

## **A terápiás fixesítés mai hazai gyakorlata – néhány klinikai farmakológiai és jogi buktató I. rész**

Dr. Ilku Livia, Egészségügyi Minisztérium

Dr. Vizi János, Országos Pszichiátriai Központ

Dr. Kerpel-Fronius Sándor, Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

*A cikk a szerzők személyes jogi és szakmai álláspontját tartalmazza. Különösen hangsúlyozzuk, hogy bár az egyik szerző az Egészségügyi Minisztérium Jogi, Közigazgatási és Kormányzati Koordinációs Főosztályának köztisztviselője, ez nem jelenti azt, hogy az alábbiak a Minisztérium álláspontját tükröznék.*

A terápiás fixesítés széles körben alkalmazott eljárás az analóg gyógyszerek árának és támogatásának csökkentésére. Sajnos, hazánkban az eljárás rendeleti háttérét nem klinikai farmakológiai elvekre, hanem a fixesítési eljárás megkönnyítése végett, helytelenül az ATC rendszerre építették, mely rendszer erre a célra elvileg sem alkalmas. A hazai fixesítési gyakorlat elsősorban a gyógyszer-támogatások csökkentésének maximálására törekszik, ritkán alkalmaz csoportszűkítést a készítmények klinikai farmakológiai tulajdonságai alapján.

A makromolekuláris hatóanyagokat tartalmazó, eredeti biológiai gyógyszerek, a követő ún. hasonló biológiai gyógyszerek ár- és ártámogatási kérdései is számos megoldatlan problémát vetnek fel. Noha terápiás hatásosságuk alapján ezek a készítmények is helyettesíthetők volnának, azonban a fehérje hatóanyagok eltérő humán immunogenitása okán gyakori cseréjük ugyanazon betegekben nem javasolt a fokozott antitestképzés miatt. A szerzők felvetik, hogy egy jobban átgondolt terápiás fixesítési eljárás valószínűleg alkalmasabb lenne e rendkívül komplex kérdés kezelésére, mint a jelenleg alkalmazott módszerek. Azonban a kézirat leadásakor hatályos jogi környezet nem alkalmas ennek megvalósításához. A szerzők reményüket fejezik ki, hogy az általuk tárgyalt szakmai problémákat és a jogi akadályokat a jövőben orvosolni fogják.

*Fixation is a widely used procedure for reducing prices and reimbursement of analogue medicines. Unfortunately the Hungarian legal background of the procedure is not based on the principles of clinical pharmacology but improperly, for ease the procedure, on the ATC system what is not suitable for this purpose. The Hungarian practice is trying to minimize the reimbursement primarily, and it rarely composes narrower groups according to clinical pharmacological attributes.*

*The problem of the prices and the practice of reimbursement of original biological products containing macromolecular substances and of so called biosimilars raise several unsolved questions.*

*Although according to their efficacy they would be compatible, but because of the different immunogenicity*

*of protein substances, their frequent change is not recommended in the same patient as it causes increased antibody production. The authors suggest that a bit more deliberate procedure presumably would be a suitable method for dealing with this extremely complex question. However, the effective legal regulation at the time of writing the manuscript doesn't support the achievement of these objectives. The authors hope that the professional problems and legal obstacles will be rectified in the near future.*

### **AZ INDIKÁCIÓK ÉS A TERÁPIÁS FIXESÍTÉS.**

Az IME 2009. márciusi számában a szerzők már foglalkoztak a generikus gyógyszerek javallatainak különbségeivel, elsősorban az ilyen termékek „hatóanyag fixesítéséből” fakadó orvosszakmai nehézségeket feszegetve [1]. Ha az említett cikkben követett gondolatmenetet folytatva szemügyre vesszük a javallatok szerepét az analóg gyógyszerek terápiás fixesítési és finanszírozási rendszerében, szintén jelentős gyakorlati kérdőjelekkel és gondokkal találkozunk.

A törzskönyvezett gyógyszerek és a különleges táplálkozási igényt kielégítő tápszerek társadalombiztosítási támogatásba való befogadásának szempontjairól és a befogadás vagy a támogatás megváltoztatásáról szóló 32/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet (a továbbiakban: Rendelet) 9. § (1) bekezdése szerint „terápiás fix elven működő támogatás alapítható meg az egyes, meghatározott betegségek (kórképek) kezelésére egyaránt alkalmas termékek körére, ha négyesintű, ötjegyű ATC csoportban azonos terápiás célra szolgálnak és mely termékeknek van azonos indikációja.”.

