

A biológiai követő gyógyszerek jellemzői és klinikai alkalmazása

Dr. Dank Magdolna, Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinika
Dr. Nagy György, Budai Irgalmasrendi Kórház, I. Reumatológiai Osztály

A cikkben a szerzők áttekintik a biológikumok és bi-ohasonló szerek definícióit, bemutatják a biohasonló monoklonális antitestek törzskönyvezésével kapcsolatos teendőket és a jelenleg zajló klinikai vizsgálatokat biohasonló készítményekkel, az indikáció extrapoláció fogalmát. Ezt követően részletesen ismertetik az emlőrákos betegekben miként alkalmazhatóak a biohasonló szerek, alkalmazásukhoz milyen vizsgálatok szükségesek és zajlanak. Összefoglalásként kiemelik, milyen hozzáállást igényel a klinikus részéről e szerek alkalmazása.

In this paper the authors introduce the valid definitions of biologics and biosimilars. Not just the questions of approval of biosimilar monoclonal antibodies are discussed, but current, ongoing clinical studies with biosimilars and the issue of indication extrapolation is also detailed. Afterwards, the role of biosimilars in the treatment of breast cancer is also presented with those related clinical trials which are needed and currently ongoing to clarify the clinical application of these therapeutic agents in this indication. In conclusion, recommendations for daily clinical practitioners will also be given.

BEVEZETÉS

A kémiai gyógyszerek fejlesztése a 19. századtól kezdődően a múlt század 50-es éveig experimentális alapon zajlott, majd előtérbe került a természetes hatóanyagok extrakciója, a receptor elmélet. A számítógépes molekulatervezés a 21. század úttörője. A biológiai hatóanyag-fejlesztés eredeti célja a hiányállapotok kezelése volt, a fehérje extrakció kezdeti próbálkozásai után előtérbe került a rekombináns DNS technológia. A rekombináns DNS technológia felé vezető út első lépése volt az 50-es években Watson és Crick felfedezése, vagyis a DNS molekula struktúrájának megismerése. Ezt követte a 60-as évek közepére a genetikai kód megfejtése, vagyis a 3 betűs kodon rendszer felismerése. Újabb egy évtized múltán a rekombináns DNS technika lehetővé tette a biotechnológiai ipar fellendülését, a 80-as évekre pedig kereskedelmi forgalomba kerültek az első, biotechnológiai módszerekkel előállított termékek. Napjainkra a biomedicina forradalmasította betegségeink kezelését. A Humán Genomprojekt 2003-as befejezése új utakat nyitott ebben a dinamikusan fejlődő iparágban.

Mit is jelent tehát a rekombináns hatóanyag? A rekombináns gyógyszerek különböző hosszúságú, glükozilált

fehérjék. Ezek lehetnek természetes peptidek másolatai pl. EPO (erythropoetin), G-CSF (granulocita kolónia-stimuláló faktor), inzulin, GnRH (gonadotropin-felszabadító hormon) vagy számítógépes molekulafejlesztés eredményei, mint a CD-20 receptor ellenes antitestek, EGFR (Epidermális Növekedési Faktor Receptorfehérje) vagy a VEGF (vaszkuláris endoteliális növekedési faktor). A rekombináns fehérjetermék tulajdonságait megszabja a gyártás során alkalmazott vektor, vagyis a felhasznált genetikusan módosított sejtanyag és a termék tisztítására alkalmazott módszer.

A biológiai terápiák szélesebb körű alkalmazását korlátozza e gyógyszerek rendkívül magas ára. A TNF (tumornekrózis faktor) blokkolók (elsőként az infliximab) biohasonló követő készítményei új szereplőként jelenhetnek meg a gyógyszerpiacon 2014-ben. Az Európában törzskönyvezésre kerülő biohasonló gyógyszerek korszerű technológiával készülnek, a gyártóknak igazolniuk kell, hogy a követő készítmény kémiai és fizikai tulajdonságai nagyon hasonlóak az originális készítményekéhez, illetve az eredeti és a biohasonló készítmény azonos epitóphoz kötődik. Továbbá igazolniuk kell, hogy az általuk előállított követő készítmény hatásossága és biztonságossága egyaránt megfelelő. A biohasonló gyógyszerek igen szigorú preklinikai és klinikai vizsgálatokat követően kerülnek törzskönyvezésre, a magyarországi befogadási szabályoknak köszönhetően listaáruk a várakozások szerint kedvezőbb lehet az originális készítményekénél [1].

