

# Резолюція Ради експертів «Про взаємозамінність біологічних лікарських засобів на прикладі хвороби Гоше»

3 грудня 2020 р. за підтримки ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» відбулося засідання міжнародної експертної ради з орфанних метаболічних захворювань, до складу котрої увійшли провідні іноземні (США, Бразилія) й українські фахівці. Метою ради було визначити можливість взаємозамінності лікарських засобів, які належать до класу біологічних препаратів, окреслити особливості їх застосування для орфанних метаболічних захворювань. Також експерти обговорили питання біоеквівалентності біологічних лікарських засобів, які використовуються для лікування хвороби Гоше, та некоректність підходу, орієнтованого на ціну, щодо вибору біологічних лікарських засобів для лікування пацієнтів із цією хворобою. Пропонуємо ознайомитися з резолюцією, ухваленою учасниками за підсумками заходу.

## Модератори:



**Наталія Олександрівна Пічкур**, к.м.н., завідувачка Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України;



**Сергій Вікторович Клименко**, д.м.н., професор, завідувач відділу медичної генетики Інституту експериментальної радіології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»

## Учасники:



**Прамод Містрі (Pramod Mistry)**, бакалавр медицини та хірургії, доктор філософії, професор медицини (хвороби травного тракту) та педіатрії (гастроентерологія), професор клітинної та молекулярної фізіології; директор Сельського центру лізомних хвороб і Центру лікування хвороби Гоше;



**Чарльз Лоренцо (Charles Lourenco)**, д.м.н., доктор філософії, ад'юнкт-професор Університету Сан-Паулу Рібейран-Прету, лікар-

консультант клініки нейрогенетики лікарні Рібейран-Прету, Університет Сан-Паулу (Бразилія), член відділення лізомних хвороб;



**Наталія Григорівна Горovenko**, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, науковий керівник Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, завідувачка кафедри медичної та лабораторної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика;



**Гаяне Рубенівна Акоюн**, д.м.н., професор кафедри педіатрії та неонатології Львівського національного медичного університету;



**Леонід Ярославович Дубей**, професор кафедри педіатрії та неонатології Львівського національного медичного університету;



**Світлана Олексіївна Сівкович**, д.м.н., професор, завідувачка відділення інтенсивної



хіміотерапії, головний науковий співробітник Інституту гематології та трансфузіології НАМН України;



**Наталія Іванівна Сінчук**, к.м.н., доцент кафедри педіатрії Вінницького національного медичного університету;



**Наталія Вікторівна Ольхович**, д.б.н., завідувачка лабораторії медичної генетики Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України.

## Проблема застосування біологічних препаратів для лікування орфанних метаболічних захворювань

Будь-яке захворювання з поширеністю серед населення не частіше ніж 1:2000 вважається орфанним (рідкісним); більшість із них має генетичну природу, хронічно прогресує та потребує пожиттєвого лікування. Якщо лікування не проводиться вчасно, орфанні хвороби знижують якість і тривалість життя людей, які на них страждають. В Україні проблему таких захворювань визнано на державному рівні з ухваленням відповідного закону у 2014 р., що гарантує пацієнтам отримання лікування.

Хвороба Гоше (ХГ) – одне з орфанних захворювань, яке належить до лізомальних хвороб накопичення. Наразі в Україні налічується 70 пацієнтів із таким діагнозом. Прояви ХГ можуть значно відрізнятися: захворювання може маніфестувати в ранньому чи зрілому віці, супроводжуватися збільшенням селезінки та печінки або ураженням кісток, спричиняючи біль і переломи.

Патогенетичне лікування ХГ передбачає ферментозамісну (ФЗТ) або субстраторедуквальну терапію. На сьогодні в Україні зареєстровані та використовуються 3 різні молекули ФЗТ. Іміглюцераза першою отримала схвалення для лікування ХГ в Україні (2004 р.), пізніше з'явилися таліглюцераза альфа (2015 р.) і велоглюцераза альфа (2017 р.).

Вибір оптимальної терапії для орфанних пацієнтів за наявності декількох варіантів є складним завданням, яке потребує глибокого розуміння природного та клінічного перебігу рідкісних захворювань, урахування різноманітності генотипів і фенотипів серед популяції орфанних пацієнтів, а також ґрунтовних знань щодо особливостей біологічних ліків. Саме до останніх належать усі препарати ФЗТ, які використовуються для лікування ХГ.