A fenti szöveget elemezve feltűnik, hogy az első feltétel igen tág és szakmailag ellentétben áll a további szűkítő feltételekkel. Az első feltétel szerint csak „egyes, meghatározott betegségek (kórképek) kezelésére egyaránt alkalmas termékek” vonhatók egy adott terápiás fix csoportba. E feltételnek csak akkor lehet eleget tenni, ha a terápiás fixesítés kizárólag olyan meghatározott kórképekre leszűkítve történik, amelyek kezelésére a fixesítésbe bevont valamennyi gyógyszer alkalmas. Ha a terápiás fix csoportot olyan gyógyszerekből képzik, amelyek indikációja több kórképre is kiterjed, akkor ez elvileg nem jelent mást, mint hogy a keze-

lendő kórképekre vonatkoztatva a csoport tagjai indikációinak teljesen azonosnak kellene lennie. Miért volna szükséges a fixesítéskor, hogy teljes legyen az indikációk azonosága, miért nem elégséges, ha az indikációs kör nem azonos, csupán közös indikációk vannak? Az egyszerűség kedvéért tekintsünk át például egy kis elemszámú, a Fevarin (fluvoxamine, N06AB08) 50 és 100 mg-os filmtablettából és a Cipralext (escitalopram, N06AB10) 10 mg-os filmtablettából álló fix csoportot. A Fevarin indikációi a súlyos depressziós epizódok és az obszesszív-kompulzív zavarok (OCD). A Cipralext indikációs köre lényegesen gazdagabb – beletartozik a major depressziós epizódok kezelése, a pánikzavar (agorafóbiával vagy anélkül), a szociális szorongásos zavar (szociális fóbia), a generalizált szorongás, valamint az obszesszív-kompulzív zavar (kényszerbetegség) kezelése. A kis csoport tagjainak mindössze a súlyos depressziós epizód és az obszesszív-kompulzív zavar a közös indikációi. A terápiás fixesítés alapelve csak ezekben a javallatokban összeegyeztethető az alkalmazási előírásnak megfelelő gyógyszeralkalmazással. (Más kérdés az indikáción túl használat – azonban a finanszírozó nyilvánvalóan nem alapíthatja a fixesítési gyakorlatát az off-label gyógyszeralkalmazásokra.) Végeredményben az alkalmazási előírás szerinti két közös indikáción kívül fogalmilag kizárt, hogy ezek a termékek „egyaránt alkalmas” eszközei lennének további „meghatározott betegségek (kórképek)” kezelésének. A két közös indikáción túl a fixesítés értelmetlen, tartalmatlan, hiszen a referencia készítmény, a Fevarin jogszerűen nem is alkalmazható ezekben a további javallatokban. Mindezt tovább erősíti az „off-label” rendelés hatályos szabályozása, amelynek értelmében az orvosnak az OGYI-tól kell engedélyt kérnie, ha a közös indikációtól eltérő esetben kívánja alkalmazni a Fevarint. Továbbmenve, tekintettel arra, hogy az „off-label” alkalmazás főszabályként nem támogatott, ezekben az indikációkban a „referencia” Fevarint jogszerűen teljes áron kell(ene) alkalmazni [2]. Egy nagyobb elemszámú csoportban természetesen még bonyolultabb helyzetekkel találkozhatunk.

Klinikai farmakológiai szempontból elemezve a kérdést megállapítható, hogy esetenként az is problémát jelenthet, ha az adott fix csoportba sorolt gyógyszereknek egy „fő” indikációja van. A nemzetközi gyakorlatban még ebben a leszűkített értelemben sem alkalmazzák a terápiás fixesítést, hiszen így is farmakológiailag teljesen eltérő gyógyszerek kerülhetnek ugyanabba a fix csoportba. Gondoljunk például a hipertónia kezelésére alkalmazott, számos, eltérő hatásmechanizmusú gyógyszerre. Ezek a gyógyszerek természetesen valamennyien alkalmasak a hipertónia kezelésére, egy terápiás fix csoportba vonásuk ennek ellenére klinikai farmakológiai szempontból értelmetlen lenne, mivel összemossná a hatásmechanizmusok különbözőségéből adódó felhasználási eltéréseket, ellentétben állna többek között a modern kombinált kezelési stratégiai gondolkodásunkkal stb. Hasonló példaként felhozható a szkizofrénia kezelésére egyaránt alkalmas antipszichotikumok széles köre – tekintettel arra, hogy a közelmúltban többször is felmerült ezek „terápiás fixe-