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA), az Amerikai Gyógyszerészeti Hivatal (FDA) és az Egészségügyi Világszervezet (WHO) definíciója alapján egyaránt a biohasonló gyógyszerek az originális termékekhez nagyfokú hasonlóságot mutatnak minőségüket, hatékonyságukat és biztonságosságukat tekintve. Ezeket foglalja össze az 1. ábra.

- **EMA guidance:** Biosimilar sponsor is to "generate evidence substantiating the similar nature, in terms of quality, safety and efficacy, of the new similar biological medicinal product and the chosen reference medicinal product authorized in the Community."
- **US FDA (BPCIA*) definition:** a follow-on biologic means
 - The biological product is **highly similar to the reference product**, notwithstanding minor differences in clinically inactive components; **and**
 - **No clinically meaningful differences exist** between the biological product and the reference product in terms of the safety, purity, and potency
- **WHO definition:** "Similar Biotechnological Products" is a biotechnological product that is **similar** in terms of **quality, safety and efficacy** to an already licensed biotechnological product

Biosimilars are those products that are "highly similar" to the reference biologic product based on submission of quality, safety and efficacy data

*Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 (BPCIA) – U.S. Law

1. ábra
A biohasonló gyógyszerek definíciói

A REKOMBINÁNS DNS TECHNOLÓGIÁVAL ELŐÁLLÍTOTT GYÓGYSZEREK JELLEMZŐI

Az alábbiakban vázlatosan szemléltetjük a biohasonló készítmények legfőbb jellemzőit

- Élő organizmusok közreműködésével állítják elő őket, jellemzőjük, hogy igen érzékenyek minden külső körülményre.
- Az originális biológiai gyógyszer és a követő biohasonlója a klinikailag inaktív komponensekben fennálló kis különbségek ellenére nagyfokban hasonló. A két készítmény minőségi mutatók, biztonságosság és hatásosság tekintetében csak klinikailag nem jelentős különbségeket mutathat.
- Visszamodellezési eljárás („reverse engineering” technika): az originátor életrideje alatt a gyártási folyamat megváltozhat, így a készítmény specifikációja eltérő lesz.
- Összefoglalva:
 - hatóanyag eredet: természetes / mesterséges
 - hatóanyag profil: polimorf
 - gyártástechnológia: termékenként eltérő
 - végtermék minőségi követelményei: hatóanyag specifikusak, eltérőek
 - végtermék: elegy, mikroheterogenitás jellemzi
 - végtermék kontinuitása: a hatékonyságot és a biztonságosságot nem befolyásolhatja, fokozott minőségi kontroll kerül alkalmazásra, minden változás a gyártási folyamatban hatósági regisztrációt igényel

A fehérje funkció nagyban függ a molekula végső konformációjától, jelen esetben a poszt-transzlációs módosítók okozta eltéréseknek van a legnagyobb jelentősége, ezek befolyásolhatják a termék aktivitását, féléletidejét, membrán lokalizációját, és ami a kezelés szempontjából igen nagy jelentőséggel bír; a jelátviteli mechanizmusokat is. Szintén fontos szempont a szöveti eloszlás, az immunogenitás – ezáltal a hatékonyság és a biztonságosság.

