

## **Új típusú fejlett terápiás gyógyszerkészítmények vizsgálatával és alkalmazásával kapcsolatos tudományos, gazdasági és etikai kihívások**

Dr. Kerpel-Fronius Sándor

Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest

Az új típusú fejlett terápiás készítmények számos új gyakorlati problémát vetnek fel a gyógyszeripar és az egészségügy számára egyaránt. A fejlett terápiás készítmények körébe tartozik a génterápia, a szomatikus sejterápia, módosított sejteket vagy szöveteket tartalmazó készítmények, továbbá az orvostechnikai eszközök és fejlett terápiás készítmények kombinációja. Gyakran a betegek számára egyedileg kell a terápiás készítményeket elkészíteni. A kereskedelmi forgalomban lévő génterápiás készítmények a piacon lévő legdrágább gyógyszerek közé tartoznak. Árképésük számos etikai problémát vet fel. E készítmények klinikai vizsgálatához és későbbi alkalmazásához mutidiszciplináris-multiprofessionális klinikai munkacsoportokra van szükség. A munkacsoportok fenntartása, üzemeltetése jelentős gazdasági kihívást jelent a gyógyszerfejlesztők és a későbbi klinikai alkalmazók számára. Nyilvánvaló, hogy a multiprofessionális munkacsoportok orvos és nem-orvos tagjainak közösen kell viselniük a beavatkozások szakmai és etikai felelősségét. Az International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians (IFAPP) 2018-ban közreadott „Nemzetközi Etikai keretrendszere” részletes támogatást igyekszik nyújtani ilyen komplex csoportok klinikai munkája során felmerülő etikai problémák megoldásához.

*Financial and ethical challenges are related to the clinical development and application of new types of advanced medicinal products. New types of drugs, especially the advanced therapy medicinal products create many new practical problems for both the pharmaceutical industry and the healthcare. Gene and somatic cell therapy medicines, as well as tissue-engineered medicines, the combination of advanced medicinal products with medical devices belong to this large group of products. Frequently the medicines have to be prepared individually for the patients considering their biological characteristics. The gene therapy products belong to the most expensive drugs on the market. Several ethical concerns are rising related to their extreme high prices. Multidisciplinary-multiprofessional teams are needed for the clinical development and later application of these complex drugs. The professional support and maintenance of the activities of such clinical teams provide a great financial burden both for the pharmaceutical industry and later for the hospitals. It is evident that the medically and non-medically qualified members of such*

*complex clinical teams must share the professional and ethical responsibilities of their clinical work. The „International Ethical Framework” published by the International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians (IFAPP) in 2018, intended to provide detailed support for solving the ethical issues related to the work of such complex multidisciplinary-multiprofessional clinical teams.*

### **BEVEZETÉS**

A dolgozatban az új típusú fejlett terápiás gyógyszerkészítmények (FTGyK) fejlesztésével és alkalmazásával kapcsolatos tudományos, gazdasági és etikai kérdésekre kívánom felhívni a figyelmet, melyek jelentősen módosítani fogják a jövő orvosi beavatkozásait. Jelenleg csak kevés FTGyK található a kereskedelmi forgalomban, de nagyszámú készítmény áll fejlesztése alatt, azaz szélesebb körű elterjedésükkel számolni kell a jövőben. Most még csak körvonalazni tudjuk az általuk támasztott új kezelési feltételek szakmai és társadalmi következményeit, ennek ellenére fontos már ma felhívni a figyelmet a várható változásokra.

Terápiás felhasználásuk célja alapvetően azonos a többi típusú gyógyszerkészítményével. A FTGyK emberi betegségek gyógyítását vagy megelőzését szolgáló biológiai gyógyszerkészítmények, melyek elsősorban farmakológiai, immunológiai vagy metabolikus hatás kiváltása révén élettani funkciók helyreállítására, visszaállítására vagy módosítására használhatók fel emberekben [1, 2].