sítése”. Ez a fixesítési elképzelés pszichofarmakológiai szempontból teljességgel alaptalan. Ennek megfelelően a Rendelet módosítása során a fent felhívott szöveg megalkotásával igyekeztek a terápiás fixesítés körébe eső gyógyszerek körét szűkíteni. Sajnos ezt a szűkítést – a terápiás fixesítés második feltételeként – az ATC rendszerre építették, amely rendeltetéséből fakadóan nem kizárólag a hatásmechanizmus szerint csoportosítja a gyógyszereket, noha az ilyen alapú csoportosítást részesíti előnyben, ha a csoportképzésre elegendő szer áll rendelkezésre. Ha az utóbbi feltétel nem adott, akkor esetenként kémiai hasonlóság alapján csoportosítják a gyógyszereket, mint például a J01MA fluoroquinolok esetében, ahol Gram-pozitív baktériumokra speciálisan ható vegyületeket sorolnak egy csoportba speciálisan Gram-negatív típusokra hatókkal [3, 4]. Ez a megközelítés tehát adminisztratív szemléletet tükröz ahelyett, hogy a terápia alapját képező klinikai farmakológiai elvekre építene.

Végezetül kérdéses, hogy a közös indikációs körben miképpen értelmezhető az, hogy a termékek „egyaránt alkalmasak” a kezelésre? Bizonyított terápiás egyenértékűséget, vagy többé-kevésbé összemérhető hatékonyságot, tolerálhatóságot és biztonságosságot? Ezen kívül számításba kell venni azt is, hogy egyes betegségek különböző súlyosságú állapotaiban gyakran eltérő hatékonyságú – esetleg eltérő hatásmechanizmusú – készítményeket szükséges alkalmazni. Azonos hatásmechanizmusú gyógyszerek kontrollált, randomizált összehasonlítására viszonylag kevés esetben kerül sor. Jóval gyakoribb eset, hogy a piaci bevezetéshez szükséges vizsgálatok placeboval, vagy néhány, a klinikai vizsgálatokban „golden standardként” használt termékkel szemben történnek. Ezért általában csupán közvetett információk állnak rendelkezésre a terápiás fixesítésbe vont gyógyszerek egymáshoz viszonyított hatékonyságáról és biztonságosságáról. A terápiás fixesítés hazai gyakorlata arra utal, hogy elsősorban az ATC rendszer alapján végzett adminisztratív eljárásról van szó. Lehetőség szerint számos gyógyszert magába foglaló, nagy csoportokat hoznak létre a megtakarítás maximálására. Csak ritkán kerül sor a csoportok szűkítésére egyes klinikai farmakológiai tulajdonságok szorosabb hasonlósága alapján [5]. Jellemző példa erre valamennyi statin analóg egy csoportba foglalása, noha a lipidcsökkentés mértéke alapján világosan elkülöníthetők gyenge, illetve nagy hatású, gyakran „szuperstatinoknak” is nevezett alcsoportok. A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján csak az utóbbi alcsoportba tartozó atorvastatin és rosuvastatin képesek nagy dózisban alkalmazva a kóros LDL szint jelentős mérséklése mellett az arterioszklerotikus lerakódások nagyságát is csökkenteni. Jelentős lipid szint emelkedés esetén a szuperstatinok alkalmazása tehát bizonyítottan terápiás előnyt biztosít a gyengébb hatású analógokkal szemben [6]. Itt jegyezzük meg, hogy a statinok példája nem igazán jó, hiszen gyakorlatilag az összes molekula patentje lejárt, a hatóanyag fix támogatás dominál.

A terápiás fixesítés – legalábbis a gyógyszerkasszán belül maradván – közgazdaságilag kétséget kizáróan eredményes eljárásnak tekinthető, mivel jelentősen csökkenti a költ-

ségmentés kiadásait. Igaz azonban, hogy a tapasztalatok szerint a gyártók, illetve forgalmazók akkor csökkentik a csoportba foglalt termékek árát jelentősen, amikor a támogatott státusz megtartása a cél. Gyakorlatilag szinte megválaszolatlan kérdés, hogy a terápiás fixesítés milyen mértékben befolyásolja a gyógyszerek hatékonyságát az érintett beteg-populációban. Ahhoz, hogy ebben a kérdésben tisztán láthassunk, szigorúan kontrollált, randomizált vizsgálatokra volna szükség, melyek során a kontroll betegcsoport farmakológiailag optimális gyógyszeres kezelést kapna, a vizsgált csoportot viszont a fixesítés során előnyben részesített készítményekkel kezelnék. Ilyen vizsgálatot feltehetően szociális-etikai okokból sehol sem terveztek. További nehézséget okozna egy ilyen vizsgálat kivitelezése során, hogy a betegek megvehetik a számukra kedvezőbb készítményt a kereskedelmi forgalomban, gyógyszereszedési fegyelmük sem ellenőrizhető kielégítő pontossággal. Ezek a megfontolások természetesen fokozottan érvényesülnek a napi gyakorlatban. További zavaró tényező egyéb betegségek párhuzamos jelenléte számos betegben, melyek módosíthatják a gyógyszerválasztást. Érthető tehát, hogy a kanadai hatóság által a kérdés tanulmányozására felkért bizottság sem tudott határozott állásfoglalást kialakítani a terápiás fixesítés egészségügyi következményeivel kapcsolatban [7]. Az elmondottakból nyilvánvaló, hogy a terápiás fixesítés megemeli a betegek költségeit, a lakosság egészségügyi állapotára kifejtett hatásai azonban nem ismertek és nem is tisztázhatók pontosan.