A biohasonló monoklonális antitestek törzskönyvezésével kapcsolatos teendők

Az EMA úttörő munkát végzett a biohasonló készítményekkel kapcsolatos irányelv megalkotásában, amelynek utolsó ún. draft verzióját 2013. április 24-én adták ki. Ebben rögzítik, hogy, a standard generikus készítményekre vonatkozó megközelítés (azaz a bioekvivalencia bizonyítása a referencia készítménnyel) olyan alaptétel, amely a biológikumok esetén nem alkalmazható, tekintettel azok komplex volta. Így az ún. biohasonló megközelítés a mérvadó, azaz a komparabilitás bizonyításán van a hangsúly, azonban ennek bizonyítása több lépcsős folyamat: kevesebb klinikai adattal, de a gyártási folyamat részletesebb felmérésével, non-inferioritási teszt elvégzésével. A biohasonlóság vizsgálata ezután következik, itt lép előtérbe a klinikum, és jelenik meg a terápiás ekvivalencia. Ennek a megértése és elfogadása a

legnehezebb a gyakorló klinikus számára, legegyszerűbben megfogalmazva ez azt jeleníti, hogy a biohasonló nem jelent biogenerikusságot. [2]

A biohasonló törzskönyvezés kapcsán benyújtott dokumentáció részletezése meghaladná ezen tanulmány kereteit, így ennek csak néhány, a klinikus számára fontos pontját emeljük ki :

• Minőség ellenőrzés

Magas szintű technológiát igénylő ipari folyamatok öszszessége, amelyre igen nagy hangsúly helyeződik a biohasonló készítmények esetében. (Megfelelő master sejtvonala, technológiai követelmények stb.)

• Nem klinikai vizsgálati szakasz

In vitro receptor-kötés vizsgálata. Súlypontot jelent az in vivo aktivitás azonosságának kérdése, azaz farmakokinetika/farmakodinamika (PK/PD) adatok, a hatékonyság bizonyítása és a toxicitás precíz mérése.

• Klinikai vizsgálati szakasz

Kiemelt jelentőséggel bírnak a PK vizsgálatok. Bizonyos esetekben a PK/PD vizsgálat lefolytatása az egészséges populációban is szükséges (pl. erythropoetinek esetében, vagy a G-CSF-eknél, ahol az egészséges populáció jelentette a legérzékenyebb csoportot). A monoklonális antitestek esetében azonban kiemelt igény, hogy a legérzékenyebb populáció definiálásra kerüljön, és az ő esetükben folytatásuk le a klinikai vizsgálatokat. Fontos a legalább fél-, de inkább egyéves időtartamra visszatekintő biztonságossági adatok ismerete, különös tekintettel az immunogenitásra (lásd alább). Úgy tűnik ez az egyik legnagyobb figyelmet kívánó szempont, mivel a szenzitív populáció meghatározása lehet, hogy mást fog jelenteni a hematológiai betegségeknél, és másképpen történik a definiálás a szolid tumoroknál, ahol most a figyelem elsősorban az emlőrákra irányul. Itt a legfőbb kérdés, hogy mi lesz a szenzitív populáció: az áttétes emlőrák, vagy a neoadjuváns/adjuváns kezelésben részesülő csoport.

A klinikai vizsgálatok fontos eleme az immunogenitás vizsgálata. A szervezetbe juttatott terápiás antitestek/rekombináns proteinek ellen antitestek, ún. anti-drog antitestek (ADA) termelődhetnek. Az ADA termelés néhány héttel, vagy akár évekkel a kezelés indítását követően is kialakulhat. Az ADA-k lehetnek neutralizáló, vagy nem neutralizáló hatásúak. A neutralizáló antitestek a terápiás antitest antigénköti helyéhez kapcsolódva gátolhatják a biológiai terápiás készítmények kötődését a célfehérjéhez. A nem neutralizáló antitestek az Fc részhez kötődve csökkenthetik a biológiai készítmény féléletidejét. Elsősorban a nem humán részt is tartalmazó biológiai terápiák immunogenitása kifejezett, ugyanakkor a teljesen humán antitestek ellen is termelődhet ADA. Számos körülmény, így többek között az alkalmazás módja, a vivőanyagok, a beteg egyéb gyógyszerei is befolyásolhatják az immunogenitást. A biológikumok immunogenitása az egyes indikációkban is jelentősen eltérhet.

