

Biológiai gyógyszerek ártámogatása klinikai farmakológiai nézőpontból

Dr. Kerpel-Fronius Sándor

Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

A biológiai gyógyszerek gyakori helyettesítése a kezelés folyamán ellenjavallt fokozott antitest képzés miatt, mely semlegesítheti a gyógyszerek hatását. A biológiai gyógyszerek költséghatékony ártámogatását célzó eljárásoknak figyelembe kell venni ezeket a klinikai farmakológiai tényeket. Lehetőséget kell biztosítani arra, hogy az elkezdett kezeléseket az eredetileg alkalmazott, drágább szerrel lehessen folytatni. A költséges és nagyon komplikált előállítás miatt „biolíciten” nyertes, egyetlen legolcsóbb gyógyszerre alapozni egy ország ellátását nem tanácsos. Számításba kell venni, hogy az eltérő egyedi kórházi gyógyszerbeszerzések, továbbá a kórházi és járóbeteg gyógyszer kasszák elkülönülése miatt az egyes kórházakból kikerülő betegek különböző gyógyszereket igényelnek a kezelés folytatására. A fenti okok miatt előnyösebb lenne a járóbeteg és kórházi biológiai gyógyszerellátást egységesen kezelni, továbbá nyílt tárgyalások alapján a legolcsóbb gyógyszert valamivel meghaladó ár-folyosót létrehozni, melybe lehetővé válna több megközelítő árú hasonló termék beszerzése, ezáltal növelve az első kezelésre választható gyógyszerek körét és a folyamatos gyógyszerellátás biztonságát. A terápiás végeredményt nem befolyásoló, de a kezeléssel kapcsolatos életminőséget javító drágább készítmények kizárása nem javasolt, elérhetőségüket kiegészítő biztosításon keresztül kellene megoldani. Végezetül más országokhoz hasonlóan a biológiai és az ún. fejlett gyógyszerek befogadásának és költséghatékony alkalmazásának elősegítésére fontos volna egy független, multidiszciplináris orvosszakmai tanácsadó bizottság létrehozása.

The methods developed to secure the cost-effective use of biological medicines have to take into consideration this clinical pharmacologic fact. The possibility should be given to continue previously started treatments with the more expensive drugs used to start the therapy. Considering the expensive and very complex production of biological drugs it is not advisable to base the drug supply of an entire country on a single drug offering the lowest price at a „biolicit”. In addition, due to the different drug procurement negotiations of the individual hospitals and to the separation of the hospital and out-patient drug budgets, the patients released from the different hospitals need different drugs for the continuation of their ambulatory treatments. Therefore it would be advantageous to deal with the hospital and out-patient drug procurements in a harmonized way. It would be also beneficial to establish a

drug price corridor for similar medicines having slightly higher prices than the cheapest drug. These recommendations would make the drug supply more secure by increasing the number of drugs which could be selected for starting treatments. Drugs which do not change the final outcome of the treatment but which improve the treatment related quality of life of the patients should not be excluded from reimbursement, they could be made available through supplementary insurance. Finally, it would be beneficial to establish, similarly to other countries, an independent multidisciplinary advisory medical committee for supporting the cost-effective use of biological and advanced therapeutic agents.

A biológiai gyógyszerek hatalmas terápiás áttörést okoztak a klinikai gyakorlatban, az előrejelzések szerint számuk gyorsan fog nőni a jövőben. További eddig ismeretlen gondokat fognak okozni az ún. fejlett terápiás készítmények mind a terápiás, mind a támogatási gyakorlatban. Az új gyógyszerek rendkívül drágák, célirányos alkalmazásuk csak a hasonlóan költséges diagnosztikus eljárások segítségével célszerű és gazdaságos. Az új típusú gyógyszerek bevezetése nagy gazdasági terhet jelent az egészségügyi ellátók részére. Számos esetben sajnos a kórházak kénytelenek az új, feltehetően eredményesen alkalmazható gyógyszeres kezeléstről anyagi okokból lemondani. Ez lemaradást okozhat a fejlettebb országokhoz viszonyítva, ezért minden tudományosan igazolt módszert alkalmazni kell a kiadások csökkentésére. Ilyen lehetőséget biztosít az olcsóbb, jó minőségű ún. hasonló biológiai gyógyszerek széleskörű alkalmazása a klinikai gyakorlatban. Már több hasonló biológiai gyógyszer (ún. biosimilár gyógyszer) kapott forgalombahozatali engedélyt az EU-ban és megjelentek a hazai piacon is jelentősen alacsonyabb árral. Ennek ellenére alig kerültek felhasználásra a klinikai gyakorlatban. Az orvosok még idegenkednek a hasonló biológiai gyógyszerektől fogalmi és gyakorlati szinten egyaránt. Nem sikerült még olyan széles körben elfogadható ártámogatási módszert kidolgozni, mely előnyben részesíti a biosimilár termékeket, és egyben biztosítja a biológiai gyógyszerek helyettesíthetőségét befolyásoló klinikai farmakológiai követelmények kielégítését is. Egy ilyen koncepció kialakítása nem lesz könnyű. Éppen ezért szükséges egy szélesebb körű tudományos vita elindítása, melynek folyamán talán sikerül a jelenlegi ártámogatási rendszer módosításával szakmailag, gazdaságilag és etikailag elfogadható eljárást kidolgozni. Jelen cikk klinikai farmakológiai szempontból

igyekszik megvilágítani a problémát és megoldási lehetőségeket ajánlani.