A FTGyK négy csoportját különböztetik meg:

- Génterápiás gyógyszerkészítmények: embereknek beadott rekombináns nukleinsavakból állnak, melyek egy genetikai szekvencia szabályozására, javítására, helyettesítésére, hozzáadására vagy törlésére szolgálnak.
- Szomatikus sejterápiás gyógyszerkészítmények: élő autológ vagy allogén sejtek, amelyek emberi szervezetben alkalmazva farmakológiai, immunológiai vagy metabolikus hatásai révén egy adott betegség kezelésére, megelőzésére vagy diagnosztizálására alkalmasak.
- Módosított szövet alapú gyógyszerkészítmények: hibás szövetek helyettesítésére, regenerálására alkalmas olyan sejt-, ill. szövettartalmú készítmények, melyek biológiai sajátosságait módosították.
- Kombinált fejlett terápiás gyógyszerkészítmények: általában gyógyászati segédeszközök és életképes sejteket vagy módosított szöveteket tartalmazó fejlett terápiás

gyógyszerkészítmények kombinációjára épülő integrált készítmények.

Noha a FTGyK felhasználásának alapvető céljai meg egyeznek a többi gyógyszerkészítménnyel, elkészítésük és felhasználásuk módjai messzemenően eltérnek az eddig fejlesztett, üzemi mértékben könnyen előállítható, egyszerűen adagolható kis molekulatömegű kémiai gyógyszerektől, illetve a biológiai makromolekuláktól. A FTGyK jóval komplexebb biológiai szerkezeti egységek, nukleinsav szekvenciákat tartalmazó vírusok, sejtek vagy módosított szövetek. Gyakran egyedi betegek számára célzottan állítják elő az alkalmazandó készítményt a beteg saját sejteinek, szöveteinek felhasználásával. Ilyen esetekben a FTGyK biológiai tulajdonságainak reprodukálását, valamint a terápia optimalizálását a kezelő munkacsoportnak esetenként kell a hatóság által engedélyezett előállítás folyamatát célzott módosításával biztosítani. Noha a biológiai gyógyszertermékek megkívánt tulajdonságai, az előállítási és felhasználási folyamatok a hatóság által pontosan meghatározottak, a FTGyK sikeres klinikai alkalmazása e folyamatok gondos, egyedi összehangolásán nyugszik. Könnyen belátható, hogy a FTGyK alkalmazását gyakran csak multidiszciplináris, illetve multiprofessionális munkacsoportok tudják hatásosan biztosítani [3]. E munkacsoportok speciális etikai kérdéseit a dolgozat harmadik részében fogjuk részletesen tárgyalni.

## GÉNTERÁPIÁS GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

A fent elmondottakat a közelmúltban bevezetett génterápiás gyógyszerkészítmények rövid ismertetésével lehet szemléletesen érzékelteni. Hosszú évek alapkutatásának és ipari fejlesztésének eredményeként a közelmúltban hét génterápiás készítményt hoztak forgalomba az Amerikai Egyesült Államokban. (Glybera, Strimvelis, Kymriah, Yescarta, Luxturna, Zolgensma és Zynteglo) [4]. Forgalomba hozatalukra részben már sor került az EU-ban is, a hazai gyógyszerkincsben még nem szerepel génterápiás készítmény. A vizsgálatokat kisszámú betegen végezték, mivel az eddig kezelt betegségek többsége ritka betegségnek számít, azaz az USA szabályozás szerint kevesebb mint 200 000, ultraritka betegségek esetén kevesebb mint 10 000 beteget érintenek az Egyesült Államokban [5]. Az európai szabályozás szerint kevesebb mint 5 beteg esik 10 000 személyre, vagy igen ritka betegségek esetén 1/100 000 a betegség előfordulása. Noha ezek kis számok, mégis az EU lakosainak 6-8%-a, azaz nagyjából 30 millió beteg szenved ritka betegségben [6]. A ritka betegségekben szenvedő betegek ellátására dolgozták ki az árva gyógyszerek fejlesztését támogató némileg eltérő intézkedéseket az Egyesült Államokban és az EU-ban [5, 6].