Ma már egyértelmű, hogy a biológiai terápiás készítmények ellen termelődő blokkoló antitestek hatástalanságot okozhatnak [3,4,5]. A biohasonló készítmények glikoziláltsága eltér az originális készítményekétől, ami a gyógyszerek immunogenitását befolyásolhatja. A követő készítményekkel végzett klinikai vizsgálatokban az ADA szinteket is mérik, ugyanakkor hosszabb távú, minden indikációra és nagyobb betegszámra kiterjedő vizsgálatok csupán a törzskönyvezést követően állnak majd rendelkezésre a biohasonló készítmények immunogenitásáról.

INDIKÁCIÓ EXTRAPOLÁCIÓ

A regisztrációs folyamat során adott indikációkban elvégzett klinikai vizsgálat alapján a referencia gyógyszer egyéb indikációira is engedélyezheti az Európai Gyógyszerügynökség a gyógyszer alkalmazását (nem automatikusan), ez az indikáció extrapoláció.

Erre jó gyakorlati példa a CT-P13 infliximab biohasonló készítmény. A CT-P13 klinikai hatékonyságát a PLANETAS fázis I, és a PLANETRA fázis III. klinikai vizsgálatban tanulmányozták [6,7]. A PLANETAS vizsgálat eredményei szerint a CT-P13 hatékonysága és biztonságossága hasonló az originális infliximabéhoz spondilitisz ankilopoetikában (SPA). A PLANETRA vizsgálat alapján a CT-P13 reumatoid artritiszben (RA) is hasonlóan hatékony és biztonságos mint az originális infliximab. Mindezen klinikai adatok és preklinikai eredmények alapján engedélyezte az EMA a CT-P13 indikáció extrapolációját olyan indikációkra is, amelyekben nem történt klinikai vizsgálat (felnőttkori és gyermekkori Crohn betegség és kolitisz ulceróza, psoriasis, artritisz psoriatica). A klinikai hatásossági és biztonságossági adatok a referencia készítmény más indikációira abban az esetben terjeszthetők ki, ha az összehasonlíthatóság a komparabilitási vizsgálatok által teljes körűen bizonyított és megfelelően alátámasztott. A biohasonló készítmények esetén, különös tekintettel az extrapolált indikációkra alapvetően fontos a biztonságossági adatok gyűjtése a törzskönyvezést követő időszakban is. Ahogyan fent is említettük, a különböző indikációkban (az originálisakhoz hasonlóan) a követő készítmények immunogenitása eltérhet.

Az extrapoláció tudományos elvei nem újdonságok, amelyeket a biohasonlók fejlesztése indokol: ugyanúgy vonatkoznak olyan biológiai gyógyszerek gyártási eljárásában történt változása előtti és utáni tételeinek összehasonlítására, amelyek több indikációra vannak törzskönyvezve [8,9].

Jelenleg zajló klinikai vizsgálatok biohasonló készítményekkel.

Az originátor és biohasonló készítményekkel végzett vizsgálatok struktúrájában lévő eltéréseket az 1. számú táblázatban foglaltuk össze.

A legfontosabb szempontok tehát a biohasonlókat érintő klinikai vizsgálatokban, hogy a hatékonyság és biztonságosság bizonyítást nyerjen a referencia készítménnyel. Emiatt a

	Biohasonló	Originátor
Beteg Populáció	Szenzitív és homogén betegpopuláció	Bármilyen
Klinikai design	Komparatív vs. innovátor (ekvivalencia vizsgálatok)	Szuperioritás vs. standard ellátás
Végpontok	Szenzitív Klinikailag validált PD markerek, ORR, pCR	Klinikai kimenetel (OS, PFS) vagy a gyakorlatban elfogadott közbülső végpontok
Biztonságosság	Az innovátorhoz hasonló biztonságossági profil	Elfogadható kockázat/haszon profil vs. standard ellátás
Immunogenitás (A legérzékenyebb populációban tesztelve)	Az innovátorhoz hasonló immunogenitási profil	Elfogadható kockázat/haszon profil vs. standard ellátás
Extrapoláció	Lehetséges, amennyiben indokolt	Nem engedélyezett

1. táblázat
Originátor- és biohasonlókészítményekkel végzett klinikai vizsgálatok különbségei

legérzékenyebb betegpopulációt kell meghatározni. Itt a cél az esetleges eltérésre való fókuszálás a biohasonló és a referencia készítmény között.

