

## ***Biológiai gyógyszerek – az eljárás maga a termék***

*A generikus és a biohasznó gyógyszerek különböző „profilja”*

Napjaink modern orvosi készítményeiről, a manapság alkalmazott árképzés módszeréről (fixesítés), a gyógyszerfelírást befolyásoló új szabályokról (kvóta, százalék-arányok), az immunogenitásra vonatkozó tapasztalatokról, s ezzel kapcsolatban a váratlan gyógyszer-mellékhatások jelentési kötelezettségéről, a pontosan (olykor hiányosan) vezetett listákról tartott – többek között – előadást nemrégiben a MÚOSZ székházában Dr. Dank Magdolna (Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika, Onkológia). A professzor asszony kiemelten foglalkozott mind a készítményváltásra vonatkozó fontos orvos-szakmai, mind a helyettesíthetőségre vonatkozó jogi felelősség kérdésével is. Végül leszögezte, úgy véli, a személyre szabott orvoslás lehetővé teszi a jövőt.

A gyógyszereket felhasználó betegek és a potenciális (esetleges, majdani) fogyasztók számára nem lehet elég-szer megvilágítani azt, hogy a gyógyszerek – típusuk, eredetük – alapján két nagy csoportba sorolhatóak. A népszerűbb, a legtöbb gyógyszert magába foglaló osztály a „hagyományosnak” mondott, a kémiai úton előállított, szintetikus gyógyszereké. Korszerűek, modernekek, innovatívok a másik csoport tagjai: a biotechnológiai eljárással előállított, úgynevezett biológiai gyógyszerek.

A szintetikus eredetű gyógyszerek kis molekulatömegűek, pontosan definiálható kémiai képlettel rendelkeznek, stabilak, ezeket viszonylag egyszerű gyártási folyamattal állítják elő.

A biotechnológiai módszerekkel készült gyógyszer jóval bonyolultabb, és a különféle betegségek terápiájában többnyire olyan eredményeket hoz, mint amilyeneket korábban, a hagyományos kezelésekkel nem lehetett elérni a gyógyításban. Napjainkra már több mint 325 millió betegen segítettek a biotechnológiával készült különféle gyógyszerek a világ különböző országaiban – magyarázta Dr. Dank, s hozzátette, napjainkban a gyógyszerfejlesztések többsége (50% feletti része) biotechnológiával készült gyógyszerre irányul.

### **TÖBB ÉS MÁS, MINT A BENNE LÉVŐ HATÓANYAG**

A biotechnológiai úton előállított gyógyszerek az emberi testben termelődő fehérjék, enzimek, hormonok, ellenanyagok és egyéb természetes anyagok, melyeket a betegségek leküzdésére használunk vakcina, inzulin, növekedési hormon, interferon, vörsvértest képzést serkentő hormon (eritropoetin), monoklonális ellenanyagok, fehérvérsejt képzést serkentő növekedési faktor (G-CSF) „formájában”.

A biológiai gyógyszer többet és más minőséget jelent, mint önmagában egy hatóanyag – ilyen esetben ugyanis a

végtermék nem írható le egyszerűen egy kémiai képlettel. Ekkor egy utánozhatatlan fehérje elegyről beszélünk. A biotechnológiai úton előállított (más néven biológiai) gyógyszereket – egy másik szempont szerint – további csoportokra lehet osztani. Egyesek rövidtávon adott (kezelést támogató) gyógyszerek – ilyen például a vörsvértest képzést serkentő hormon (eritropoetin), vagy a fehérvérsejt képzést fokozó növekedési faktor. Mások pedig hosszú távon adott, több éves (gyógyító) terápia során alkalmazott szerek, mint a daganatellenes, az autoimmun betegségek kezelésében szereplők, vagy például a törpenövésben alkalmazott növekedési hormon.

A biológiai gyógyszerek egyik fő jellemzője, hogy esetükben lehetetlen pontos másolatot készíteni, mert az előállítás során bekövetkező kisebb módosulások is nagymértékben megváltoztathatják a szer biológiai hatását. Erre vonatkozik a címben is szereplő megállapítás, hogy „az eljárás maga a termék”.

### **KÖVETŐ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK**

Amikor egy gyógyszergyár új hatóanyagot fejleszt ki, szabadalmi védeltséget kér rá, és ezáltal biztosítja azt, hogy ezt az új hatóanyagot, az ebből készült terméket – a szabadalmi idő lejártáig – csak ő (mint „innovátor”, fejlesztő, gyártó, előállító) forgalmazhassa. Az ilyen készítményt a laikus köznyelv is originális vagy eredeti gyógyszer elnevezéssel illeti.

A szabadalmi idő lejártá után az adott hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítményeket azonban már más gyártó is előállíthatja („másolhatja”), forgalmazhatja.