A génterápia két alapvető stratégiáját ismerjük [7]. Az egyik esetben a kromoszómákba nem integrálódó vektorok segítségével juttatják be a kívánt DNS-szekvenciát hosszan élő, ritkán osztódó sejtekbe. A gén extra-kromoszómáisan stabilizálódik, a gén által hordott információ a sejt teljes élet-

ciklusa során expresszálódik. A nem integrálódó gének bevitel általában in vivo történik, hasonlóan az általánosan alkalmazott gyógyszeradagoláshoz, intravénás vagy közvetlenül a kezelni kívánt sejtek környezetébe történő fecskendezéssel. Intravénásan adagolják például a spinalis muscularis atrophia kezelésére alkalmazott Zolgensmát [8]. A vaksághoz vezető retinitis pigmentosa kezelésére alkalmazott gént vivő vektorok viszton keresztül a retina alá, a retinális pigmenthám réteg fölé fecskendezik [9]. A génterápiák többségénél a betegekből nyert csontvelő őssejtekbe, vagy T-sejtekbe ex vivo megfelelő vektorok segítségével viszik be a kívánt DNS-szekvenciát, mely beépül a sejtek kromoszóma állományába. Végezetül egyedileg készített gyógyszerként felfogható, génnel kezelt sejteket adagolnak a betegeknél, gyakran előzetes in vitro szaporítás után. A hemopoetikus őssejteket alkalmazó terápiák sikeréhez fontos a beteg csontvelő sejtjeinek számának előzetes csökkentése in vivo citotoxikus kezeléssel, ami helyet biztosít a módosított sejtek elszaporodásához. Ilyen módon történik például thalassémia kezelése Zyntegloval (lentiglobin), mely módosított humán béta-globin gént épít a csontvelői őssejtekbe [10]. Ehhez a csoporthoz tartoznak az onkológiai immunterápiában a közelmúltban forradalmi újítást jelentő Kymriah és Yescarta készítmények. Ezek esetében a T-limfocitákat izolálják a betegből, és ezekbe a sejtekbe építik be a tumor antigént célzottan felismerő receptort kódoló gént, kiegészítve további fehérjék kódjaival, melyek a cél tumorsejtek hathatós elpusztítását segítik elő. A teljes gyógyszer konstrukciót Chimeric Antigen Receptor sejteknek (CAR-T cells) nevezik [12-14].

## A GÉNTERÁPIÁS KÉSZÍTMÉNYEK ÁRA

Nem véletlen, hogy a rendkívül bonyolult génterápiás készítmények a ma forgalmazott legdrágább készítmények, többségükben árva gyógyszerek között is vezető szerepet töltenek be [15]. Az 1. táblázat a 10 legdrágább amerikai gyógyszert mutatja, amelyet kiegészítettem a pár héttel ezelőtt kereskedelmi forgalmazási engedélyt nyert Zynteglo adataival. A táblázatban feltűnő, hogy a legdrágább gyógyszerek sorát három génterápiás készítmény, nevezetesen Zolgensma, Zynteglo és Luxturna vezeti. Természetesen a készítmények ára országoként változik, de a jelen kérdés körbejárása céljából az Egyesült Államokban bejegyzett árak szolgáltatják a legjobb támpontot, annál is inkább, mert több új gyógyszer még csak ott került kereskedelmi forgalomba. Továbbá az Egyesült Államokban a gyártó cégek önálló feladata a gyógyszerek árának megállapítása, ár-stratégiájuk világosabban követhető. Más országokban a cégek és a nemzeti hatóságok tárgyalás útján határozzák meg a forgalomba kerülő gyógyszerek árát, illetve a forgalmazás során további, nem publikus ármódosítások történnek. Ezek ellenére a génterápiás készítmények nagyságrendileg kiemelkedően magas ára az eddig forgalmazott kémiai és biológiai gyógyszerekhez viszonyítva megmarad.