A biohasonló trasztuzumab esetében úgy tűnik, hogy a legszenzitívebb populáció az adjuváns/neoadjuváns kezelés várományos emlődaganatos betegek. Emellett meg kell említeni, hogy a biohasonló trasztuzumab esetében egészséges populáción nyert PK adatok is rendelkezésre állnak [Fázis I vizsgálat alapján meghatározásra került a biohasonló trasztuzumab Cmax (maximális szérumszint) és AUC (görbe alatti terület) a PF-05280014, a trasztuzumab EU és trasztuzumab US összehasonlítása mellett, azaz az Európában valamint USA-ban alkalmazott készítmények képezték a referencia szert.] [10].

Az áttétes daganatban szenvedő csoportban ugyanakkor komoly korlátozó tényező, hogy nehéz homogén, egyéb faktoroktól nem érintett betegcsoportot találni. Ennek okai, a korábbi eltérő kezelések, teljesítmény státusz, komorbiditás és eltérő tumorterhelés nehezíti a csoportképzést, valamint ezeknél a betegeknél az immunrendszer is érintett a konkomitáns kemoterápia és a kísérőbetegségek volta miatt, ezért az igen fontos immunogenitás csak e tényezők figyelembevételével vizsgálható. Ezzel szemben a neoadjuváns/adjuváns kezelésre alkalmas populáció általában homogénebbnek tekinthető, immunszuppresszív kezelés kevésbé jellemző, az immunrendszer megkímélt, jobban hasonlít a normál státushoz, valamint jobban meghatározható az a betegcsoport, ahol a magasabb válaszráta várható.[9]

A másik súlyponti tényező a vizsgálat végpontjának meghatározása, ami megint egy más szemléletet igényel a klinikus részéről. Hiszen itt nem a PFS, a progresszió mentes túlélés (progression free survival) vagy OS, a teljes túlélés (overall survival) jelenik meg elsődleges végpontként, hanem az ORR, az objektív válaszadási ráta (overall/objec-

tive response rate), a pCR, a patológiai teljes remisszió (pathologic complete response) és a validált PD (famakinómia) markerek.

Biohasonló trasztuzumab: klinikai vizsgálatok

A már lezajlott vizsgálat a CT-P6 (trasztuzumab) biohasonló készítmény vizsgálata. Itt két szempontot emelünk ki: a vizsgálat vezetői áttétes betegpopulációt választottak, a vizsgálatban részt vevő országok nem jelentenek homogén betegpopulációt (Korea, Oroszország, Ukrajna, Lettország, Szerbia – nem mindenhol képezi napi rutin részét a trasztuzumab adása). Elsődleges klinikai végpont az AUC volt, és másodlagos, valamint harmadlagos végpontként sem találunk megszokott végpontot, mint PFS, vagy OS, csak PK PD adatokat gyűjtettek.

Ezek a feltételek teljesültek is, biohasonló készítmény ekvivalensnek bizonyult PK profil esetében a trasztuzumabhoz. A biztonságossági vizsgálat során sem találtak szignifikáns eltérést a referencia készítményhez képest [11].

Jelenleg három III. fázisú klinikai vizsgálatban próbálják ki a biohasonló trasztuzumab készítményeket, három különböző gyártó termékét (2. táblázat) [12].

Vizsgálat száma	ABP-980	BCD-022	PF-05280014
Vizsgálati azonosító	NCT01901146	NCT01764022	NCT01989676
Típus	Randomizált, kettős vak	Randomizált	Randomizált, kettős vak
Referencia készítmény	Trasztuzumab	Trasztuzumab	Trasztuzumab
Betegcsoport	korai emlődaganat	áttétes emlőrák	áttétes emlőrák
Kemoterápia	Epirubicin, Cyclophosphamid, Paclitaxel	Paclitaxel	Paclitaxel
		ORR, PK	
Végpont	pCR	Biztonságosság, immunogenicitás	ORR, CR, PR
Betegszám	808	206	690
Státusz	még zajlik a vizsgálat	még zajlik a vizsgálat	még zajlik a vizsgálat