EREDETI ÉS HASONLÓ BIOLÓGIA KÉSZÍTMÉNYEK

Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalmabazozataláról szóló hazai rendelet 3.2.2.1. pont, b bekezdésében, az európai irányelvek alapján [1] a biológiai gyógyszereket a következőképpen határozza meg: „Biológiai gyógyszernek nevezünk minden olyan terméket, melynek hatóanyaga biológiai anyag. Biológiai anyag az az anyag, mely biológiai forrásból készült vagy abból vonták ki, és minőségének meghatározásához a fizikai-kémiai és biológiai módszerek kombinációjára van szükség csakúgy, mint a gyártásához és a gyártás ellenőrzéséhez.” [2]. Ma a leggyakrabban használt biológiai hatóanyagok biotechnológiai módszerekkel előállított fehérjék, elsősorban ezekkel a molekulákkal nyert ismeretekre vonatkoznak az alábbi fejtegetések. A követő fehérje molekulákat tartalmazó készítmények fejlesztésével és alkalmazásával kapcsolatos nehézségek azonban a poliszacharid heparin készítmények esetén is jellemzőek, azaz az ártámogatási módszerek kialakítása is hasonló nehézségeket fog okozni.

Az eredeti és követő biológiai gyógyszerek jellegzeteségeivel számos mű foglalkozik. Magyar nyelven is több összefoglaló tanulmány jelent meg e kérdéstről [2, 3, 5, 6]. Ezért a jelen cikkben csak röviden foglalom össze azokat a jellegzetességeket, melyek döntően meghatározzák a készítményekkel történő terápiás helyettesítés lehetőségeit és korlátait. Biotechnológiai úton a fehérje hatóanyagokat leggyakrabban baktérium, élesztő vagy emlős szövetenyészetekben állítják elő. Az emlős szervezetekben előforduló fehérjék aktivitása a molekulán elhelyezkedő elsősorban cukor, de egyéb más kémiai csoportoktól és elhelyezkedésüktől függ. Cukor molekulákat csak az emlős sejtek képesek felvinni a fehérjékre, ezért az alacsonyabb szintű tenyészetekben csak egyszerűbb molekulák állíthatók elő. Az aminosav szekvenciát egyöntetűen meghatározza a tenyészetbe bevitt DNS molekula szerkezete, ezt a folyamatot pontosan tudjuk követni és ellenőrizni. Ezzel szemben az ún. poszt-transzlációs változásokat tudjuk kielégítően kontrollálni, melyek során különböző molekulák épülnek a fehérje molekulára, illetve a fehérje molekulák különböző helyen szenvedhetnek proteolízist. A poszt-transzlációs változások következtében a fehérjék térbeli szerkezete megváltozik, de sajnos a szerkezeti változásokat nem tudjuk pontosan meghatározni az ismert fizikai-kémiai módszerekkel. A térbeli módosulások befolyásolják a fehérje makromolekulák biológiai tulajdonságait és immunogenitását. A biológiai változásokat aránylag pontosan tudjuk követni, azonban nem állnak rendelkezésre olyan módszerek, melyekkel az emberi immunreakció előre jelezhető lenne. A tenyészetben termelt fehérjét hosszú tisztítási folyamat útján kell elválasztani a fermentáló médiumban használt anyagoktól, a sejtek egyéb fehérjéitől. Végezetül a tisztított fehérje hatóanyagot a gyógyászati alkalmazáshoz szükséges kiserelési formában

kell stabilizálni. A gyártás minden egyes lépésénél bekövetkezhet a fehérje makromolekulák károsodása, melynek következtében megváltozhatnak a molekula fizikai-kémiai, biológiai és immunológiai tulajdonságai. Ezért a gyártás minden lépését követően a hatóanyagot kombinált fizikai-kémiai és biológiai minőség ellenőrzési vizsgálatnak kell alávetni, ami a gyártást rendkívül költségessé teszi [7, 8, 9].

