



**A biotechnológia fejlődése az elmúlt években a biológiai gyógyszerek robbanásszerű elterjedését hozta magával. Az első ilyen szerek szabadalmi oltalma vagy már lejárt, vagy hamarosan lejár, a követő szerek előállítására, bevezetése és alkalmazása azonban a gyógyszeripart, a hatóságokat és a kezelőorvosokat egyaránt új megoldandó problémák és kihívások elé állítja.**

**Ezekről beszélgettünk Kerpel-Fronius Sándorral, a Semmelweis Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézetének professzorával.**

## **H**asonló biológiai gyógyszerek – új kihívások a gyógyszeriparban

A biológiai gyógyszerek jellegzetessége, hogy hatóanyaguk biológiai eredetű, azaz valamilyen biológiai rendszerből származó makromolekula, többnyire fehérje. Az első biológiai gyógyszerek mintegy 100 évvel ezelőtt születtek; ilyen volt például a Behring által 1891-ben kifejlesztett, aztán a gyakorlatban széles körben alkalmazott diftéria antitoxin – magyarázza Kerpel professzor. Számos védőoltás hatóanyagát ma is állatokban termelik; egyes biológiai gyógyszereket, például a poliszacharid heparinokat jelenleg is sertésből vonják ki. A molekuláris biológia és a genetika fejlődésének eredményeként azonban a biológiai hatóanyagok döntő többsége már biotechnológiai úton készül. A szükséges molekula (pl. inzulin, eritropoetin, növekedési hormon) termelését irányító örökítőanyag-szakaszt baktérium-, élesztő- vagy emlőssejtekbe juttatják, és ezek a genetikailag módosított

sejtek termelik a kívánt hatóanyagot. Mivel ezek a technológiák ma már nagyon hatékonyan működnek, a biológiai gyógyszerek széleskörűen alkalmazhatók a gyógyászatban. (Régebben például az inzulint sertés-hasnyálmirigyből, a növekedési hormont emberi hipofízisből, az eritropoetint emberi vizeletből vonták ki – ma már mindhárom biotechnológiai úton készül.)

A biológiai gyógyszerek közül legnagyobb mennyiségben a súlyos vesebetegség esetén vértképzést serkentő eritropoetint (EPO), a cukorbetegség kezelésében gyakran nélkülözhetetlen inzulint és a kemoterápiában részesülő daganatos betegek fehérvérsejt-képzésének támogatására szolgáló granulocitakoloniasztimuláló faktort (G-CSF) használják. A géntechnológia arra is lehetőséget adott, hogy az inzulinmolekula aminosav-sorrendjének apró változtatásaival, egy-egy aminosav

cseréjével igen gyors, vagy éppen elhúzódó hatású inzulinszármazékokat állítsanak elő. Így az ingadozó vércukorszintet jobban be lehet állítani, és a beteg aktuális tevékenységéhez tudja igazítani, hogy milyen készítményt alkalmaz.

A biológiai gyógyszerek azért jelentenek újabb, jelentős kihívást, mert egymás után járnak le az eredeti szabadalmak, és más gyártók követő-készítményekkel jelennek meg, vagy szeretnének megjeleni a piacon.

Hogy ez miért rejt magában súlyos problémákat? Kerpel-Fronius professzortól megtudom: azért, mert kémiai hatóanyagok, azaz kis molekulák esetén a mai analitikai eszközökkel biztosan eldönthető az eredeti gyógyszer és a generikum hatóanyagának azonosága. A biológiai gyógyszerek előállításá során azonban a technológia legapróbb változtatása is módosíthatja a makromolekula igen bonyolult térszerkezetét, és ezt a változást semmilyen ma rendelkezésre álló módszerrel nem lehet felderíteni. A fehérjék esetében pedig (például EPO, interferon, inzulin, G-CSF) a térszerkezet minimális változása módosíthatja az immunválaszt, ami akár a hatóanyag az immunrendszer által történő semlegesítésével is járhat. Ebből az következik, hogy ha egy beteg kezelésénél már alkalmazzák egy bizonyos cég egy bizonyos termékét, semmi garancia nincs arra, hogy egy másik cég ugyanolyan hatóanyagot tartalmazó követő-terméke nem vált ki ellenanyag-termelést. Ezért az Európai Unió törzskönyvezési hatósága, a European Medicines Agency (EMA) állásfoglalása szerint a biológiai gyógyszereknél a követő-termékeket nem generikumoknak, hanem hasonló biológiai — „bio-similar” — készítményeknek javasolt hívni.

Kerpel professzor elmondja: a vérzékenységre kezelésére használt, különböző cégek által előállított VIII-as faktor készítmények alkalmazása során derült ki, hogy a biológiai gyógyszereket nem szabad olyan automatikusan cserélni, mint a kémiai szerek generikumait. A hematológusok felfigyeltek arra, hogy sokkal ritkábban következett be



ellenanyag-termelés azoknál a betegeknél, akik mindig ugyanazt a konkrét terméket kapták, mint azoknál, akiknél — mérsékeltébb ár vagy könnyebb beszerezhetőség miatt — váltogatták a készítményeket.