Összességében a terápiás fixesítés – szemben a hatóanyag fixesítéssel, – a bizonyítékon alapuló orvoslás elvei szerint tudományosan nem kellően megalapozott módszer. A terápiás fix csoportok képzési feltételeinek pontos meghatározása nehéz feladat, hiszen minden csoport egyedi sajátosságokkal bír. Gazdasági szükségessége miatt azonban társadalmilag elfogadható eljárás, melynek káros egészségügyi hatásai valószínűsíthetően nem drámaiak, ha a fixesítéskor a klinikai farmakológiai tulajdonságok hasonlósága és a gazdasági megtakarítás szempontjai kiegyensúlyozottan érvényesülnek a csoportképzés során. A nehézségek kiküszöbölése végett a jelenlegi normaszöveg tág és klinikai farmakológiai szempontból pontatlan, következőképpen sokféle értelmezési és kivitelezési lehetőséget kínál. Az OEP eddigi finanszírozási gyakorlatában tulajdonképpen önmérsékletet tanúsított, hiszen nem a leginkább megengedő értelmezés alapján képezte a fix csoportokat. Szakmailag azonban megkérdőjelezhető a terápiás fixesítés rendszerének további alkalmazása a jelenlegi meghatározás alapján. Az ATC5 szint jelentősen bekorlátozza a csoportképzési lehetőségeket. Ugyanis a csoportképzés a fentiek alapján lehet önkényes, nem megfelelően alátámasztott, a csoportok kialakítása során nem kötelező a megfelelő értékelés és szakmai alátámasztás. Előnyös volna, ha a csoportba foglalást az egészségbiztosítótól független, tudományosan felkészült, állandó szakmai grémium végezné, továbbá ha a csoportosítás tudományos és gazdasági indoklása nyilvános lenne.

## A FIXESÍTÉSI ELJÁRÁS A JOGÁSZ SZEMSZÖGÉBŐL

A Rendelet terápiás fixesítésről szóló szövegének első két ismervét a fentiekben elsősorban szakmai szempontból vizsgáltuk, a harmadik és negyedik feltételt pedig főként jogi oldalról kívánjuk értékelni.

A „fixesítés” harmadik feltételeként az azonos terápiás célt jelöli meg a normaszöveg. Ez szűken értelmezve álláspontunk szerint megegyezik az első feltétellel, azaz a javallatok azonosságával. Azonban a „terápiás cél” tágan is értelmezhetjük – cél lehet akár a „beteg gyógyulása”, vagy a „betegség megelőzése”, netán a „beteg állapotának fenntartása, helyreállítása, javítása” is. Mindez jelentheti azt is, hogy a többi kitétel teljesítése mellett a gyógyszernek – a diagnosztikumoktól eltekintve – egyszerűen gyógyszernek kell lennie (hiszen a gyógyszer fogalma a fenti célok valamelyikét, vagy mindegyikét magába foglalja) [8].

Az igazi izgalmat a negyedik feltétel jelenti számunkra – nevezetesen, hogy a terápiás fix rendszerbe vonhatóságnak az is feltétele, hogy a termékeknek legyen azonos indikációja. Ez azt jelenti, hogy elégséges a terápiás fix csoport alkotásához, ha a csoport gyógyszereinek van egyetlen egy közös, azonos javallata. Más szóval nem kell minden – vagy akár egynél több – azonos javallattal rendelkeznie a csoportban minden gyógyszernek. Ez némiképp ellentmondani látszik az első feltételnek, ami indikáció azonosságot kívánna meg. Ha viszont az Országos Egészségbiztosítási Pénztár jelenlegi gyakorlatának megfelelően az első feltételt figyelmen kívül hagyjuk, ugyanakkor a harmadik kitélet tágan értelmezzük – tehát elégséges terápiás cél például a „beteg gyógyítása” – akkor végeredményben egy adott ötjegyű ATC-csoportban minden olyan orvosságot terápiás fixbe vonhatunk, amelyeknek csupán egyetlen egy közös javallata van.

A biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászati segédeszköz ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XCVIII. törvény (a továbbiakban: Gyftv.) 23. §-ának (1) bekezdése alapján a gyógyszerek társadalombiztosítási támogatásával kapcsolatos eljárások vagy kérelemre, vagy hivatalból indulnak. Ez a megközelítés megfelel a közigazgatási hatósági eljárás és szolgáltatás általános szabályairól szóló 2004. évi CXL. törvénynek (a továbbiakban: Ket.) is, ami szintén fontos jogforrása a gyógyszerbefogadásnak, ugyanis az OEP a befogadási eljárás során a Ket. szerint jár el.

A hivatalból indított eljárásokkal a Gyftv. 23. § (6) bekezdése foglalkozik. Ennek alapján az egészségbiztosítási szerv a külön jogszabályban meghatározott szempontok szerint folyamatosan felülvizsgálja a támogatott gyógyszerek körét, és

- a felülvizsgálatot követően a befogadott gyógyszer támogatásból való kizárása,
- támogatása mértékének módosítása érdekében,
- illetve a 21. § szerinti támogatással való forgalmazásra vonatkozó kötelezettségvállalás meghosszabbítása vagy előírása céljából

hivatalból jár el. Azaz hivatalból az OEP a Gyftv. alapján csak kizárhat, mértéket módosíthat vagy kötelezettségvállalást korrigálhat, állapíthat meg.

Jelen cikkünk témájának kereteit a Gyftv. 24. § (2) bekezdése adja meg, amely alapján a fix csoportok képzése folyamatosan történik, melynek során a termelői árra irányuló ajánlatok nyilvánosak. Az ajánlattételre, a nyilvánosságra, a százalékos, illetve a fix összegű támogatás megállapítására, a csoportképzésre és befogadási eljárás rendjére vonatkozó részletes szabályokat külön jogszabály állapítja meg. A Gyftv. tehát hallgat arról, hogy a fixesítés hivatalból induló eljárás lenne; mint láthatjuk, ezt nem sorolja fel a hivatalból induló eljárások között. Ugyanakkor az eljárás oka it és menetét ismerve nyilvánvalóan nemigen lehet szó kérelemre induló eljárásról, – „harmadik típusú” eljárást pedig sem a Gyftv., sem a Ket. nem ismer.

A Rendelet 10. §-ának (1) bekezdése alapján a hatóanyag alapú és a terápiás fix csoportok képzése a Gyftv. 24. §-ának (2) bekezdésében foglaltak alapján folyamatosan történik. A Rendelet 10. § (4) bekezdése szerint a „fix csoport újraképzésének keretében az OEP minden naptári negyedév első napját megelőző második hónap 1. napján értesíti az adott fix csoportban lévő termékek forgalomba hozatali engedélyének jogosultját/forgalmazóját, hogy hivatalból eljárást indított, és felhívja az ügyfeleket, hogy amennyiben a megtett ajánlathoz képest árváltoztatással kívánnak élni, úgy azt minden naptári negyedév első napját megelőző második hónap 20. (február, május, augusztus, november) napjáig van lehetőségük írott formában megtenni”. Azaz a fixesítést végeredményben nem a Gyftv., hanem a Rendelet sorolja be a hivatalból induló eljárások körébe. Így álláspontunk szerint a Rendelet a Gyftv-n „túlterjeszkedve”, vagyis se nem jogszerűen, se nem „elegánsan” adja meg az OEP részére a folyamatos fixesítés lehetőségét.

Ha a Ket. alapján eljárásjogi szempontból vizsgáljuk a befogadási eljárásokat és azok végeredményét, megállapíthatjuk, hogy az OEP-nek egyedi eljárások során egyedi döntéseket kell hoznia, amelyekkel szemben egyedileg kell fellebbezési lehetőséget biztosítani – vagy a fellebbezés lehetőségét a Gyftv.-ben ki kellene zárni. A terápiás fixcsoportok képzése tehát enyhén szólva is ellentmondásos jogszabályi alapokon nyugszik, az OEP mégis ennek alapján hozza azokat a határozatait, amelyek végeredményben meghatározzák egy adott készítmény támogatási összegét. A jelenlegi gyakorlat során alakul a támogatás változásai-ból „vesztesen” vagy éppen „nyerteszen” kikerülő gyógyszerek csoportja. Ráadásul, ahogy erre fentebb kitértünk, a csoportképzés szabályozásának „rugalmas” értelmezése lehetőséget biztosít az önkényes csoportalakításra is. Az eljárás tehát egyfelől nem biztosít egyedi, egyenkénti elbírálást a készítményeknek, másfelől van ugyan lehetőség a fellebbezésre, de a jelenlegi gyakorlat szerint a másodfokú eljárást lefolytató Egészségbiztosítási Felügyelet (EBF) rendre vagy elutasítja a fellebbezéseket, vagy új eljárás lefolytatására utasítja az OEP-et. Azaz nem gyakorolja a