A gyakorlat számára fontos kiemelni, hogy csak az azonos aminosav láncsal rendelkező molekulák sorolhatók egy csoportba alapszerkezetük azonossága alapján. Az eltérő aminosav szekvenciával rendelkező molekulákat analógokként tartjuk számon. Az analógok közé sorolják a kémiailag módosított molekulákat is, melyek a molekula tulajdonságait jelentősen befolyásolják, például a fehérjéhez kötött polietilén glikolt tartalmazó, ún. pegilált molekulákat. Ezek az analógok eltérő számot kapnak a gyógyszer csoportosításban gyakran alkalmazott ATC rendszerben is. (WHO Anatomical Therapeutic Chemical classification system) [10]. Amennyiben a makromolekulákra ráépült kémia csoportok nem változtatják meg a molekula farmakológiai tulajdonságait, a gyógyszerek az azonos aminosav lánc alapján ugyanazon ATC csoportba kerülnek. Ennek az elvnek alapján határozta meg az European Medicine Agency (EMA) a hasonló biológiai készítmény fogalmát, melynek alapja az azonos aminosav lánc. A farmakológiai hatást nem befolyásoló ráépülő molekulák szerint a molekulák ugyan kiegészítő elnevezést kapnak a WHO által vezetett nemzetközi szabad név kialakításakor [11, 12], de ennek ellenére a molekula megmarad az azonos aminosav láncot tartalmazó készítmények ATC csoportjában. A molekulák immunológiai hatásai a különböző állatfajokban és emberben azonban eltérőek lehetnek, ezek előre jelzésére azonban nem ismeretesek módszerek, csak hosszabb adagolás után mutathatók ki a szervezetben. A fentiekből következik, hogy a szabadalmi védettség és adatkizárólagosság lejártá után színre lépő utángyártó cég nem tud azonos hatóanyag makromolekulát előállítani, mivel az eredeti gyártó által alkalmazott sejtenyészet nem áll rendelkezésére, továbbá titkosak az előállítás körülményei is. Az alkalmazott termelési feltételek, valamint a tisztítási eljárások különbözni fognak, következésképpen a létrehozott termék szükségszerűen eltérő lesz az eredetitől. A kívánt farmakológiai hatásokat a biológiai mérések alapján jól be lehet állítani, azaz nagyon hasonló klinikai farmakológiai tulajdonságú molekulát lehet termelni. A gondot a molekulák eltérő immunogenitása okozza, melyet a gyártók nem tudnak kontrollálni, és mint arra utaltunk, a humán immunreakció mértéke és jelentősége csak a klinikai adagolás során tisztázható. Ezek a felismerések vezették az EMA szakértőit az ún. hasonló biológiai gyógyszer fogalmának bevezetéséhez, mellyel az azonos aminosav láncsal rendelkező és nagyon hasonló biológiai hatásokat mutató készítményeket illetik. Ma a követő gyógyszereknek, melyek az innovatív, eredeti gyógyszer kémiai vagy biológiai hatóanyagát alkalmazzák egy új gyógyszer-készítményben, két csoportját különböztetik meg. A generikus gyógyszerekben a kis molekulásúlyú kémiai hatóanyag pontosan azonosítható-

tó, a hasonló biológiai gyógyszerekben alkalmazott makromolekuláris hatóanyag pontos térbeli szerkezete ismeretlen, azaz a molekulák azonossága nem bizonyítható. A generikus gyógyszerek esetében a hatóanyag azonosság bizonyítása alapfeltétel, melyből következik a biológiai hatások azonossága. Ezzel szemben a hasonló biológiai gyógyszerek esetén csak a molekula nagyfokú hasonlósága bizonyítható, ezért a hatásosság hasonlóságát további összehasonlító biológiai vizsgálatokkal kell bizonyítani. A generikus és hasonló biológiai gyógyszerek bevezetésének feltételei ezért gyökeresen eltérőek, a hasonló biológiai gyógyszerek bevezetése jóval komplikáltabb, hosszadalmasabb és költségesebb. A hasonló biológiai gyógyszerek általános bevezetési követelményeit az EMEA pontosan meghatározta, sőt az egyes biológiai készítmény csoportokra speciális előírásokat is készítettek [13, 14, 15, 16].

Az elmondottak jól demonstrálhatók az erythropoetint tartalmazó gyógyszerek esetén.

- Az erythropoietin típusú vér faktorok nevének közös szövege: „-poetin”
 - Az azonos aminosav szekvenciájú molekulák eltérő szénhidrát mennyiségére és összetételére az alfa, béta, gamma, delta, téta, zéta stb. görög betűk utalnak
- Azokat a rekombináns készítményeket, melyeknek aminosav szekvenciái azonosak az endogén citokinével, epoetineknek nevezik
 - A görög betűk az egyes származékok esetében is az eltérő szénhidrát összetételt jelzik
- Az eltérő aminosav szekvenciákkal rendelkező rekombináns humán származékok nevét a „-poetin” szótóhoz kapcsolódó tetszőleges előragokkal képzik.

Ma a hazai piacon több készítmény érhető el. Ezek közül azonos aminosav láncot tartalmazó, önálló fejlesztésű molekulák az epoetin alfa (Eprex), az epoetin béta, (NeoRecormon) és végezetül az epoetin téta (Eporatio). Követő hasonló biológiai készítmények, melyeket epoetin alfával (Eprex) összehasonlítva fejlesztettek ki: epoetin alfa (Binokrit), epoetin zéta (Retacrit). Ezek mind azonos ATC kódot kaptak (B03XA01). Végezetül az azonos hatásmechanizmusú, de eltérő aminosavláncot tartalmazó analógok, a darbepoetin (Aranesp, B03XA02) és a politeilén glikol-epoetin béta (Mircera, B03XA03) eltérő ATC kóddal rendelkeznek.

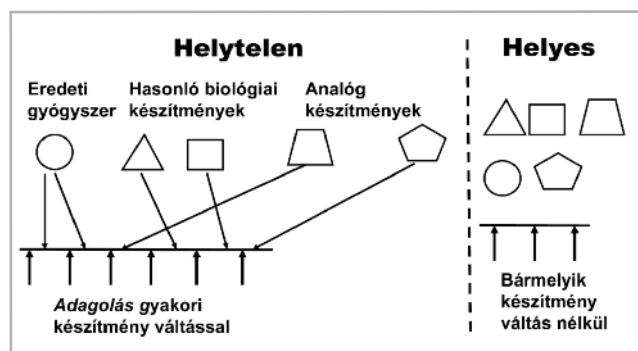
A klinikusok tehát ma számos azonos hatásmechanizmusú, hasonló hatású készítmény közül választhatnak. A hosszabb felezési idejű Aranesp [17] és Mircera [18] készítményeket ritkábban lehet adagolni hosszabb felezési idejük miatt, mint az eredeti és hasonló készítményeket. A klinikai hatás hasonló mindegyik készítménnyel, de a ritkább injekciós kezelés miatt a kezelés kellemesebb, azaz a beteg életminősége jobb a két hosszú felezésű analóggal végzett terápia mellett. A hasonló, de eltérő árú készítmények lehetőséget nyújtanak a kezelési költségek mérséklésére az olcsóbb készítmények használatával. A helyettesíthetőségnek azonban klinikai farmakológiai korlátai vannak, melye-

ket számításba kell venni a gyógyszerelés gazdaságosságának növelését célzó intézkedések kidolgozásánál.