A génterápiás készítmények árai megdöbbentően magasak, a Novartis által forgalomba hozott, legdrágább Zol-

Gyógyszernév	Nemzetközi szabad név	Indikáció	Árva gyógyszer igen/nem	USA ár, US\$
Zolgensma	onasemnogene abeparvovec-Xioi	Spinális musculáris atrófia	igen	2 125 000
Zynteglo	onasemnogenum abeparvovecum	thalassemia	igen	1 800 000
Luxturna	voretigene neparvovec-rzyl (A1C még nincs)	Retinitis pigmentosa	igen	850 000
Myalepta	metreleptin A16AA07	Leptin hiány, familiáris generalizált lipodisztrófia	igen	778 314
Folotyn (EU-ban nem engedélyezett)	pralatrexat L01BA05	Perifériás T-sejt limfóma	nem	745 785
Solaris	eculizumab L04AA25	Atipikus hemolitikus urémias szindróma	igen	678 392
Blincyto	blinatumomab L01XC19	Philadelphia-kromoszóma negatív CD19 pozitív B-ALL	igen	641 533
Ravicti	glyceryl tri4-phenylbutyrate A16AX09	Urea-ciklus rendellenesség	igen	633 072
Lumizyme (Myosyme; EU)	alglucosidase alpha A16AB07	Glükogén tárolási betegség	igen	630 630
Actimmune	interferon-gamma 1-b for CGD	krónikus granulomatosis betegség (CGD)	igen	575 540
Takzhzyro	lanadelumab B06AC05	Örökletes angioödéma	igen	573 820

### 1. táblázat

Az Egyesült Államok piacán található 11 legdrágább készítmény (forrás [15] saját kiegészítéssel).

gensma ára 2 125 000 US\$. Az árképzés gondolatmenetének pontosabb megértéséhez szükséges a spinális muscularis atrophia (SMA) kórtani hátterének és a rendelkezésre álló gyógyszeres kezelések mechanizmusának áttekintése. A betegséget a survival motor neuron (SMN) gén mutációja okozza, melynek következtében nem termelődik megfelelő survival motor neuron protein, ami szükséges a motor neuronok működéséhez. A fehérjét ugyanazon kromoszómában elhelyezkedő SMN1 és SMN2 gének mindegyike kódolja, azonban az SMN2 sokkal kisebb mennyiségben termeli a szükséges fehérjét, mert a SMN2 gén mRNS transzkriptumából hiányzik az exon 7, melynek következtében a keletkező fehérje instabil, hamar lebomlik. A legsúlyosabb forma az SMN1 gén teljes hiánya, általában a gyerekek két éves kora előtt halálhoz vezet. A kevésbé súlyos betegség formákban nagyobb számú SMN2 kópia található, a betegség is később jelentkezik. A kór oki kezelését először Spinrasa (nusinersen) tette lehetővé. Spinrasa egy antiszensz oligonukleotida, mely az SMN2 pre-mRNS splicing silencer régióhoz kötődve leszorítja a splicing repressor fehérjét, ezáltal fokozza az exon 7 kód beépülését a mRNS-be. Az eredmény egy teljes hosszúságú mRNS, mely funkcióképes SMN fehérje termelődéséhez vezet az SMN1 gén károsodása ellenére. A gyógyszer hatásmechanizmusa kompetitív gátlás, ezért ismételt intrathekális adagolással biztosítani kell a megfelelő mennyiségű Spinrasa jelenlétét a cerebro-spinális folyadék térben [16].

Zolgensma a fenti gyógyszerrel ellentétben egy rekombináns módszerrel előállított önkomplementáló adeno-associált vírus (rAAV), melyben a kódoló gén szakasz dupla-hélix formában található a vektoron belül [8, 16]. Ilyen módon a bevitt gén azonnal rendelkezésre áll a replikációhoz és a génszakasz átírásához. A rAAV vektor jelentős központi idegrend-

szeri tropizmussal rendelkezik, ezért egyszeri intravénás adagolással lehet a génterápiát végezni. A nem osztódó idegsejtekben a gén expressziója hosszú időn keresztül lehetséges, feltételezések szerint életre szóló terápiás hatást biztosíthat. Az eddigi vizsgálati eredmények azonban csak pár éves megfigyelésre korlátozódnak, tehát ma még nem tudjuk, hogy milyen hosszú időn keresztül marad a beépült gén funkcióképes a betegen. Ez a kialakulóban lévő génterápia egyik legfontosabb kérdése, melyre csak hosszú évek megfigyelése adhat majd választ [17]. Ennek ellenére a Zolgensmát fogalmazó Novartis cég árképzési stratégiája egyszeri kezelésből és hosszú, remélhetőleg az egész életre kiterjedő terápiás hatásból indul ki.