2. táblázat

A trasztuzumab biohasonló készítmények fázis III. klinikai vizsgálatainak összehasonlítása

Összefoglalva jelenleg több biohasonló trasztuzumab készítmény áll fejlesztés alatt, illetve zajlik III. fázisú vizsgálatuk. Ezek a vizsgálatok speciális figyelmet fordítanak a ho-

mogén betegpopulációra és a fent említett speciális végpontokra. A klinikus számára úgy tűnik, hogy nem kezelhető homogén csoportként a hematológiai betegeken végzett és szolid tumorosoknál végzett vizsgálatok adatainak elemzése, különös tekintettel a szenzitív populációk kérdésére, ahol emlődaganatok esetében, az adjuváns kezelések végső eredményére sokat kell várnunk, noha ez a csoport tűnik a leghomogénebbnek. A neoadjuváns kezeléseknél gyorsabban fogunk választ kapni arra a kérdésre, hogy felsejrelhető-e a biohasonló és originátor (preoperatív adott biohasonlót műtét után követő originátor vs. preoperatív és postoperatív adott originátor vs. preoperatív és postoperatív adott biohasonló). A metasztatikus emlőrákban szenvedő betegek csoportjáról pedig igazolódni látszanak azon elméleti megfontolások, hogy nem tekinthető kellően érzékeny és homogén csoportnak a biohasonló vizsgálatokhoz.

Sikeresek lesznek-e a biohasonló készítmények?

Jelentős mértékben ez a biológiai követő készítményeket alkalmazó klinikusokon múlik. A szabályozó hatóságok által előírt szigorú törzskönyvezési folyamat garanciát jelent a követő készítmények hatékony és biztonságos alkalmazására. Fontos kérdés természetesen az ár is. A generikus gyógyszerekhez képest, ahol 80-90 százalékkal is csökkenhet a készítmények ára az originális termékekhez képest, a biohasonló készítményeknél az árcsökkenés a magas gyártási költségek miatt kevesebb, mintegy 10-20 százalék lehet.

ZÁRÓ GONDOLATOK

Klinikusként elmondható, hogy három szóval jellemezhető a biohasonló kérdés: bizalom, garancia és éberség. Meg kell bízni a törzskönyvező hatóság döntésében, még akkor is, ha a korábbi klinikai vizsgálatok szerkezetétől teljesen eltérő tanulmányokból nyert adatokon alapul a döntés. A garancia megadása a törzskönyvező hatóság (EMA) vállán nyugszik. Az éberség pedig a klinikus kötelessége, hogy még nagyobb odafigyeléssel kövesse a biohasonlóval kezelt betegeit, szigorítson a mellékhatás-jelentési szokásain, és törekedjen a betegadatok gyűjtésére, összegzésére, hogy a napi rutinban történt kezelések konzekvenciáit összegezve a biohasonlók a valós terápiás helyükre kerülhessenek.

Legvégül a legújabb kutatásokból emelünk ki egy tényt: 2013 decemberében a Science-ben megjelent közleményben Wang és munkatársai arról számoltak be, hogy kémiai szintézissel létrehozták az eritropoetint. Ez tehát már a közeljövő útja lehet, de ma még távol áll a napi rutintól [13].

IRODALOMJEGYZÉK

[1] Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G, Ferraccioli G, Isaacs JD, Kvien TK, Martin-Mola E, Mittendorf T, Smolen JS, Burmester GR: The role of

biosimilars in the treatment of rheumatic diseases, Ann Rheum Dis, 2013 Mar;72(3):322-8.