Az új szereplő által gyártott termék pedig ugyancsak kétféle lehet: az egyik fajta a szintetikus úton létrehozott ún. generikus gyógyszer, a másik fajta a biotechnológiai úton előállított 'biohasznó' gyógyszer, mondja Dank professzor, és ez a mondata egyben annak magyarázatát is megadja, hogy mi a fő különbség a két csoport tagjai között. A laikus számára azonban további fontos magyarázat következik az alábbiakban.

A hatóanyag szabadalmának lejártá után a szintetikus előállított gyógyszerek másolati termékek, melyek törzskönyvezéséhez persze szintén részletes gyógyszerészeti dokumentáció és úgynevezett bioekvivalencia (egyenértékűségi) vizsgálat szükséges. A doktornő arra helyezi a hangsúlyt, hogy a biohasznó gyógyszerek nem biogenerikusok, mivel az eredeti gyógyszerrel összehasonlítva csak hasonló, de nem azonos terápiás hatásosságot mutatnak. Csak hasonló, de nem azonos gyógyszer-biztonságosságot jelentenek. Minőségük is csak hasonló, de nem azonos.

A bio-hasznó más néven bio-követő más, mint a generikus gyógyszer.

## AZ ELJÁRÁS MAGA A TERMÉK

A biológiai és a biohasonló gyógyszerek hat fő szakaszra bonthatóan zajló gyártásáról beszélhetünk, hogy valószínűleg azonos génszakasz, valószínűleg azonos DNS vektor található bennük, de eltérő az expressziós modell, eltérő a fermentáció, a tisztítás. Ugyanakkor valószínűleg azonos a formulázás. Egyszóval, a biohasonló hasonló, de nem azonos az eredeti biológiai termékkel...

A gyártási folyamatban mutatkozó legkisebb eltérés viszont a beteg számára jelentősen megváltoztathatja a készítménynek mind a hatásosságát, mind a biztonságosságát. A gondolatmenetnek ezen a részén tartotta fontosnak az előadó bevezetni az immunogenitás fogalmát, majd részletezte annak következményeit.

## A BIOHASONLÓ GYÓGYSZEREK IMMUNOGENITÁSA

Amikor beviszünk valamit a szervezetbe, mindig számítani kell arra is, hogy a bejutott anyaggal szemben kóros reakció jön létre. Ennek bekövetkeztét, a tünetek felléptét a klinikai vizsgálatok során nem lehet tervezni. Erre való tekintettel is, a szakembereknek tisztában kell lenniük az immunogenitás létezésével, nagy figyelmet kell fordítani az elméleti lehetőségekre, ugyanis a (nem várt) mellékhatások fellépte miatt akár életveszélybe kerülhetnek egyes érzékeny egyének, másfelől pedig egy-egy – különben fontos és a nagy többségnél hatékonyan szereplő – készítmény meg is bukhat.

Az immunogenitás következménye lehet a megváltozott (például csökkent) hatásosság, amikor a kezelt személyben a fehérjék ellen neutralizáló antitest kezd termelődni (gondoljunk bele, mekkora gondot jelent, ha például egy cukorbetegben az inzulin ellenében termelődik antitest). Mindemellett egyéb („allergiás”) immunreakciókkal is számolhatunk, amelyek veszélyeztetik a beteg biztonságát. Mindezek folytán a biohasonló gyógyszerek és az eredeti készítmények indokolatlan cseréltetése mellőzendő egyazon betegnél, vagyis a terápiát lehetőleg ugyanazon készítménnyel javasolt lefolytatni, ha nincs klinikai szükség a váltásra. A gyógyszerelváltás tehát orvos-szakmai döntés kérdése, miközben a – gyógyszerész által kezdeményezett – helyettesíthetőség jogi szabályozás alatt áll. Utóbbi Magyarországon a generikus gyógyszerek (másolt szintetikus szerek) esetén megengedett, míg biológiai gyógyszerek és biohasonló készítményeik tekintetében erre nincs lehetőség.

A spontán mellékhatások elemzésére az orvosnak általában nincs ideje, véli a professzor. Az 1 millió lakosra jutó mellékhatás-jelentésekben az EU-ban elől állnak a skandináv államok, hazánk sereghajtó. A spanyol, német „riportok” száma is 2-3-szor nagyobb, mint a magyar adatok száma. Még a gyerekekre vonatkozó jelentések is nagyon alacsonyak, kivéve azokat, amelyek a védőoltásokat érintik. Gyerekeknél különösen nagy súllyal esik latba, hogy megjelenik-e az immunogenitás. Az előbbiekre tekintettel igen óvatosan rendelik ezen szereket, többnyire csak néhány ciklus erejéig adják.