BIOLÓGIAI GYÓGYSZEREK HELYETTESÍTHETŐSÉGE A KLINIKAI GYAKORLATBAN

A fentiekből nyilvánvaló, hogy az azonos hatásmechanizmusú biológiai készítmények egymással elméletileg helyettesíthetők, mivel tőlük gyakorlatilag megegyező terápiás hatást várhatunk hasonló dózisban alkalmazva. A helyettesítés azonban nem olyan egyszerű, mint a kis molekulású, kémiaiilag teljesen azonos hatóanyagot tartalmazó generikus készítmények esetében. Mint fentebb részleteztük, a gondot az eltérő poszt-transzlációs módosulások jelentik, melyek azonos aminosav lánc esetében is térbeli harmadlagos, illetve negyedleges szerkezeti eltérésekhez vezetnek, melyek a szervezetben biológiai és immunológiai következményekkel járhatnak [19, 20, 21, 22, 23]. A hasonló biológiai készítmények fejlesztésekor azokat a molekulákat, melyekben a poszt-transzlációs változások a gyógyszer farmakodinámiás hatásait jelentősen módosítják, elvetik. Természetesen azokat a termékeket szintén kizárják, melyek a referens gyógyszerrel összevetve jelentősen eltérő immunogén hatást mutatnak állat modellekben. A tény, hogy nem találnak immunológiai eltéréseket a nem-klinikai vizsgálatok során, egyáltalán nem zárja ki jelentős immunogénitási különbségek jelentkezését emberben, amelyek intenzitását és megjelenését sajnos nem tudjuk előre jelezni az egyedi betegekben. Ezért a hosszan tartó immunológiai megfigyelések a humán bevezetés során, illetve még a kereskedelmi forgalmazás megkezdése után is fontosak és kötelezőek az EMEA szerint [15, 16]. Az orvosi gyakorlatban alkalmazott fehérje hatóanyagok esetében emberből kivont vagy az emberi molekulához nagyon hasonló biotechnológiai termékekről van szó. Ezért az immunológiai reakciók nem a fajidegen fehérjék esetén látott hirtelen és ijesztő súlyosságú akut tünetekkel jelentkeznek. A biológiai gyógyszerek esetében az „öntolerancia” áttörése nyomán alakul ki a mellékreakció. A tünetek aránylag lassan alakulnak ki, hosszas kezelés után. A gyógyszer elhagyása után a tünetek aránylag hamar el is tűnnek [22, 23]. Gyakran az antitest kötődése semmi biológiai hatást nem okoz. Más esetekben a gyógyszer farmakokinetikai tulajdonságai változhatnak meg [24]. Jelentős terápiás gondot az ún. semlegesítő antitestek megjelenése okoz, melyek a biológiai gyógyszer hatását akadályozzák meg. A biológiai gyógyszerek alkalmazásakor tehát a gyógyszer hatásának megszűnését a betegség gyógyszer iránti érzékenysége, illetve a neutralizáló antitestek megjelenése egyaránt kiválthatják. Az utóbbi esetben azonban lehetőség van egy másik, hasonló hatású, de eltérő körülmények között termelt hatóanyag molekulát tartalmazó készítménnyel eredményesen folytatni a kezelést. Így például rheumatoid arthritisben a kezelés eredményesen folytatható humanizált antitestet tartalmazó adalimumabbal, ha a rezisztencia a kiméra infliximabbal szemben alakult ki [25, 26].

Az antitestek megjelenésével a biológiai gyógyszerek esetében mindig számolni kell. Meglepetést és jelentős terápiás újragondolást okoztak azonban különböző VIII-as faktorokkal történt kezelésekkel nyert tapasztalatok. A DNS szekvencia ismeretében több gyártó párhuzamosan kezdett antihemofilias faktort tartalmazó gyógyszert forgalmazni. A mellékhatások összegyűjtése egy nagy gyakorlati jelentőségű jelenségre hívta fel a figyelmet. Azokban a betegekben, akik kizárólag azonos készítménnyel kaptak kezelést, jóval ritkább volt a semlegesítő antitestek megjelenése, mint azokban, akik esetében a készítményeket váltogatták [27]. Ezen a megfigyelésen nyugszik a ma széles körben elfogadott álláspont, hogy a biológiai készítményeket nem tanácsos cserélni egy beteg kezelése során, azaz amennyiben orvosilag nem indokolt a csere, a kezelést ugyanazon készítménnyel kell lebonyolítani. Ez a betegek biztonságát szavatoló következtetés indokolt annak ellenére, hogy prospektív, randomizált vizsgálatokban ezt a megfigyelést nem ellenőrizték, és etikai okokból ilyen vizsgálat engedélyezése nem is képzelhető el. Ebből a mellékhatás megfigyelésből levont gyakorlati következtetés meghatározó jelentőségűvé vált a hasonló biológiai gyógyszerek helyettesíthetőségét meghatározó rendelkezésekben, melyeknek alapvető elvei a következők (1. ábra):