- [2] www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf. Accessed: 14 November 2012. Revised 24 April 2013 (Draft)
- [3] Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, Dijkmans BA, Tak PP, Wolbink GJ: Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2007 Jul;66(7):921-6.
- [4] Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM, van den Hoogen FH, Enevold C, van Riel PL, Bendtzen K: Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2009 Nov;68(11):1739-45.
- [5] Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, van Schaardenburg D, Stapel SO, Dijkmans BA, Aarden L, Wolbink GJ: The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept, *Ann Rheum Dis*, 2011 Feb;70(2):284-8.
- [6] Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al: A randomised, double blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study, *Ann Rheum Dis*, 2013 Oct;72(10):1605-12.
- [7] Yoo D, Hrycaj P, Miranda P, et al: Randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANET-RA study, *Ann Rheum Dis*, Oct 2013; 72(10): 1613–1620
- [8] Martina Weise, Marie-Christine Bielsky, Christian Schneider et al: Biosimilars: what clinicians should know, *Blood*, 2012;120:5111-5117
- [9] EMA CHMP Guideline on similar biological medical products containing monoclonal antibodies – non clinical and clinical issues, May 2012 (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010)
- [10] Yin D, Barker KB, Ruifeng L, et al: A phase I pharmacokinetics Trial comparing PF-05280014 (a potential biosimilar) and trastuzumab in healthy volunteers (REFLECTIONS B327-01), 2013, *J Clin Oncol*, 31: Abstract 612
- [11] Im Y-H, Krasnozhan D, Bondarenko I, et al: Phase I/IIb clinical trial comparing PK and safety of trastuzumab and its biosimilar candidate CT-P6. Presented at the St. Gallen Breast Cancer Conference 13–16 March 2013 in St. Gallen, Switzerland. Abstract 268
- [12] Ewesuedo R, et al: A phase 3 randomized, double-blind trial comparing PF-05280014 + paclitaxel vs. trastuzumab + paclitaxel for treatment of HER2+ metastatic breast cancer patients, *Cancer Res*, 2013;73(24 Suppl): Abstract OT1-1-03.
- [13] Wang p, Dong S et al: Erythropoietin Derived by Chemical Synthesis, *Science*, 2013: Vol. 342 no. 6164 pp. 1357-1360

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Dr. habil. Dank Magdolna PhD osztályvezető (Semmelweis Egyetem ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika), egyetemi docens

Tanulmányok: Semmelweis Orvostudományi Egyetem, általános orvosi diploma (1986 "Summa cum laude"); Kossuth Lajos Tudományegyetem, mentálhigiénikus diploma (1999);

Semmelweis Egyetem, PhD (2003); Semmelweis Egyetem, habilitáció (2010)

Szakképesítések: Belgyógyászat szakvizsga (1991); Klinikai onkológia szakvizsga (1993); Klinikai farmakológia szakvizsga (2004); Egészségügyi szakmenedzser (Szent István Egyetem, 2009); Jogi szakokleveles orvos (ELTE, 2011)

Szakmai gyakorlat: Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinika (1986-1991); Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinika (1991-től)

Oktatói tevékenység: Oktatóként részvétel a Semmelweis Egyetem munkájában, tantermi előadások magyar és angol nyelven, rezidensképzésben való részvétel, PhD alprogramvezető, TDK témavezető, klinikai szakorvosképzésben és szakvizsgáztatásban való részvétel.

A MOT (Magyar Onkológusok Társasága), a MAGYOT (Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Társasága), az MSZT (Magyar Szenológiai Társaság), az MSzMT (Magyar Személyre Szabott Medicina Társaság) vezetőségi tagja.

Egyéb tagságok: ASCO (American Society of Clinical Oncology); EACR tagja (European Association for Cancer Research)

2005. szeptembere óta az ÁNTSZ irányítása alá tartozó Országos Szakfelügyeleti és Módszertani Központ országos klinikai onkológiai szakfelügyelő főorvosa.

IME – Az egészségügyi vezetők szaklapja, onkológiai rovat vezetője; a LAM (Lege Artis Medicinae), Proktologia; Journal WATCH; szakmai lektor; Magyar Onkológia, tanácsadó testületi tag.



Dr. habil. Nagy György PhD

Tanulmányok: Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, általános orvosi diploma (1997); Semmelweis Egyetem Doktori Iskola PhD (2003); Reumatológia szakvizsga (2006); Klinikai immunológia és allergológia szakvizsga (2009);, habilitáció, Semmelweis

Egyetem (2011).