Az engedélyezés előtt, sőt utána is „gyámság” alatt kell tartani a biohasonló gyógyszereket. Alkalmazásuk szigorú, kellően nagy betegszámon végrehajtott vizsgálat végzéséhez kötött. A törzskönyvező hatóságok engedélyezésük feltételéül szabták gyógyszerbiztonsági és kockázatkezelési terv benyújtását. A forgalomba kerülést követően is igen fontos a mellékhatás profil folyamatos nyomon követése, regisztrálása, és a gyógyszer-ellenőrzési hatóság értesítése. Tőlük elvárható, hogy szankcionálják a mellékhatás jelentés elmulasztását. A jövőben várhatóan szigorúbban végzik majd az ellenőrzést.

A gyógyszer „sorsa” megpecsételődik a szervezetben. A szervezetbe jutás után megváltozhat a kiválasztás, változhat a gyógyszer hatóideje is. Akár fulladós reakció következhet be, felborulhat a sóháztartás. Hogy az említett váratlan reakciók (mellékhatások) miként következnek be, a fehérjemolekula jellegétől függ. Mindemellett ha magasabb dózisban és/vagy hosszabb ideig kap egy gyógyszert az egyén, könnyebben előfordulhat negatív jelenség. Mindez attól is függ, hogy a beteg korábban részesült-e már ebben a terápiában, avagy immunszuprimált-e. Sokféle befolyásoló tényező ismert, ezért is fontos kérdés, hogy vajon miként lehetne azonos „előéletű” betegeket találni, akik a klinikai vizsgálatokba bevonhatóak volnának. Ugyanis hagyományos összehasonlításra van szükség a különféle biohasonló szerekkel kezelt betegek vizsgálatában, hangsúlyozta az onkológus professzor.

## BIOLOGIAI ÉS BIOHASONLÓ GYÓGYSZEREK FIXESÍTÉSE – VAKLICIT

A biológiai gyógyszerek és biohasonló követőik finanszírozását tekintve napjaink gondja – 2012 július 1. óta – a fixesítés. Sokan vitatják az eljárást, melyet nem a gyógyszer hatóanyaga alapján, hanem a „doboz” alapján írták ki, azaz sok esetben nem jártak annak utána, hogy a hatóanyag csoporton belül minden innovatívnak megvan-e a biohasonlója. Olykor arra sem voltak tekintettel, hogy az egyes gyógyszereknek milyen a piaci forgalma. Mindennek negatív hatásként előfordult, hogy elvesztettünk egy-egy fontos szert a palettáról. A szabályok, kvóták, (ár)-sáv megállapítások ismertetése kapcsán Dr. Dank megjegyzi, hogy egyes orvosok valószínűleg nem pontosan az elvártaknak megfelelően járnak el. Ha megjelenik egy új biohasonló, kötelező a felírások 10%-ában ezt alkalmazni. A preferált szerek esetén az arány már 40%, ilyenkor jobban kiderülhet az immunogenitás kérdése. A második évtől kezdve legalább 70%-ban biohasonlót kell felírnia az orvosnak. Az más kérdés, mindez hogyan követi nyomon maga az orvos, van-e erre aszisztenciája, vagy legalább számítógépes programja. Nos, mint a tájékoztató résztvevői megtudhatták, sajnos, egyik sem áll az orvos rendelkezésére, ezért aztán bizony nehéz megfelelni ennek a szabályozásnak (is).

A vaklicit amúgy nem minden esetben érte el kasszaszökkentő hatását, több termék esetén kifejezetten nőtt az OEP kiadása, nőtt a biohasonlók forgalma, vagy a rájuk fordított társadalombiztosítási támogatás. A professzor asszony szól az időablak fontosságáról is – az első biohasonlók meg-

jelenése után a vakcicitig 4-5 év is eltelt. Ma is vannak olyan biológiai gyógyszerek, melyek patentje hamarosan lejár, jó volna, ha az újabb licit eljárások előtt is lenne hosszabb időablak. Az eredeti biológiai szer esetén lépésről lépésre, indikációtól indikációra történik a gyógyszer törzskönyvezése, gyakran 6 ezer beteg vizsgálata megtörténik, mire a törzskönyvezési vizsgálat végetér. A biohasonlónál nem lehet ennyit várni (800 beteg teljes körű vizsgálata után törzskönyvezik). Az immunogenitás szempontjából fontos a feltárás,

milyen hatással lesz a kórházi biológiai szerekre az új biohasonló szerek piacra lépése. Mondhatni „érdekes” helyzetet eredményez, ha a krónikus gondozásból eltűnik egy szer és csak a biohasonló marad meg. Jó volna tudni, mivel jár mindez. Meg kell találni az egyensúlyt, legyen evidencia, miközben spórolunk. Társadalmi felelősség a spórolás, a kassza védelme, de az orvosok elsősorban az ellátottakért felelősek – így összegezte üzenetét Dr. Dank Magdolna.