Ma a szakértők túlnyomó többségének és a hatóságoknak is az az elfogadott álláspontja, hogy ha egy beteg kezelését valamely cég biológiai gyógyszerével megkezdtek és az hatásosnak bizonyult, mindig ugyanazzal a szerrel kell folytatni a kezelést, függetlenül attól, hogy az egy biosimilar, vagy az eredeti innovatív gyógyszer, azaz más termékre csak akkor szabad áttérni, ha ez orvosi okokból válik szükségessé. Magyarországon is ezen elvek alapján javasolják a szakértők a kezeléseket folytatni, tehát az a cél, hogy a biológiai gyógyszerekre ne vonatkozzon az az előírás, hogy fel kell ajánlani az olcsóbb gyógyszert, ha már a kezelés korábban megkezdődött egy drágábbal. Új betegeknél viszont indokolt az olcsóbb, hasonló biológiai termékkel megkezdni a terápiát.

Kerpel-Fronius Sándor hozzát teszi azonban, hogy az originális és a biosimilar készítmények árában nincs olyan óriási különbség, mint az innovatív kémiai gyógyszerek és generikumjaik között. Ennek több oka van. Egyik, hogy mivel a biológiai gyógyszer követő-molekuláját nem lehet teljesen azonosnak tekinteni az eredetivel, a bevezetéskor klinikai vizsgálatokkal kell összehasonlítani az originális és a hozzá hasonló készítményt. Egy biosimilar humán inzulin esetében például nemcsak azt kell bizonyítani, hogy ugyan-



annyi hormon jut a keringésbe, hanem azt is, hogy ugyanakkora vércukorszint-csökkenést vált ki, mint az eredeti gyógyszer. Az összehasonlító vizsgálatokba emiatt sokkal több pácienset kell bevonni, mint a generikumok esetében, ahol elégséges azt bizonyítani, hogy hasonló hatóanyag-koncentráció érhető el a vérben. Az Európai Unió törzskönyvezési hatósága minden egyes biológiai hatóanyagcsoport esetében előírja, hogy a követő szer fejlesztése során milyen vizsgálatokat követel meg. A potenciális árkülönbséget tovább csökkenti, hogy mind az eredeti, mind a bio-

similar készítmények esetén a gyártónak követnie kell a molekulával szemben a klinikai gyakorlatban esetleg fellépő immunválaszok gyakoriságát.

Kerpel professzor hangsúlyozza, hogy az eredeti és a hasonló biológiai gyógyszerekre az Unióban ugyanazok a rendkívül szigorú minőségi szabályok vonatkoznak: ugyanazokat az ellenőrző vizsgálatokat kell rajtuk elvégezni. Mivel ez óriási terheket ró a hatóságokra, sok szakember munkáját igényli és igen drága feladat, az EU országaiban biológiai gyógyszerekre kizárólag centrálisan, azaz az EMEA-tól lehet forgalomba hozatali engedélyt kapni.

Egyebek között hamarosan lejár az originális alacsony molekulatömegű heparin-készítmények szabadalmi oltalma, és ez újabb kihívásokat jelent majd a hasonló biológiai gyógyszerek bevezetésének területén.

*Bakos Júlia*

A követő biológiai készítményekkel való helyettesítés az esetlegesen eltérő immunválaszok miatt rendkívül problematikus. A széles körben elfogadott szakmai álláspont szerint a biológiai készítmények átállítását kizárólag klinikai indokok alapján, minden esetben szoros orvosi ellenőrzés mellett szabad csak elvégezni. Franciaországban például rendeletileg tiltják a biológiai gyógyszerek patikai szinten való helyettesítését – mondja Kerpel-Fronius Sándor.

Ugyanakkor rendkívül fontos a tárolási utasítások, például a tárolási hőmérséklet pontos betartása. A professzor elmeséli, hogy néhány évvel ezelőtt Európában is forgalomba hoztak egy, az USA-ban már árusított, bőr alá fecskendezhető EPO készítményt, amelyet a betegek is beadhattak maguknak. Európában megváltoztatták a készítmény kiszerezését, és az alkalmazás során gyakori immunológiai mellékhatásokat tapasztaltak. A terméket azonnal visszavonták az európai piacról. Kétévi szisztematikus kutatómunka után derült csak ki, hogy a fecskendő dugattyújából olyan anyag oldódott a gyógyszerbe, amely kicsapta az EPO-t. Az immunreakciót alig tapasztalták Németországban, ám annál gyakoribb volt Franciaországban. Kiderült, hogy Németországban a betegek mindig a kórházban kapták meg az eritropoetint, ahol megfelelően betartották a tárolási szabályokat, Franciaországban viszont sok beteg otthon adta be magának az injekciót, és feltehetően a szállításkor vagy a tároláskor nem tartotta be az előírásokat. A magasabb hőmérséklet valószínűleg elősegítette a nemkívánatos oldódási folyamatot. Mindez arra figyelmeztet, hogy a patikusoknak is nagyon tisztában kell lenniük a szabályokkal, és ha biológiai gyógyszert adnak ki, érdemes a beteget, kórházi gyógyszertárban pedig a kórházi személyzetet nyomatékosan figyelmeztetniük a tárolási, szállítási körülmények előírás szerinti pontos betartására.