1. ábra

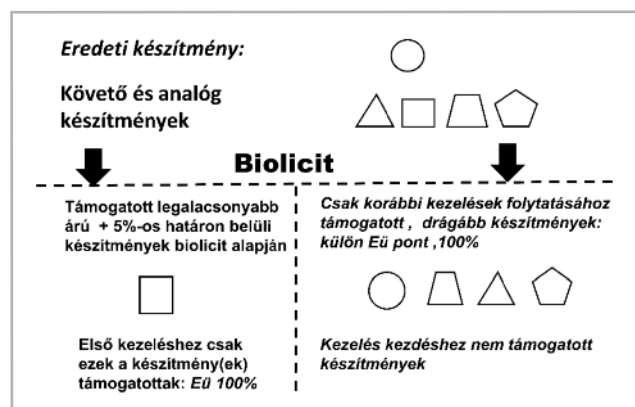
Analog és hasonló biológiai készítmények alkalmazásának helytelen és helyes klinikai gyakorlata. A megkezdett kezeléseket azonos gyógyszerrel kell folytatni, míg klinikai okokból nem szükséges a kezelést megváltoztatni.

- Jól kontrollált beteg esetében a biológiai gyógyszert nem szabad cserélni
- Helyettesítést klinikailag indokolt esetben kizárólag szoros orvosi ellenőrzés mellett szabad végezni
- Eredeti és hasonló biológiai készítmények egyaránt alkalmazhatók a kezelés indításakor.

Mindezekből következik, hogy a helyettesítés nem végezhető gyógyszerári szinten orvosi javaslat nélkül. Franciaországban a gyógyszerári helyettesítést például rendeletileg tiltják [28]. Spanyolországban a biológiai gyógyszerek a nem helyettesíthető gyógyszerek listáján szerepelnek. Magyarországon az OGYI a biológiai gyógyszereket nem helyezi a helyettesíthető gyógyszerek listájára.

A helyettesíthetőség tapasztalati korlátját számításba kell venni bármely tudományosan megalapozott, a racioná-

lis gyógyszerválasztást elősegítő ártámogatási javaslatnak, melyek közös célja az olcsóbb hasonló készítmények rendelkezésének előnybe helyezése. Egy klinikailag elfogadható elképzelésnek egyszerre kell biztosítania az olcsóbb biológiai gyógyszer(ek) elsődleges alkalmazását újonnan kezdett kezelésekre, de egyúttal lehetővé kell tennie korábban drágább gyógyszerekkel elindított kezelések folytatását. Ennek a két igénynek az összehangolása a gyakorlatban nagyon nehéz. A generikus gyógyszerek helyettesítésénél és ártámogatásánál alkalmazott egyszerű eljárások nem alkalmazhatók. Az első ártámogatási kísérletre Magyarországon 2009-ben került sor [OEP Honlap; idézve 29]. Ez a javaslat elvileg a generikus gyógyszerek esetén alkalmazott három havonkénti fixesítés elveire támaszkodva, ún. biolicit eljárást vezetett volna be. A tervezet szerint a rendelkezhető készítmények közé sorolták volna a legolcsóbb készítmény mellett azokat a termékeket is, amelyek közül a legalacsonyabb napi terápiás költségű alternatíva napi terápiás költsége (NTK) és a teljes terápiás csoportban a legalacsonyabb NTK közötti különbség nem haladja meg az 5%-ot. A többi készítmény támogatása kezelés indításához megszűnt volna. A javaslat a helyettesíthetőség klinikai farmakológiai szempontjait számításba véve, lehetővé tette volna azonban a korábban elkezdett kezelés folytatását az alkalmazott drágább biológiai készítménnyel (2. ábra).



2. ábra

Követő biológiai gyógyszerek ártámogatása a 2009-ben javasolt „biolicit” alapján. A rendszer a biolicit alapján a legolcsóbb készítményre összpontosít, mely bizonytalanná teheti a folyamatos gyógyszerellátást. További nehézségeket okoz a különböző kezelésekkel a járóbeteg ellátásba átkerülő betegek ellátásában.

A tervezet bevezetésére nem került sor. A jelentős kritika és tiltakozás felhívta a figyelmet arra, hogy a klinikai farmakológiai elvek figyelembevételével a biológiai gyógyszerek ártámogatási kezelése a hazánkban alkalmazott támogatási rendszeren belül kielégítően valószínűleg nem is oldható meg. Ezért új eljárásokat kell kidolgozni, melyek képesek lesznek az új típusú biológiai és továbbiakban a fejlett terápiás készítmények ártámogatási problémáit előrejutatóan kezelni a jövőben is. Az alábbiakban egyes szervezeti kérdésekre szeretném felhívni a figyelmet, melyek talán segítséget nyújthatnak a klinikai farmakológiai elvek érvényesítésére egy minőségileg új gyógyszeres terápia támogatási stratégiában.

