B978-0-443-13312-1.00005-2
22. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics / Nelson A. L., Dhimolea E., Reichert J. M. *Nature reviews drug discovery*. 2010. Vol. 9(10). P. 767-74. DOI: 10.1038/nrd3229
23. ELISA assay employing epitope-specific monoclonal antibodies to quantify circulating HER2 with potential application in monitoring cancer patients undergoing therapy with trastuzumab / V. Agnolon et al. *Scientific reports*. 2020. Vol. 10, № 1. DOI: 10.1038/s41598-020-59630-y
24. Engineering fully human monoclonal antibodies from murine variable regions / M. J. Bennett et al. *Journal of molecular biology*. 2010. Vol. 396(5). P. 1474-90. DOI: 10.1016/j.jmb.2009.12.046
25. European Medicines Agency. URL: <http://www.ema.europa.eu/ema/> (Date of access: 02.04.2024).
26. FDA (2018). Biosimilars Action Plan: Balancing Innovation and Competition; URL: www.fda.gov/media/114574/download. (Date of access: 02.04.2025).

27. Foltz I. N. Evolution and Emergence of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Circulation*. 2021. Vol. 127 (22). P. 2222-2230. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002033
28. Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies (mAbs) as similar biotherapeutic products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 1004. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/mAbs-trs-no-1004-a2>. (Date of access: 02.04.2025).
29. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – nonclinical and clinical issues / Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. 2012. URL: <https://surl.li/pdqadm> (Date of access: 02.04.2025).
30. Impacts on product quality attributes of monoclonal antibodies produced in CHO cell bioreactor cultures during intentional mycoplasma contamination events / E. J. Fratz - Berilla et al. *Biotechnology and bioengineering*. 2020. Vol. 117, № 9. P. 2802–2815. DOI: 10.1002/bit.27436
31. Kaur H. Overview of monoclonal antibodies. Monoclonal Antibodies. Physicochemical Analysis / Ed. by H. Kaur and D. Reusch. London : Elsevier Inc., 2021. P. 1–29. DOI: 10.1016/B978-0-12-822318-5.00006-5
32. LaCasce A. S., Castells M. C., Burstein H. J. Meyerhardt J. A. Infusion-Related Reactions to Therapeutic Monoclonal Antibodies Used for Cancer Therapy. URL: <https://www.uptodate.com/contents/infusion-related-reactions-to-therapeutic-monoclonal-antibodies-used-for-cancer-therapy> (Date of access: 02.04.2025).
33. Lopes G. Biosimilars in Emerging Markets: India and Russia / American Society of Clinical Oncology (ASCO) Connection. URL: <https://connection.asco.org/blogs/biosimilars-emerging-markets-india-and-russia> (Date of access: 02.04.2025).
34. Monoclonal antibodies: formulations of marketed products and recent advances in novel delivery system / Cui Y., Cui P., Chen B., Li S. *Drug Dev Ind Pharm*. 2017. Vol. 43(4). P. 519-30.

35. Monoclonal Antibodies and Antibody-drug Conjugates as Emerging Therapeutics for Breast Cancer Treatment / S. Swati et al. *Current Drug Delivery*. 2024. Vol. 21(7). P. 993-1009. DOI: 10.2174/1567201820666230731094258
36. Monoclonal Antibodies in Multiple Sclerosis: Present and Future / Natalia V. Voge and Enrique Alvarez. *Biomedicines*. 2019. Vol. 7. P. 20. DOI: 10.3390/biomedicines7010020
37. Monoclonal antibody biosimilars / Udpa N., Million R. P. *Nat Rev Drug Discov*. 2016. Vol. 15(1). P. 13–14.
38. Monoclonal antibodies in cancer therapy / Zahavi D., Weiner L. *Antibodies (Basel)*. 2020. Vol. 9(3). P. 34. DOI: 10.3390/antib9030034.
39. Ministry of food and drug safety. URL: <https://www.mfds.go.kr/eng/index.do?nMenuCode=14> (Date of access: 02.04.2025).
40. NCCN (2021). NCCN Pharmacy Directors Forum Recommendations on Operationalizing the Safe and Efficient Use of Biosimilars in the Clinical Setting. URL: www.nccn.org/docs/default-source/clinical/nccn-pharmacydirectors-forum-white-paper-operationalizing-the-safe-and-efficient-useof-biosimilars.pdf?sfvrsn=136b3110_6 (Date of access: 02.04.2025).
41. Pulix M., Lukashchuk V., Smith D. C., Dickson A. J. Molecular characterization of HEK293 cells as emerging versatile cell factories. *Curr Opin Biotechnol*. 2021. Vol. 71. P. 18-24. DOI: 10.1016/j.copbio.2021.05.001
42. Quality similarity-driven development of biosimilar monoclonal antibodies / Urbányi Z. *Drug Discovery Today: Technologies*. 2020. Vol. 38. P. 1-8. DOI: 10.1016/j.ddtec.2021.06.001
43. Questions and Answers: Similar Biotherapeutic Products / World Health Organization. 2018 (retrieved 2019). URL: <https://www.who.int/publications/m/item/who-questions-and-answers-similar-biotherapeutic-products>. (Date of access: 02.04.2025).
44. Similar biological medicinal products - Scientific guideline / European Medicines Agency. 2005. Guideline on similar biological medicinal products.

- CHMP/437/04. URL: www.ema.europa.eu/en/similar-biological-medicinal-products-scientific-guideline. (Date of access: 02.04.2025).
45. Structure and function of therapeutic antibodies approved by the US FDA in 2023 / Strohl W. R. *Antibody Therapeutics*. 2024. Vol. 7(2). P. 132-156. DOI: 10.1093/abt/tbae007
 46. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions / Swain S. M., Shastry M., Hamilton E. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2023. Vol. 22. P. 101–126.
 47. The immunogenicity of humanized and fully human antibodies: residual immunogenicity resides in the CDR regions / Harding F. A., Stickler M. M., Razo J., DuBridge R. *MAbs*. 2010. Vol. 2(3). P. 256-65. DOI: 10.4161/mabs.2.3.11641
 48. Trastuzumab in the treatment of breast cancer / Maximiano S., Magalhães P., Guerreiro M. P., Morgado. *BioDrugs*. 2016. Vol. 30. P.75-86.
 49. Understanding the effect of increased cell specific productivity on galactosylation of monoclonal antibodies produced using Chinese hamster ovary cells / S. R. Madabhushi et al. *J Biotechnol*. 2021. Vol. 329. P. 92-103. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2021.01.023
 50. US Food and Drug Administration. 2015. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product: Guidance for Industry. URL: www.fda.gov/media/82647/download. (Date of access: 02.04.2025).
 51. U.S. Food and Drug Administration. URL: <https://www.fda.gov/default.htm>. (Date of access: 02.04.2025).

ДОДАТКИ





МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГРАМОТА

за участь

отримав(ла)

Хора Олександра

у секційному засіданні студентського наукового товариства кафедри
біотехнології

XXX Міжнародна науково-практична
конференція молодих вчених та студентів
**"Актуальні питання створення нових
лікарських засобів"**

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА

17-19 квітня 2024 р.
м. Харків





Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет



СЕРТИФІКАТ

Цим засвідчується, що

Хора О. В.

Науковий керівник:
Калюжная О. С.

брав(ла) участь у роботі IV Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

10-11 грудня 2024 р.
м. Харків,
Україна