На відміну від низькомолекулярних ліків біологічні препарати – це великі, менш стабільні, імуногенні лікарські засоби, що мають складну структуру й обмежений розподіл. Такі суттєві відмінності між двома класами ліків пояснюють необхідність установлення різних правил їх використання та призначення з метою забезпечення максимальної ефективності й безпеки для пацієнтів.

Щоби привернути увагу лікарів й органів охорони здоров'я до проблеми призначення біологічних препаратів, а також із метою обговорення особливостей їх застосування, 3 грудня 2020 р. відбулася Рада експертів, до котрої долучилися провідні фахівці в галузі лікування ХГ з усієї України та спеціалісти із США та Бразилії.

## Рада експертів дійшла згоди щодо наступного:

### 1. Біологічні лікарські засоби не є ідентичними через свою складну структуру, нелегкий процес біотехнологічного виробництва та різноманітність посттрансляційних модифікацій.

Біологічні лікарські засоби – терапевтичні продукти, що складаються чи виготовляються з використанням живих організмів. На противагу низькомолекулярним лікарським засобам біологічні лікарські засоби – це високомолекулярні продукти зі складною просторовою структурою, що визначає їхню біологічну активність, терапевтичний ефект, стабільність та імуногенність. Просторова структура біологічних лікарських засобів залежить від особливостей виробничого процесу. Навіть найменші зміни в процесі біотехнологічного виробництва, як-от використання різних клітинних ліній або інший профіль посттрансляційних модифікацій (ПТМ), можуть змінювати кінцевий продукт, який матиме іншу активність або передбачувану імуногенність. Ураховуючи складність виробничого процесу, створити точну копію біологічного лікарського засобу практично неможливо. ПТМ є однією з причин неможливості виготовлення точної копії біологічного лікарського засобу.

Три засоби ФЗТ, які використовуються для лікування осіб із ХГ в Україні (імглюцераза, велоглюцераза альфа та таліглюцераза альфа), містять однаковий білок, лікують одну й ту саму хворобу, мають схожі показники, проте відрізняються структурно. Різниця між цими трьома лікарськими засобами зумовлена клітинними лініями, з яких вони виробляються: імглюцеразу отримують за допомогою клітинної лінії СНО (клітини яєчника китайського хом'яка), таліглюцеразу альфа – із суспензійної культури клітин моркви, тоді як для виробництва велоглюцерази альфа потрібні клітини фібросарком людини. У результаті ці білки проходять різний виробничий шлях, включаючи ПТМ, зокрема глікозилювання; їхні конформаційні структури схожі, але самі білки суттєво відрізняються за профілями глікозилювання, антигенності,

а також за швидкістю сероконверсії. Безпосереднє порівняння транскриптомів із тканин, які зазнавали дії імглюцерази чи велоглюцерази, також виявило суттєві відмінності в молекулярних відповідях.

Отже, три лікарські засоби ФЗТ, які наразі доступні для лікування ХГ в Україні, є різними; причина відмінності їхніх властивостей полягає в розбіжностях між процесами їх виробництва.

### 2. Імуногенність (здатність викликати імунну відповідь на лікарський засіб) негативно впливає на безпеку, ефективність і фармакокінетику лікарських засобів, тому є вирішальним моментом у питанні біоеквівалентності та взаємозамінності.

Імуногенність – це унікальна особливість біологічних лікарських засобів, яка полягає в здатності сприяти утворенню антитіл; вона зумовлює небажані реакції, спрямовані проти терапевтичного засобу, що спричиняє зниження ефективності, а іноді й небезпечні для життя анафілактичні реакції. Загалом зміни молекулярної структури біологічних лікарських засобів, їхнього профілю глікозилювання та ПТМ можуть зумовити клінічно значимі зміни імуногенності.