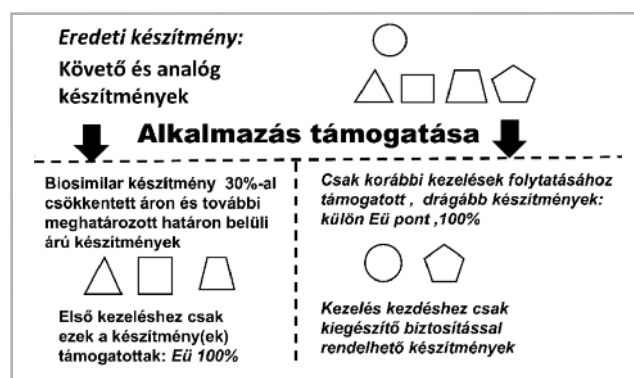
KÓRHÁZI ÉS GYÓGYSZERTÁRI GYÓGYSZER KASSZÁK EGYSÉGES KEZELÉSE

Jelenleg a gyógyszertárak és a kórházak gyógyszerellátását elkülönített kasszákból fedezik, melyek között nincs átmenet. Az egyes kórházak egyedileg állapodnak meg az általuk vásárolt gyógyszerek áráról. Ilyen módon a különböző biológiai gyógyszer-csoportokon belül a legolcsóbb készítmények eltérőek lehetnek a kórházak között, továbbá a gyógyszertári forgalomban elfogadott legalacsonyabb árral rendelkező készítménytől. Az eltérések a megisméltető fixesítések és kórházi bevásárlások miatt az idők folyamán gyakran változnak. Ilyen módon a különböző kórházakból a járóbeteg ellátásba átmenő személyek részére különböző áru készítményeket kell támogatni a gyógyszertári költségvetésből. Ez gazdaságilag és logisztikailag is szinte megoldhatatlan feladat számos hasonló biológiai készítmény jelenléte esetén az országban. A fenti probléma kiküszöbölésére a kórházi és a járóbeteg ellátás számára a biológiai gyógyszereket egységes áron, központosított beszerzéssel javasolt biztosítani a jövőben. A „silókban” elkülönített kasszák alkalmazása nem tűnik fenntarthatónak a speciális felhasználási körülményeket igénylő biológiai gyógyszerek esetén, melyek drágaságuk miatt reálisan csak 100%-os támogatással alkalmazhatók a klinikai gyakorlatban.

ALACSONY ÁRÚ BIOLÓGIAI KÉSZÍTMÉNYEK ÁR-FOLYOSÓBAN TÖRTÉNŐ CSOPORTOS TÁMOGATÁSA. KIEGÉSZÍTŐ BIZTOSÍTÁS. GYÓGYSZERALKALMAZÁSI BIZOTTSÁG

A korábban javasolt biocit rendszer a legolcsóbb gyógyszerre terhelte volna valamennyi új beteg kezelését. A biológiai készítmények gyártása nagyon költséges és komplex feladat, rendkívül szoros minőség ellenőrzést követel. Ilyen feltételek mellett a termelés gyors növelése hosszabb időt vesz igénybe, illetve a kiválasztott ellátói kötelezettség elvesztése egy újabb fixesítés során nehezen pótolható jelentős veszteséget okoz a gyártó cégnek. Számolni kell a biológiai gyógyszerek gyártása során esetleg felmerülő minőségi gondokra, melyek ellátási kiesést, az elkezdett kezelések megszakítását, vagy kényszerű gyógyszer-váltást eredményezhetnek annak minden klinikai és gazdasági következményével. Végső soron az egy gyógyszerre, egy gyártóra történő összpontosítás váratlan és nem kívánatos klinikai és gazdasági következményekhez vezethetnek. Ezért feltehetően előnyösebb volna a biocit koncepciót teljesen kihagyni az eljárásból és a kedvezményezett gyógyszerek körét az érdekelt cégekkel folytatott transzparens ártárgyalások során megállapítani. Az ártárgyalás alapja lehet a belépő hasonló biológiai készítmények rendeletileg meghatározott csökkentett ára, mely a jelenlegi elképzelések szerint 30%-kal alacsonyabb az eredeti készítmény áránál. Célszerű lenne a korábban javasolt 5% helyett valamivel magasabb felső árszintben megállapodva egy ár-folyosót képezni, melybe a cégek jelentős része be tud sorolni még a párhuzamos

gyógyszer kereskedés veszélyének mérlegelése mellett is. Az elfogadott ár-folyosó értékeit a nemzetközi ár színvonalnak és a belépő új termékeknek megfelelően időnként tárgyalásos alapon természetesen felül kellene vizsgálni. Noha több gyógyszer felvétele a kedvezményezett készítmények sorába valamivel kevesebb megtakarítással járna, jelentősen csökkentené az egyetlen gyártó kiválasztásából adódó termelés kiesési kockázatot. Továbbá jelentősen kisebbé válna azon betegek száma, akiknek nem kedvezményezett készítményt kell biztosítani a korábban megkezdett kezelése folytatására, következésképpen az ellenőrzéssel járó adminisztrációt is mérsékelni lehetne. Az orvosok és a betegek is feltehetően könnyebben fogadnának el egy nagyobb választékot biztosító rendszert (3. ábra).



3. ábra

Javaslat a követő biológiai gyógyszerek ártámogatásának kialakítására. Cél több hasonló gyógyszer bevonása egy, a legolcsóbb készítménynél valamivel drágább árfolyosó tárgyalásos kialakításával. A jobb kezeléssel kapcsolatos életminőséget nyújtó gyógyszerek támogatását javasolt kiegészítő biztosításon keresztül megoldani.