Spinraza és Zolgensma is eredményesen alkalmazhatók SMA kezelésében, ezért a később megjelenő Zolgensma árának kialakításában Spinrazával nyert tapasztalatok jelentős szerepet kaptak. A Spinrazát intrathekálisan adagolják az első évben 4 alkalommal, majd évenként 3 alkalommal. A gyógyszer ára az első évben 750 000 US\$, majd a következő években 375 000 US\$. Zolgensma érték alapú árképzése a következő megfontolásokon nyugszik Novartis közlése alapján:

- Az ár legyen 50%-kal az ultra-ritka betegségek költség-hatás küszöbértéke alatt. 250 000 US\$ per QALY (Quality-Adjusted Life-Year)
- Az ár legyen 50%-kal az ultra-ritka gyermekgyógyászati betegségek 10 éves kezelési költségének ára alatt. (4,4 millió-5,7 millió US\$)
- Az ár legyen 50%-kal az SMA Spinrazával történő 10 éves kezelés költsége alatt, mely 4,1 millió US\$-t tesz ki.

A fenti elképzelések alapján az árat 2,12 millió US\$-ban állapították meg, melyet 5 év alatt, részletekben kell befizetni. A közzétett ár alapján számított értékek nagyságrendileg közel esnek az Egyesült Államokban gyakran idézett árva gyógyszer költség-hatás küszöb értékhez, mely 100-150 000 US\$/QALY [18-20].

A Zolgensma árképzésének elvei feltehetően jelentős hatással lesznek további génterápiás készítmények árának megállapítására. Az elmúlt hetekben fogadták be az Egyesült Államokban Zynteglo-t (Lentiglobin) a thalassaemia génterápiás kezelésére, melynek ára hasonló nagyságrendben van, 1 800 000 US\$. Ebben az esetben azonban a teljes terápiás költségbe még be kell számítani a csontvelő őssejtek izolálását, az ex-vivo gén bevitel laboratóriumi költségeit, melyhez jelentős számú multidiszciplináris-multiprofessionális munkacsoportot kell fenntartani; végezetül a beteg csontvelő sejtek elpusztítását célzó klinikai előkezelés, illetve a módosított őssejtek populációja alatt szükséges támogató betegellátás árát. Összességében tehát egyes gén terápiák jelentős további laboratóriumi és klinikai költségeket emésztenek fel. A Zynteglo árának tükrében az onkológiai betegek immun-kezelését célzó Kymriah, illetve Yeskarta CAR-T sejt terápia 400 000-500 000 US\$ közötti árai szinte alacsonynak tűnnek, noha a génterápiás módszer elvileg hasonló jellegű [12-14].