Зазвичай неможливо порівняти показники імуногенності двох лікарських засобів без аналізу, що має однакову підтверджену чутливість і специфічність для виявлення імунної відповіді на обидва лікарські засоби. На сьогодні неможливо стандартизувати результати аналізу імуногенності через відсутність центральної лабораторії, що вивчала би профілі антитіл у пацієнтів із ХГ, які отримують усі види ФЗТ. Результати аналізу імуногенності лікарського засобу значно залежать від чутливості та специфічності конкретного аналізу й можуть залежати від декількох факторів, тому порівнювати частоту виникнення антитіл до одного препарату ФЗТ із частотою появи антитіл до інших препаратів ФЗТ українською. Створення центральної системи для обміну даними

про титри антитіл у плазмі крові пацієнтів із ХГ після застосування ФЗТ сприяло би заповненню прогалин у знаннях, але наразі такої можливості немає.

Імуногенність є найважливішим питанням для обговорення, коли йдеться про біологічні лікарські засоби, особливо щодо біоеквівалентності та взаємозамінності. Перехід з одного біологічного лікарського засобу на інший (особливо без медичної потреби) може зумовити збільшення титру антитіл до лікарського засобу, що, своєю чергою, може посилити негативний вплив на здоров'я пацієнтів і знизити ефективність будь-якого подальшого лікування.

Слід окремо підкреслити, що перехід від біологічного лікарського засобу до низькомолекулярного не пов'язаний із ризиками утворення антитіл. Це пов'язано безпосередньо з тим, що низькомолекулярні засоби є неімуногенними за своєю природою.

### 3. Довести біоеквівалентність двох біологічних лікарських засобів, особливо біологічних лікарських засобів, які використовуються для лікування рідкісних захворювань, майже неможливо. Без доведеної біоеквівалентності не можна бути впевненим у досягненні однакового терапевтичного ефекту, а отже, такі біологічні лікарські засоби не можна вважати взаємозамінними. Наявні біологічні лікарські засоби, що застосовуються для лікування ХГ, не є взаємозамінними.

Біоеквівалентність – це однакова ефективність, безпека та чистота, що доведені й підтверджені дослідженнями,  $\geq 2$  біологічних лікарських засобів. Два біологічні лікарські засоби з ідентичними діючими речовинами, що випускаються різними виробниками, можуть мати істотно відмінні профілі безпеки й ефективності. Для вичерпного вивчення ефективності, безпеки та чистоти лікарських засобів слід провести їх порівняльну оцінку, що потребує прямого порівняння  $\geq 2$  лікарських засобів у схожих умовах із залученням достатньо

схожих популяцій пацієнтів. Дослідження, що ґрунтуються на непрямих порівняннях, зазвичай є ненадійними через істотні методологічні обмеження.

Належна оцінка порівняльності біологічних лікарських засобів, які застосовуються в галузі лікування рідкісних захворювань, утруднена, оскільки необхідно врахувати, з одного боку, складну природу біологічних молекул з їхніми похідними (ефективність, безпека, імуногенність), а з іншого – особливості рідкісних захворювань (обмежена популяція пацієнтів, гетерогенність захворювання, неоднорідність клінічного перебігу), відповідно скореговані для обґрунтованого порівняння. Досліджувані лікарські засоби можна вважати біоеквівалентними лише тоді, коли під час порівняльних досліджень, які відповідають усім вищезазначеним критеріям, було продемонстровано еквівалентність ефективності, безпеку та чистоту.

Проте, на відміну від низькомолекулярних лікарських засобів, навіть доведена біоеквівалентність двох біологічних лікарських засобів усе ще не може гарантувати однакового терапевтичного ефекту останніх, а отже, їх взаємозамінності.

Наразі в США не існує біологічних лікарських засобів і біосимілярів, які були би визнані взаємозамінними Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів (FDA), адже це пов'язано з тим, що принципи порівняльної оцінки для цього типу лікарських засобів цілком відрізняються від принципів оцінки порівняльності низькомолекулярних засобів, особливо щодо взаємозамінності. Для низькомолекулярних лікарських засобів, отриманих шляхом хімічного синтезу, біоеквівалентність означає терапевтичну еквівалентність, а отже, можливість взаємозамінності. На протилугу цьому, враховуючи складність структури біологічних препаратів і вплив біотехнологічного процесу, їхня біоеквівалентність не корелює зі взаємозамінністю. Наявні біологічні лікарські засоби, що використовуються для лікування ХГ, не є взаємозамінними.