Ket.-ben számára elvileg biztosított reformatórius jogkörét – ami érthető is, hiszen az E. Alap „öre” az OEP és nem az EBF. Így a döntés végeredményben újra visszakérül az OEP-hez, azaz a döntés tartalmát, érdemét illetően kontroll nélküli folyamatról beszélhetünk. A befogadási eljárások során egyszemélyi döntés születik, de jure az OEP főigazgatója, de facto az Ártámogatási Főosztály vezetője hoz határozatot a támogatásról – a fentebb tárgyalt okokból ellentmondásos jogi háttérű közigazgatási eljárás eredményeképpen. Ez a megoldás az egyszemélyi döntések összes előnyeit, ugyanakkor hátrányait is magával hozza, melyekre nem kívánunk részleteiben kitérni. Csupán azt jegezzük meg, hogy ennek az egyszemélyes döntésnek a ténye önmagában is megkérdőjelezi a transzparencia megvalósulását. Összegezve elmondhatjuk tehát, hogy a nem pontos, ellentmondásos jogi környezet meglehetősen nagy „játéktérrel” teremt a jogalkalmazónak, annak számos buktatójával együtt.

## EREDETI ÉS KÖVETŐ BIOLÓGIAI GYÓGYSZEREK

A biológiai gyógyszerek az elmúlt években terápiás áttörést okoztak a klinikai gyakorlatban, számuk jelentősen nőni fog a következő években. Közös jellegzetességük, hogy hatóanyagaik makromolekulák, melyeket biológiai rendszerből vonnak ki, vagy biológiai rendszerekben állítanak elő. A leggyakrabban alkalmazott biológiai hatóanyagok fehérjék, melyeket nagyobb mennyiségben lehet előállítani modern biotechnológiai eljárásokkal. Szemben a kis molekulatömegű kémiai hatóanyagokkal, a fehérjék térbeli harmadlagos, negyedleges szerkezete nem határozható meg pontosan mai módszereinkkel. A térbeli szerkezet eltérései viszont jelentősen módosíthatják a molekulák biológiai tulajdonságait, többek között immunogenitáskat. A biológiai hatóanyagok jellemzésére ezért a fizikai-kémiai és a biológiai módszereket együttesen kell alkalmazni [9, 10, 11]. A fehérje hatóanyagok immunogenitása jelenti alkalmazásuk egyik kiemelkedő gondját [12, 13]. A szervezetben keletkező antitestek gyakran nem okoznak változásokat. Azonban esetenként megváltoztathatják a fehérje hatóanyag farmakokinetikai tulajdonságait, más esetekben semlegesíthetik a biológiai hatóanyag hatását. A legsúlyosabb következményekkel akkor találkozunk, ha a gyógyszerként használt hatóanyag olyan molekula, mely a szervezetben regulációs feladatot tölt be. Ilyenkor a szervezet normális működését is károsítják az antitestek. Például, ha az erythropoietinnel szemben keletkezik antitest, akkor a vörösvérsejt termelés megszűnik és a Pure Red Cell Anaemia-ként ismert kórkép jelentkezik, mely csak hosszú időn keresztül alkalmazott, gyakori transzfúziókkal kezelhető [14]. A hatóanyagfehérje mellett jelentős ellenanyag képzéshez vezethetnek a termeléshez használt biológiai rendszerből származó szennyezések is. Jelentős gond, hogy a biológiai gyógyszerkészítmények humán immunogenitáskat csak emberben lehet felmérni, a nem-klinikai vizsgálatok erre nem adnak biztos útmutatást.