Több készítmény árát feltehetően a gyártók nem fogják leszállítani a kívánt mértékre, különösen előnyös klinikai farmakológiai tulajdonságokkal rendelkező analógok esetében. Amennyiben ezek a tulajdonságok terápiás előnyt nem jelentenek, csak a kezelés lebonyolításával kapcsolatos életminőséget javítják, akkor etikailag elfogadható az ilyen készítmények támogatása kiegészítő biztosításon keresztül. Példaképpen említhető az azonos hatásmechanizmusú gyógyszerek esetén a hosszabb felezési idő, mely az egyes gyógyszer injekciók között hosszabb kezelési szünetek beiktatását teszi lehetővé. Ilyen gyógyszerek támogatására szakmailag és etikailag is ideális lenne a kiegészítő egészségügyi biztosítás rendszerének bevezetése. A támogatott és a magasabb ár közötti különbséget a kiegészítő biztosító fizetné. A támogatás egy elkülönített rendszeren keresztül történne, mely megakadályozná a lehetőségét annak, hogy a kezelés megkezdése után a beteg a magasabb áru készítmény további támogatását kérje az alap támogatás terhére. Más szóval a kiegészítő biztosítás a kezelés végéig fedezné az árkülönbséget.

Fontos kiemelni, hogy a terápiás előnyt biztosító készítményekre a kiegészítő biztosítást etikai okokból nem szabad alkalmazni, mert ilyen módon a beteg joga a szükséges orvosi ellátáshoz sérülne. Például elengedhetetlen a drá-

gább, humanizált monoklonális antitesteket (MA_t) külön Eü szám alatt engedélyezni és korábban alkalmazott állati vagy kevert ún. kiméra antitest kezeléssel szemben rezisztenssé váló betegek számára a váltást szükség esetén humanizált antitesteket tartalmazó készítményekre biztosítani. Reumás betegeket például sikeresen kezeltek a humanizált antitesteket tartalmazó adalimumabbal vagy etanercepttel, miután a beavatkozás a jelenleg széles körben alkalmazott, jó terápiás hatású, olcsóbb kiméra infliximabbal eredménytelenné vált semlegesítő antitestek megjelenése miatt [25, 26].

A biológiai készítmények, illetve az ún. fejlett terápiás készítmények, melyekhez a sejteket, nukleinsavakat tartalmazó készítmények mellett a gén terápiát is sorolják, új, eddig ismeretlen problémákat vetnek fel a forgalombahozatali engedélyezés és az ártámogatás terén egyaránt. Fontos, hogy a költséghatékony ártámogatási rendszer tükrözze az új típusú gyógyszerek eltérő klinikai farmakológiai jellegzetességeit. Ezekre, az ország klinikai és gazdasági adottságainak megfelelő választ kell adni új módszerek kidolgozásával, vagy más körülmények figyelembevételével kialakított nemzetközi eljárások adaptálásával. Erre csak komoly tudományos felkészültséggel rendelkező, független, multi-

diszciplináris szakmai gyógyszer bizottságok alkalmasak, melyek a klinikai és tudományos problémák mellett az etikai és szociológiai kérdések megítélésére is vállalkozni tudnak. Ilyenek gyakorlatilag minden fejlett országban működnek. Hazánkban 2001-ben az ETT keretében jött létre a Gyógyszeralkalmazási Bizottság, melyet a 2002-ben belépett új kormány azonnal feloszlattott, ezáltal egy jelentős szakmai úrt teremtve [30]. Az új kihívások megoldására szükség volna hazánkban újfent egy független, multidiszciplináris orvos szakmai tanácsadó testület létrehozni, mely a klinikai, tudományos, farmakoökonómiai és etikai kérdésekben támogatná a gyógyszeralkalmazással kapcsolatos politikai, gazdasági és adminisztratív intézkedések kidolgozását.

A fenti gondolatsorban az új gyógyszerek megjelenésével és költséghatékony alkalmazásával kapcsolatos nehézségek megoldásának klinikai farmakológiai szempontjaira igyekeztem választ keresni. A szerző tudatában van annak, hogy a klinikai farmakológiai ihletésű javaslatokat csak gazdasági és államigazgatási szempontokkal kiegészítve, illetve azok alapján átdolgozva lehet majd alkalmazni. Ennek tudatában is bízik abban, hogy a leírt elképzelések egy hasznos, jövőt formáló szakmai vita alapját képezhetik.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] EMEA. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, 2001 (<http://www.emea.eu.int>)
- [2] 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról, 2005
- [3] Kerpel-Fronius S.: Hasonló biológiai (biosimilar) követő gyógyszerek fejlesztésének és alkalmazásának klinikai farmakológiai elvei, *Orvosi Hetilap* 2007; 48:915-921.
- [4] Eggenhofer J.: Biológiai készítmények, biohasonlóság, hasonló biológiai készítmények, *Orvostovábbképző Szemle*, 2007; 14:12-18
- [5] Buzás Z.: Biohasonlóság és bioekvivalencia, *Magyar Orvos*. 2010; 1-2:37-40.
- [6] Kerpel-Fronius S.: Eredeti és hasonló biológiai gyógyszerek alkalmazásának klinikai farmakológiai elvei és nehézségei, *Lege Artis Medicinæ (LAM)* 2010; 20:485-491.
- [7] Mellstedt H, Niederwieser D and Ludwig H.: The challenge of biosimilars, *Annals of Oncology*, 2008; 19: 411-419, 2008, doi:10.1093/annonc/mdm345
- [8] Deechongkit S, Aoki KH, Park SS. et al.: Biophysical comparability of the same protein from different manufacturers: case study using epoetin alfa from epogen and eprex, 2006; *J Pharm Sci*, 95: 1931-1943.
- [9] Schellekens H.: The First Biosimilar Epoetin: But How Similar Is It? 2009; *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 174-178; 2008; doi: 10.2215/CJN.04251007
- [10] Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. <http://www.whocc.no/>
- [11] WHO Informal Consultation on International Nonproprietary Names (INN) Policy for Biosimilar Products. Geneva, 4-5 September 2006. INN Working Document 07.211
- [12] U.S. FDA Considerations: Discussion by National Regulatory Authorities with World Health Organization (WHO) On Possible International Non-proprietary Name (INN) Policies for Biosimilars. September 1, 2006. <http://www.fda.gov/cder/news/biosimilars.htm>
- [13] Guideline on similar biological medicinal products. Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP/437/04, 2005 (<http://www.emea.eu.int>)
- [14] 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>
- [15] 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>)