Взаємозамінність – стандартна можливість при застосуванні генеричних низькомолекулярних засобів, тоді як щодо біологічних лікарських засобів ідеться про перехід з одного лікарського засобу на зовсім інший – процес, який регулюється й окреслюється в різних наявних політиках у всьому світі. Це означає, що перехід (switch) між біологічними лікарськими засобами має бути обґрунтованим із медичної точки зору та здійснюватися надзвичайно обережно, тобто згідно з рішенням лікарів спеціальної підкомісії МОЗ України з питань орфанних метаболічних захворювань і під їхнім спостереженням, а також за згоди пацієнта, тоді як заміна (substitution) одних біологічних лікарських засобів на інші взагалі не може застосовуватися до цього класу лікарських засобів.

#### **4. Некоректно екстраполювати дані щодо безпеки й ефективності лікування, отримані в популяції однієї країни, через генетичну та фенотипову неоднорідність ХГ у різних популяціях.**

ХГ – надзвичайно гетерогенне захворювання (як генотипово, так і фенотипово), що слід враховувати при спробі екстраполювати закордонний досвід на Україну та визначити підходи до лікування.

Наприклад, ХГ в Ізраїлі здебільшого представлена в легкій формі, що асоціюється з мажорною мутацією N370S у гені GBA. Отже, багатьом пацієнтам в Ізраїлі діагноз встановлюється в підлітковому чи дорослому віці. Проте мажорна мутація N370S наявна лише в 1/3 українських пацієнтів. ХГ в Україні представлена переважно помірною та тяжкою формами; розвивається в ранньому віці, тому значна частка української популяції пацієнтів складається з дітей із нульовими мутаціями. Отже, дані, отримані на популяції в Ізраїлі, не можна екстраполювати на українських пацієнтів. Через відмінності між популяційні підходи до вибору терапії, що використовуються в одній країні, не можна застосовувати в іншій без належного знання та розуміння генетичних особливостей популяції.

#### **5. Перехід ХГ є різним у кожного пацієнта, а отже, й лікування для окремого пацієнта слід підбирати індивідуально.**

ХГ має різноманітні прояви. Навіть у відносно невеликій кількості пацієнтів в Україні (n=70) ми спостерігаємо значну варіабельність і різноманітність клінічних симптомів – від майже безсимптомного перебігу в пацієнтів старшого віку до немовлят, які помирають упродовж першого року життя. Особливістю ХГ є відсутність кореляції між тяжкістю ураження печінки, селезінки чи крові та ступенем ураження кісток. Навіть підтверджений певний генотип захворювання не дає 100% імовірності передбачити клінічний фенотип, зокрема розвиток органомегалії, цитопенії та тяжкості, особливо ураження кісток. З урахуванням такої клінічної варіабельності лікування кожного пацієнта біологічними лікарськими засобами слід підбирати індивідуально на основі клінічної оцінки його стану й особливостей перебігу захворювання.

#### **6. Перехід з одного лікарського засобу на інший без терапевтичних показань зумовлює негативні наслідки для здоров'я пацієнта, впливає на стосунки між лікарем і пацієнтом і на дотримання режиму лікування.**

Стосунки між пацієнтом і медичним працівником мають вирішальне значення для прийняття найкращих рішень

щодо лікування, а отже, його клінічної ефективності для окремого пацієнта. Кожен лікар повинен забезпечити належне інформування пацієнтів щодо лікування. Неможливо досягти успішної дієвої терапії без повного її розуміння пацієнтом, а також за відсутності його згоди та підтримки. За наявності моральної довіри між лікарем і пацієнтом підвищується ступінь дотримання режиму лікування, а отже, його ефективність. Перехід з однієї терапії на іншу без медичної потреби впливає на цей зв'язок.

За даними Інституту забезпечення доступу для пацієнтів (Institute for Patient Access), перехід між лікарськими засобами без медичних потреб відбувається, коли хворим, які мають стабільний перебіг захворювання при застосуванні певного лікарського засобу, замінюють його з причин, не пов'язаних зі здоров'ям пацієнта. Немедичні переходи часто зумовлені політикою надання медичних послуг і відбуваються переважно з фінансових причин.