Szakmai gyakorlat: Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt és Immunbiológiai Intézet (2007-); Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika, Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszéki Csoport I Részleg (2007-); Betegápoló Irgalmasrend, Budai Irgalmasrendi Kórház (2003-)

Oktatói tevékenység: Oktatóként részvétel a Semmelweis Egyetem munkájában, tantermi előadások és gyakorlatok tartása magyar és angol nyelven, PhD programban oktatói

részvétel, TDK témavezető, Doktori szigorlati vizsgáztatásban való részvétel.

Társasági tagság: Magyar Immunológiai Társaság vezetőségi tag; Budai Irgalmasrendi Kórház Tudományos vezetője; A Kísérletes Reumatológiai Munkacsoport vezetője (Genetikai, Sejt és Immunbiológiai Intézet); Molekuláris Kutatások rovat vezetője (Magyar Reumatológia), Reumatológiai Szakmai Kollégiumi Tanács tag; Magyar Reumatológusok Egyesületének főtitkára (elnökségi tag), Faculty of 1000 Medicine/Clinical Immunology and Rheumatology Board tag; Fiatal Európai Reumatológusok Egyesülete (EMEUNET) tag; European League Against Rheumatism (EULAR) Standing Committee on Investigative Rheumatology tag; European Society for Clinical Investigation Council tag;

Folyóirat szerkesztőségi tagság: Magyar Immunológia; Figyelő (főszerkesztő); Dataset Papers in Science.

Folytatás a 35. oldalról

A jogszabály további fontos rendelkezése az is, hogy 7–10 éves és azt meghaladó korú korcsoportok esetében az egész napos étkeztetés és a fekvőbeteg-gyógyintézeti étkeztetés esetében a maximálisan megengedett értékeket azzal kell alkalmazni, hogy a 2014–2020. közötti időszakban a napi bevitt só mennyiségét évente legalább 10%-kal csökkenteni kell az előző évi értékhez képest az 5 g/nap bevitel eléréséig.

A magas vérnyomás elleni küzdelemben szakmai oldalon is számos előrelépés történt, és történik. Az elmúlt évtizedhez képest komoly szemléletváltás van folyamatban a vérnyomáscsökkentéssel kapcsolatban. Továbbra is az a helyes, ha 140/90 Hgmm alá tudjuk csökkenteni a vérnyomást, ám az idősek esetében a 150/80-as érték is elfogadható. Új szakmai irányelv készül a diagnózis, kezelés és gondozás vonatkozásában, ami elsősorban a családorvosoknak szolgál majd gyakorlati segítségül.

Új helyzetet hoz a 2013 novembere óta létező hipertonológus képzés és licencvizsga, ami államilag elismert formában igazolja e szakterületen az elméleti és gyakorlati jártasságot. A Magyar Hypertonia Társaság szorgalmazza és javasolja mind a háziorvos, mind a belgyógyászati területek szakorvosainak a licencvizsga megszerzését, amely előfeltétele, egy-egy minősített ellátóhely vezetésének, létrehozásának. (A későbbiekben ezen ellátóhelyeket – praxis, szakrendelés, szakambulancia, fekvőbeteg ellátóhely – hálózatba szervezik.)

VÉGEZETŰL AZ EDDIGI EREDMÉNYEK...

Tíz évvel ezelőtt a magyarországi magasvérnyomás-betegek tulajdonságainak megismerésére és a kezelésük javítása érdekében a Magyar Hypertonia Társaság (MHT) országos reprezentatív adatfelvételt kezdeményezett, ami megalapozta és létrehozta a Magyar Hypertonia Regisztert 2002-ben.

2005-ben az MHT olyan Programot indított „Éljen 140/90 alatt!” címmel, amelyben célkitűzés volt a normális vérnyomás értékének megismertetése az ország lakosságával, az otthoni vérnyomásmérés, a nem gyógyszeres „terápiás” lehetőségek széles körű elterjesztése. Emellett a Program felvállalta a Hypertonia Regiszter további működtetését (adatfelvétel, elemzés, következtetések, eredmények közzétevése) is a hipertóniás populáció sajátosságainak megismerése, és az alkalmazott terápiák és eredményességük vizsgálata céljából.

Folytatás az 58. oldalon