- [16] Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins, Committee for Medicinal Products for Human Use. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006
- [17] Egrie JC. and Browne JK.: Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16 (suppl 3): 3-13. doi: 10.1093/ndt/16.suppl_3.3
- [18] Sulowicz W, Locatelli F, Ryckelynck J-P, Balla J, Csiky B, Harris K, Ehrhard P, Beyer U; on behalf of the PRO-TOS. Study Investigators. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis converted directly from epoetin one to three times weekly, *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:637-646.
- [19] Koren E, Smith HW, Shores E et al.: Recommendations on risk-based strategies for detection and characterization of antibodies against biotechnology products, *J Immunol Methods.* 2008; 333:1-9.
- [20] Wadhwa M and Thorpe R: Unwanted immunogenicity: Implications for follow-on biologicals, *Drug Inform J,* 2007; 41:1-10.
- [21] Chamberlain P és Mire-Sluis AR.: An overview of scientific and regulatory issues for the immunogenicity of biological products. 2003; in Brown F, Mire-Sluis AR (eds): *Immunogenicity of Therapeutic Biological Products*, Dev Biol. Basel, Karger, 2003, vol 112, pp 3-11.
- [22] Schellekens H.: Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects, *Clin Ther,* 2002, 24:1720-1740
- [23] Schellekens H.: Biosimilar therapeutics – what do we need to consider? *NDT Plus* (2009) 2 [Suppl 1]: i27-i36, doi: 10.1093/ndtplus/sfn17
- [24] Mahmood, I., Green, M.D.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in the development of therapeutic proteins, *Clin. Pharmacokinet.*, 2005; 44:331-347.
- [25] Svenson M, Geborek P, Saxne T, et al.: Monitoring patients treated with anti-TNF-alpha biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies, *Rheumatology.* 2007;46:1828-1834.
- [26] Wolbink GJ, Aarden LA és Dijkmans BAC. Dealing with Immunogenicity of Biologicals: Assessment and Clinical Relevance, *Current Opinion in Rheumatology.* 2009; 21:211-215.
- [27] Ku A (Staff Writer) Considering all the Factors *BioCentury.* 2007;15:1-6.
- [28] LOI no 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament (1) http://www.legifrance.gouv.fr/html/actualite/actualite_legislative/exp_ddac_medicament.htm
- [29] Ilku L, Vizi J és Kerpel-Fronius S.: A terápiás fixesítés mai hazai gyakorlata néhány klinikai farmakológiai és jogi buktatói II. rész, *IME* 2010; 9:21-28
- [30] Kerpel-Fronius, S.: Az ETT-GYAB szerepe a gyógyszerár támogatás szakmai véleményezésében, *Orvostovábbképző Szemle.* 9:12-19, 2002.

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Dr. Kerpel-Fronius Sándor 1964-ben szerzett orvosi diplomát summa cum laude minősítéssel a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. Az egyetem elvégzése után, 1964-től 1975-ig gyakornok, tanársegéd és adjunktusi beosztásokban a Semmelweis Egyetem Anatómiai Intézetében dolgozott, ahol neurokemiával foglalkozott. 1975-től 1992-ig tudományos főmunkatárs majd osztályvezető az Országos Onkológiai Intézetben. Szakvizsgát orvosi laboratóriumi vizsgálatokból és klinikai farmakológiából tett. A kandidátusi fokozatot 1972-ben, az orvostudományok doktora (MTA doktora) fokozatot 1988-ban szerezte meg. 1967-68 között ösztöndíjasként a Karolinska Institute Farmakológiai Intézetében, majd 1972-74-ben az A.P. Sloan neurobiológiai ösztöndíjasaként a Ma-

ryland University, Orvosi Kémiai Intézetében dolgozott Baltimore-ban. 1987-től egy évig visiting professzor volt Detroitban, a Wayne State University Hematológiai és Onkológiai Intézetében. 1989-2001 között a nemzetközi gyógyszeriparban tevékenykedett, elsősorban daganatokra és a központi idegrendszerre ható gyógyszerek klinikai fejlesztésével foglalkozott (Sterling Drug Inc, Farmitalia Carlo Erba, Pharmacia). 1999-től a Semmelweis Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézetének egyetemi tanára. 2002-ben 6 hónapig az Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatója, megalapította és vezette az Egészségügyi Tudományos Tanács Gyógyszeralkalmazási Bizottságát. 2004-től a Semmelweis Egyetem Gyógyszerterápiás Bizottságának elnöke. Tagja a Szent István Tudományos Akadémiának, tiszteletbeli tagja a Lengyel Klinikai Onkológiai Társaságnak, 2004-től az MTA Közgyűlésének.