У дослідженні, проведеному в США, 75% лікарів повідомили про те, що умови договорів страхування, котрі змушували пацієнтів зі стабільним перебігом захворювання до немедичного переходу з одного біологічного лікарського засобу на інший, шкодить стосункам між лікарем і пацієнтом. Більшість лікарів (84%) не хотіли, щоби хворі зі стабільним перебігом захворювання здійснювали немедичний перехід на біосиміляр. Окрім того, значна частка лікарів очікували негативного впливу на психічне здоров'я пацієнта (59%), ефективність лікування (57%), безпеку хворого (53%), а отже, й підвищення навантаження на лікаря (60%).

В іншому дослідженні, з точки зору хворого, з'ясувалося, що 85% пацієнтів (загальна кількість учасників – 1696) побоювалися, що біосимілярі не лікуватимуть їхнє захворювання так якісно, як початковий лікарський засіб; 85% не хотіли переходити на біосимілярі, якщо їхній поточний біологічний лікарський засіб допомагав їм справлятися із захворюванням, і 83% турбувалися, що перехід може спричинити більше небажаних явищ. Отже, пацієнти висловлювали достатньо побоювань щодо немедичного переходу з одного біологічного лікарського засобу на інший і що це може вплинути на дотримання режимів лікування, а також знизити його ефективність.

Як доказ існує інший приклад того, як перехід між лікарськими засобами без медичної потреби впливає на результати лікування. Cote та Petersen провели дослідження за участю 569 лікарів, у якому 77 і 45% респондентів повідомили, що їхні пацієнти часто відчували зниження ефективності терапії та зростання кількості небажаних явищ після немедичного переходу, а понад половина лікарів повідомили про те, що пацієнти просили їх (щонайменше іноді) прописати нові лікарські засоби проти небажаних явищ, зумовлених немедичним переходом, упродовж попередніх 9 міс. Окрім того, 44% опитаних лікарів повідомили, що мають 1 пацієнта, котрий здійснив немедичний перехід і потребував повернення до початкового лікарського засобу.

Отже, немедичний перехід негативно впливає на дотримання режиму лікування, результати терапії та стосунки між лікарем і пацієнтом.

#### **7. Медичні показання – єдине обґрунтування для переходу між біологічними лікарськими засобами.**

Вартість лікування рідкісних захворювань може бути доволі високою й чинити тиск на систему охорони здоров'я, що може спричинити ухвалення неприйнятних рішень щодо переведення всіх пацієнтів на найдешевші лікарські засоби, при цьому жертвуючи їхнім здоров'ям і добробутом. Щоби запобігти цьому, всі рішення повинні мати медичне наукове підґрунтя й надійні докази.

Отже, лише медичні показання можуть слугувати виправданим підґрунтям для переходу з одного біологічного лікарського засобу на інший:

- переходи між біологічними лікарськими засобами можуть здійснюватися лише з терапевтичних причин, як-от підтверджена та точно встановлена неефективність або непереносимість лікарського засобу.
- Крім того, для пацієнтів, які здійснюють перехід з одного лікарського засобу на інший, слід створити такі умови:
  - перехід є медично обґрунтованим і доцільним;
  - лікар і пацієнт погодилися на перехід;
  - пацієнт завжди належно проінформований щодо причин зміни лікарського засобу й інших наявних терапевтичних опцій;
  - за пацієнтом ретельно спостерігають перед переходом і після нього, включаючи належну клінічну оцінку до переходу та клінічний моніторинг і проведення відповідних аналізів після нього.

#### **8. Перехід від біологічного лікарського засобу до низькомолекулярного є можливим і регулюється відповідно до інших рекомендацій, аніж перехід з одного біологічного лікарського засобу на інший.**

Перехід від біологічного лікарського засобу до низькомолекулярного є особливо актуальним для ХГ, оскільки терапія низькомолекулярними засобами – один із можливих варіантів лікування пацієнтів із цим захворюванням у багатьох європейських країнах і США.

Істотною відмінністю між низькомолекулярним і біологічним лікарським засобом є нездатність першого зумовлювати утворення антитіл. Така особливість низькомолекулярних засобів нівелює імунологічні чинники зниження ефективності та розвитку анафілактичних реакцій.