A Zolgensma árképzési stratégiájának indokolása önmagában logikus, jól érzékelteti a génterápiás készítményekre vonatkozó általános gondolatmenetet. A gyártó cégek úttörő kutatási, fejlesztési és gyártási kiadásai az új típusú, komplex génterápiás gyógyszerek esetében igen nagyok, hiszen számukra eddig ismeretlen problémát kell megoldani. A ritkán előforduló betegségek esetén az eladható gyógyszer mennyiség alacsony marad. A génterápia esetében további gondot jelent a cégek számára, hogy jelenleg a betegek egyszeri kezelésével számolnak, feltételezve, hogy a bevitt gén egy életen keresztül biztosítja a terápiás hatást. Ma még azonban korántsem biztos, hogy az egyszeri kezelés képes-e életen át tartó eredményt szolgáltatni [4, 7, 17]. Ezért e szempont beépítése az árképzési stratégiába etikailag eleve megkérdőjelezhető. Noha a jelenleg alkalmazott kezeléseket bizonyítottan hatásosak, a klinikai eredmények korántsem jelentik a betegek teljes gyógyulását, inkább pontosan mérhető funkcionális és életminőség javulást eredményeznek. Ezek természetesen az érintetteknek nagyon sokat jelentenek, a társadalom számára azonban a hosszabban túlélő betegek okán további jelentős egészségügyi kiadásokat okoznak [4, 7, 8, 9, 10, 11, 16]. Az elmondott megfontolások készítetik a cégeket arra, hogy az árva gyógyszerek, különösképpen a génterápiás készítmények árát nagyságrendileg a széles körben alkalmazott gyógyszerek feletti prémium árként állapítsák meg. A magas árak társadalmi elfogadhatóságát célozzák a részletfizetési lehetőségek, továbbá a várt hatás elmaradása esetén az ár kifizetésének elengedése.

Az árva gyógyszerek rendkívül magas ára azonban számos társadalmi és etikai problémát vet fel. A gyógyszerek kifejlesztésének tudományos hátterét az esetek jelentős hányadában a társadalom által fenntartott akadémiai kutatócsoportok tárják fel, az ipari fejlesztés ezekhez kapcsolódik. Az árva gyógyszerek fejlesztését támogatja a hatóságok által nyújtott ingyenes tanácsadás, a gyógyszerengedélyezéssel kapcsolatos kiadások jelentős csökkentése/elhagyása, valamint jelentős idejű piaci exkluzivitás biztosítása. Ezenkívül a ritka betegségek esetében már kisszámú beteg meggyőző kezelési eredménye alapján az árva gyógyszerek forgalombahozatali engedélyt kapnak [4, 5, 6]. E rendelkezések célja a fejlesztési költségek csökkentésével az árva gyógyszerek árának csökkentése. A cégek célja azonban nemcsak a kifejlesztésre fordított összeg visszanyerése, hanem az árva gyógyszerek kiemelten magas árával a nagyforgalmú, olcsóbb gyógyszerekhez hasonló bevétel és profit biztosítása.

A jelenlegi körülmények között az árva gyógyszerek fejlesztése az ipar számára kellőképpen nyereségesnek tűnik. Erre mutat, hogy a fejlesztés alatt álló gyógyszerek egyre jelentősebb hányadát az árva gyógyszerek, ezen belül a génterápiák teszik ki [21]. A molekuláris diagnosztikai eljárások számos kis betegcsoport azonosításához vezetnek, melyek jelentősen felduzzasztják a ritka betegségek csoportját. Az árva gyógyszerek fejlesztésével kapcsolatos társadalmi támogatás eddig alkalmazott elvei, a fejlesztési költségeket jelentősen meghaladó árképzés mellett elvesztik gyakorlati

és etikai értelmüket egyaránt [22]. Úgy tűnik, hogy a helyzet megérett egy alaposabb változtatásra, a jelenlegi rendszer újragondolására. Fontos volna a jelentős társadalmi ráfordítással összhangban álló alacsonyabb, a fejlesztési költségeket csak korlátozott mértékben meghaladó árva gyógyszer árakhoz vezető koncepciót kidolgozni, mely kielégítené az ipar és a társadalom érdekeit egyaránt. Újra meg kellene határozni azon betegségek körét, melyekhez a gyógyszerfejlesztés társadalmi támogatása szükséges. A jelenlegi rendszer fennmaradása esetén a ritka betegségek kezelése társadalmi szinten a jövőben megoldhatatlanná fog válni, mert az összességükben jelentős számú ritka kórban szenvedő beteg el fogja szívni a többi beteg elől az egészségügy rendelkezésre álló források nagy részét. Ellentétes egészségügyi politikai döntés viszont csökkentené a ritka betegségekben szenvedők számára a kezelésükhöz szükséges gyógyszerrekléz való hozzájutást. Tehát bármelyik megoldás kedvezőtlen a társadalom számára.