A natív fehérje biológiai jellegzetességei és immunogenitása az előállítás során megváltozhatnak, ezért a gyártás minden mozzanata után a hatóanyagot fizikai-kémiai és biológiai ellenőrzésnek kell alávetni, ami természetesen rendkívül megemeli a gyártás költségeit. Mivel a gyártás körülményei titkosak, ezért a hatóanyagot meghatározó genetikai kód ismeretében sem képes két gyártó azonos hatóanyagot előállítani, továbbá mai módszereinkkel nem is lehet a különböző gyártók által készített makromolekulák azonosságát bizonyítani. A generikus gyógyszer helyettesítés alapja az eredeti és a követő gyógyszerkészítményben alkalmazott hatóanyag kémiai azonossága, mely feltétel a kis molekula-tömegű hatóanyagok esetén teljesíthető, de a követő biológiai készítményeknél erre nincs lehetőség. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) elvi állásfoglalást és módszertant dolgozott ki a követő biológiai gyógyszerek engedélyezésére [15, 16, 17, 18, 19]. Ennek lényege, hogy a követő biológiai hatóanyagokat hasonló biológiai készítményként (biosimilar) sorolják be. Az új névvel biztosítani kívánják a követő generikus és hasonló biológiai készítmények határozott elkülönítését az engedélyezés és a klinikai gyakorlat számára is. Mivel a hatóanyag azonossága nem bizonyítható, a hatóanyag azonos plazmaszintjéhez nem rendelhető azonos klinikai hatás. Ezért a kis molekulasúlyú, kémiai hatóanyagot tartalmazó generikus gyógyszerektől eltérően, a követő biológiai gyógyszereknél a biológiai hasznosíthatóság egyenlőségére alapított, rövidített engedélyezési eljárás nem alkalmazható. Ezért az új hatóanyag hatásait nem-klinikai és klinikai vizsgálatokban egyaránt az EU-ban engedélyezett eredeti hatóanyaggal összehasonlítva kell vizsgálni. A vizsgálatokat lehetőleg keresztezett elrendezésben kell végezni, azaz a vizsgálati alanyokat, egymást követően mindkét hatóanyaggal kezelik. Az antitestek esetleges keletkezését kiemelt gondossággal kell követni, az immunológiai ellenőrzést még a gyógyszer bevezetése után is folytatni kell, hogy kellő számú betegen, hosszabb kezelést követően is felmérhető legyen az antitest képződés klinikai jelentő-

sége. Végeredményben a hasonló biológiai gyógyszerek bevezetése nagyon hasonló egy új gyógyszer engedélyezéséhez, hosszú, sok betegre kiterjedő, következképpen költséges eljárás. Az EMA által kidolgozott eljárás ugyanakkor igen nagy biztonságot jelent a betegek számára. Az elvek gyakorlati alkalmazásának alaposságára kiváló példák a követő erythropoietin, illetve a granulocytá stimuláló faktor (filgrastim) engedélyezéséhez készített nyilvános dokumentációk [20, 21]. Az EU-n kívül bevezetett készítmények gyakran jelentős mennyiségű szennyező fehérjét tartalmaznak, ezért az EU tagállamokban ezeket a gyógyszereket nem is engedélyezték [22].

A klinikai gyakorlat számára kiemelt gyakorlati kérdés a hasonló hatóanyagok helyettesíthetőségének kérdése. Leszűkítve, kizárólag a terápiás hatás szempontjából vizsgálva a kérdést, a követő biológiai készítményekkel történő helyettesítés tudományosan és a gyakorlatban is ellenőrzött, megbízható lehetőség. A hatóanyag specifikus aktivitását, a kisserelt mennyiséget úgy állítják be, hogy hasonló dózissal hasonló terápiás hatást lehessen elérni. A hasonló hatóanyagok eltérő immunogenitása viszont jelentősen korlátozza a helyettesíthetőséget. A VIII-as véralvadási faktort több cég párhuzamosan állította elő, több készítmény került az évek során forgalomba. A széleskörű klinikai gyakorlat azt mutatja, hogy azokban a betegekben, akikben a készítményeket gyakran váltogatták, sokkal többször jelentek meg semlegesítő antitestek, mint azokban, akik mindig ugyanazt a készítményt kapták [23]. Ez a tapasztalat vezetett ahhoz a ma széles körben elfogadott klinikai véleményhez, hogy a biológiai készítményeket csak klinikai indok alapján, kizárólag szoros orvosi ellenőrzés mellett szabad cserélni, azaz a patikai helyettesítést kerülni kell. Ennek megfelelően több országban a gyógyszerári helyettesítést tilos [24, 25, 26, 27, 28]. Hazánkban az OGYI – szakmailag helyesen – a követő biológiai készítményeket nem sorolja be a helyettesíthető készítmények sorába, azaz a gyakorlatban kizárja a nem klinikai indokok alapján történő, nem orvos által végzett helyettesítést.

A cikk folytatását, csakúgy mint a szerzők bemutatását lapunk következő számában találják meg Tisztelt Olvasóink.

## IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Ilku L, Vizi J és Kerpel-Fronius S.: Generikus gyógyszerek eltérő javallatainak gyakorlati következményei, avagy utazás az indikációk körül, IME – Az egészségügyi vezetők szaklapja 2009; 8:5-12, 2009.
- [2] Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény 25. §, az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek rendeléséről és kiadásáról szóló 44/2004. (IV. 28.) ESzCsM rendelet 2/A. §
- [3] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. About the ATC/DDD System. <http://www.whocc.no/atcddd/>
- [4] Kerpel-Fronius S.: A gyógyszerrendelés egészségügyi-leg téves gazdasági korlátozása, Orvostovábbképző Szemle 2007; 14:15-18.
- [5] Kerpel-Fronius S.: A hazai referencia árképzés orvos szakmai problémái, Orvosi Hetilap 2004; 145: 913-918.
- [6] Kerpel-Fronius S.: Statinok biztonságos alkalmazásának klinikai farmakológiai alapjai, Lege Artis Medicinae (LAM) 2005; 67433-442.