Однак будь-яке рішення щодо переходу, призначення чи припинення застосування будь-якої терапії (як низькомолекулярними, так і біологічними лікарськими засобами) має приймати відповідна комісія лікарів.

#### **9. Пацієнт є принципово важливим партнером у процесі прийняття рішень щодо лікування рідкісних захворювань.**

Огляд літературних джерел доводить, що участь пацієнтів у прийнятті рішень щодо терапії пов'язана з покращенням результатів лікування. Хворі мають бути належно проінформованими щодо наявних варіантів лікування свого захворювання. Медичні працівники повинні забезпечувати розуміння пацієнтами переваг і ризиків кожної терапії з метою прийняття обґрунтованого рішення.

У США, якщо пацієнт не погоджується на певне лікування, його не мають права розпочинати. Лікарі можуть надавати лише рекомендації.

Пацієнтів слід розглядати як партнерів у процесі прийняття рішень і заохочувати їх брати активну участь у процесі лікування (особливо в галузі рідкісних захворювань).

#### **10. Вартість лікування не має бути вирішальним чинником або фактором прийняття рішень щодо застосування біологічних лікарських засобів.**

Щодо проблем із вартістю лікування, котрі регулярно з'являються в Україні, перехід з одного біологічного лікарського засобу на інший, особливо в разі засобів, які використовуються для лікування хронічних захворювань протягом усього життя, як-от ХГ, може вплинути на результати лікування пацієнта, режим прийому ліків і на обсяг використання медичних послуг.

Рішення щодо лікування слід приймати, по-перше, на основі клінічного судження, по-друге, на основі особливостей окремого лікарського засобу. Лікування пацієнтів із ХГ має відбуватися згідно з медичними науковими даними та персоналізуватися на основі анамнезу хворого, клінічного стану й особливостей перебігу захворювання. Надання доступу лише до одного з наявних лікарських засобів для ФЗТ ХГ нівелює роль експертів і медичної комісії щодо рідкісних захворювань і негативно впливає на стосунки між лікарем і пацієнтом.

Окрім того, загальні витрати на лікування можуть бути збільшеними в разі застосування дешевших лікарських засобів, оскільки заощадження нівелюються за рахунок появи спектра інших витрат, зокрема на додаткові госпіталізації, усунення неефективності лікування такими засобами та через збільшення кількості небажаних явищ.

Щоб уникнути необґрунтованих підходів до лікування, політики щодо використання біологічних лікарських засобів мають враховувати індивідуалізований підхід до лікування ними, а також їхні унікальні характеристики, включати наявний спектр терапевтичних варіантів і можливість вибору лікування на розсуд лікаря.

Слід уникати дискримінаційних заходів та/або заходів пріоритетного лікування (зокрема, щодо ціноутворення та відшкодування, закупівлі біологічних лікарських засобів), які можуть обмежити доступ до різних терапевтичних опцій, а також впливатимуть на рішення лікаря й вибір пацієнта.

#### **11. Слід переглянути й оновити національні протоколи лікування, включивши інформацію про неможливість переходу з одного біологічного лікарського засобу на інший без терапевтичної потреби та неважкозамінності біологічних засобів.**

Рідкісні захворювання – унікальна галузь медицини, до котрої впродовж останніх років значно зріс інтерес медичної наукової спільноти. Регулярно публікуються результати нових клінічних випробувань й актуальна інформація з наявних реєстрів, швидко розширюються дослідження в галузі ХГ.

«Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Хвороба Гоше», що наразі є чинною настановою в Україні, затверджено у 2015 р. Відтоді спостерігаються урізноманітнення терапевтичних опцій, перегляд стратегій і підходів лікування. Реєстрація різних ФЗТ надала можливість унікального досвіду лікування різними терапевтичними засобами, але одночасно порушила питання застосування біологічних лікарських засобів, а також питання медичних показань як єдиного обґрунтування для переходу між препаратами в цьому класі лікарських засобів.

Саме тому слід переглянути й оновити національні рекомендації, включивши інформацію про можливість переходу з одного біологічного лікарського засобу на інший винятково за медичними показаннями та концепцію неважкозамінності біологічних засобів.