*Fazekas Erzsébet*

## **Stratégiai megállapodást kötött a kormány a Sanofi gyógyszervállalattal 2013. május 21-én**

**Stratégiai partnerségi megállapodást kötött a kormány a Sanofi gyógyszeripari vállalattal kedden Budapesten.**

**Christophe Gourlet**, a Sanofi vezérigazgatója az aláírás előtt mondott beszédében kiemelte: a Sanofi számára azért fontos ez a megállapodás, mert a vállalat stabil, kiszámítható üzleti környezetet kíván elérni a gyógyszeripar számára, szeretné elkerülni az olyan intézkedéseket, amelyek veszélyeztethetik az iparág versenyképességét, továbbá megerősítené a hatóságokkal folyó párbeszédet, amely képes a vállalat hosszú távú és tartós magyarországi jelenlétét támogatni.

A megállapodást a kormány részéről aláíró Sziijártó Péter külügyi és külgazdasági államtitkár hangsúlyozta: abban, hogy Magyarországon az idén bekövetkezzen és tartós legyen a növekedési fordulat, kitüntetett szerepe lehet a gyógyszeriparnak, amely egyik éllovasa az európai gyógyszergyártásnak. Hozzátette, a Sanofi a harmadik gyógyszeripari cég, amellyel stratégiai megállapodást köt a kormány, és ez a 23. ilyen jellegű megállapodás.

Christophe Gourlet elmondta, hogy a Sanofi gyógyszeripari csoport a világ vezető vakcinagyártója, és egyik legnagyobb biotechnológiai vállalata. Száz országban van jelen és világszerte 110 ezer munkavállalót foglalkoztat.

Magyarországon a Chinoin felvásárlása révén több mint száz éves hagyománnyal rendelkezik, emellett a gyógyszeripar területén nemzetközi szakértelemmel bír. Négy telephelyén 2100 munkavállalója van. A vállalat magyarországi központja Újpesten van, itt folyik a kémiai fejlesztési és gyártási tevékenység. Veresegyházon szilárd gyógyszereket, a Miskolc melletti Csanyik-völgyben pedig injekciókat állít elő. Nagytétényben van a cég disztribúciós központja, ahonnan több mint 60 országba exportál.

A gyógyszervállalat magyarországi árbevételét tekintve az ország 17. legnagyobb cége, és a magyar gazdaság 9. legnagyobb exportőre. A Sanofi 1991 óta 200 milliárd forintot fektetett be Magyarországon.

Christophe Gourlet sokszínű egészségügyi vállalként mutatta be cégét, amely innovatív és alacsony átlagáron elérhető készítmény-portfólióval rendelkezik. Közel 330 termékkel van jelen a magyar gyógyszerpiacon, és ezek több mint száz különböző betegségcsoport kezelésére alkalmasak.

Kiemelte, hogy Magyarországon a gyógyszeripar nagyon erős ágazat, amely közvetlenül 14 ezer munkavállalót foglalkoztat, közvetett módon pedig mintegy 43 ezer embernek ad munkát, és kiemelkedő a hozzájárulása az ország bruttó nemzeti termékéhez.

Sziijártó Péter kifejtette, hogy Magyarország a keleti nyitást hangsúlyozó gazdaság-stratégiája mellett a nagy nemzetközi vállalatokkal is az eddiginél szorosabb együttműködésre törekszik. Mindez azt a célt szolgálja, hogy az ország megerősödve kerüljön ki a válságból.

Az államtitkár szavai szerint a magyar gazdaság számai arra engednek következtetni, hogy a magyar emberek erőfeszítései nyomán európai sikertörténet jött létre Magyarországon. Azon kevés európai uniós ország közé tartozunk, amely képes huzamosabb időn keresztül csökkenteni az államadósságát, az ország költségvetési hiánya pedig rekord alacsony szinten volt tavaly. Ugyanakkor nem vesztettük el versenyképességünket, sőt ma 160 ezerrel többen dolgoznak Magyarországon, mint 2010-ben.

Az év legfontosabb feladatának nevezte, hogy Magyarország növekedési fordulatot érjen el, aminek jelei véleménye szerint már látszanak. Ezt támasztja alá, hogy az első negyedév GDP-adatai mind negyedéves, mind éves összehasonlításban növekedést mutatnak.

A Sanofiról szólva elmondta, hogy a vállalat adó és járulék formájában évi 20 milliárd forinttal járul hozzá a magyar költségvetéshez. Éves árbevételének 20 százalékát, évi 10 milliárd forintot fordít kutatás-fejlesztésre, továbbá évente mintegy 28 milliárd forint forgalmat bonyolít le magyarországi beszállítóival, magyar kis- és közepes vállalkozásokkal, és kiemelkedő a magyarországi társadalmi felelősségvállalási tevékenysége is.

*Forrás: MTI*