- [7] Report of the reference drug program consultation panel to the honourable Sindi Hawkins, Minister of Health Planning British Columbia. 2002, [www.healthplanning.gov.bc.ca/cpa/publications/rdppanel.pdf](http://www.healthplanning.gov.bc.ca/cpa/publications/rdppanel.pdf)
- [8] Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény 1. § 1. pont
- [9] Eggenhofer J.: Biológiai készítmények, biohasonlóság, hasonló biológiai készítmények, Orvostovábbképző Szemle 2007; 14:12-18.
- [10] Kerpel-Fronius S.: Hasonló biológiai (biosimilar) követő gyógyszerek fejlesztésének és alkalmazásának klinikai farmakológiai elvei, Orvosi Hetilap 2007; 48:915-921
- [11] Kerpel-Fronius S.: Követő gyógyszerkészítmények helyettesítése a klinikai gyakorlatban, Háziorvos Továbbképző Szemle. 2008; 13:59-67
- [12] Covic A, Cannata-Andia J, Cancarini G et al.: Biosimilars and biopharmaceuticals: what the nephrologists need to know-a position paper by the ERA-EDTA Council Nephrol Dial Transplant, 2008; 1-7, September, doi:10.1093/ndt/gfn519
- [13] Dudzinski DM, Kesselheim AS.: Scientific and legal viability of follow-on protein drugs, New Engl J Med, 2008; 358:843-849
- [14] Bennett CH, Luminar S, Nissenson AR et al.: Pure red-cell aplasia and epoetin therapy, N Engl J Med 2004; 351:1403-1408
- [15] Questions and Answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) Use. EMEA (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pcwp/7456206en.pdf>)
- [16] Guideline on similar biological medicinal products. Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP/437/04, 2005 (<http://www.emea.eu.int>)
- [17] Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. Committee for Medicinal Products for Human Use. EMEA/CHMP/BWP/49348/2005, 2006 <http://www.emea.eu.int>
- [18] Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Committee for Medicinal Products for Human Use. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005,2006. (<http://www.emea.eu.int>)
- [19] Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. Committee for Medicinal Products for Human Use. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006
- [20] European Public Assessment Report (EPAR). Retacrit. EMEA/H/C/872 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/retacrit/retacrit.htm>
- [21] European Public Assessment Report (EPAR). Filgrastim Ratiopharm. EMEA/H/C/824 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/filgrastimratiopharm/filgrastimratiopharm.htm>
- [22] Schellekens H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? NDT Plus 2009; 2 [Suppl 1]: i27-i36
- [23] Ku A (Staff Writer). Considering all the factors. BioCentury 2007; 15:1-6
- [24] Declerck J.: Biotherapeutics in the era of biosimilars. What really matters is patient safety, Drug Safety 2007; 30:1087-1092
- [25] Schellekens H.: Follow on biologics: challenges of the next generation, Nephrol Dial Transplant 2005; 20 (Suppl 4): iv31-iv36
- [26] Johnson P.: Implications of biosimilars for the future, Am J Health-Syst Pharm 2008; 65 (Suppl 6):S16-S22
- [27] Power DA, Ford D.: Biological drugs and the coming of 'biosimilars', J Pharm Pract Res 2008; 38:137-39
- [28] Roger SD, Goldsmith D.: Biosimilars: it's not as simple as cost alone, J Clin Pharm Ther 2008; 33:459-464

## Kockázat-alapú szűrővizsgálatot

A Magyar Diabetes Társaság, a 77 Elektronika Kft. támogatásával, **az országban először, kockázat-alapú szűrővizsgálatot indított** a háziorvosi ellátásban dolgozók bevonásával. A szűréshez egy kockázatbecslő kérdőívet használtak föl, amit a cukorbetegség szempontjából fokozott kockázattal rendelkezőknél vércukorszint szűrés követett.

A cukorbetegség hazai előfordulásáról pontos adatok eddig nem álltak rendelkezésre. A Központi Statisztikai Hivatal 1983-ig évente közzétette a nyilvántartott nem kötelező bejelentésből származó adatokat, azonban azóta csak becsléseken alapuló eredmények voltak.

Éppen ezért van nagy jelentősége a kockázat-alapú szűrővizsgálatnak, hiszen a vizsgálatban közel 9000 honfitársunk vett részt, így betekintést ad a hazai kockázati állapotba is.

Sajtótájékoztatón részletesen bemutatták azt a módszert is, mellyel kérdőív segítségével eredményesen és hatékonyan szűrhető ki a cukorbetegség.