## MULTIDISZCIPLINÁRIS ÉS MULTIPROFESSZIONÁLIS GYÓGYSZERKUTATÓ ÉS BETEGELLÁTÓ MUNKACSOPORTOKKAL KAPCSOLATOS ETIKAI KÉRDÉSEK

A fejlett terápiás készítmények kérdéskörének komplexitása szükségessé teszi, hogy a fejlesztés folyamán, de sok esetben a készítmény bonyolult terápiás alkalmazása során is különböző szakorvosok, illetve nem-orvos diplomás szakértők bevonásával klinikai munkacsoportokat szervezzenek a sokrétű feladat ellátására. Az ex vivo génbevitelen alapuló eljárások esetén a végső terápiás készítmény a transzdukált izolált sejt készítmény. A szervezetbe történő visszajuttatás előtt gyakran a sejteket in vitro tovább kell tenyészteni a terápiához szükséges, nagyszámú gént hordozó sejt tömeg eléréséhez. Ilyen típusú munkacsoportokban biológusokat, immunológusokat, génterápiás szakembereket, esetleg egyéb szakértőket kell foglalkoztatni a beteg kezelését ellátó klinikus mellett. E komplex munkacsoportokban ma már nem elfogadható az eljárás teljes szakmai és etikai felelősségét a kezelőorvosra bízni. Korábban a klinikai vizsgálatokat a kezelőorvos egyedül, vagy kizárólag orvosokból álló multidiszciplináris csoportok végezték, ezért reális volt kizárólag az orvosok etikai felelősségével foglalkozni. E szemléletet tükrözi még ma is a Helsinki Nyilatkozat, mely szerint a kutatási alanyok védelméért a felelősséget mindig az orvos vagy más egészségügyi szakember köteles viselni, továbbá a betegeken és egészséges önkénteseken végzett kutatásokhoz mindig szükséges hozzáértő és megfelelően képzett orvos vagy más egészségügyi szakember felügyelete [23].

Az IFAPP (International Federation of Pharmaceutical Physicians and Pharmaceutical Medicine) etikai munkacsoportja részletesen foglalkozott ezzel a kérdéssel [24, 25]. Véleményük szerint a komplex szervezésű klinikai gyógyszerfejlesztési munkacsoportokban dolgozó valamennyi szakembernek közösen kell a vizsgálat gyakorlati felelőssége mellett az etikai felelősséget is viselnie, mivel egyedül a mun-

kacsoport egyetlen tagja sem képes a bonyolult beavatkozások tudományos hátterét és etikai vonatkozásait teljes mélységükben áttekinteni. Természetesen a közös felelősség elfogadása mellett a vizsgált személy biztonságának felügyelete, a vizsgált személy veszélyeztetettsége esetén a vizsgálat felügyeltése a munkacsoportban tevékenykedő kezelőorvos egyedüli etikai felelőssége marad. A nem-orvosi diplomával rendelkező munkatársaknak is számos sajátos etikai felelőssége van a vizsgálat során, például a beteg számára génsztruktúrált sejtek létrehozása az elfogadott Good Manufacturing Practice eljárás szerint, vagy a vizsgálatok lefolytatásához szükséges speciális biomarkerek mérése a Good Clinical Laboratory Practice elveinek betartásával.

A komplex munkacsoportok valamennyi szakemberét képezni kell a humán klinikai vizsgálatok módszertani és etikai kérdéseinek elsajátítására. A felkészítés eredményeként abból kell kiindulni, hogy a humán vizsgálatok etikai szabályai valamennyi tagra érvényesek. A felmerülő problémák elsősorban abból adódnak, hogy az eltérő szakmájú tagoknak különböző etikai prioritásai lehetnek az eltérő helyzetekben, ezért eltérően súlyozzák a felmerülő etikai problémákat.

Ezeket az etikai eltéréseket a munkacsoportok eredményes működéséhez tisztázni kell. A komplex munkacsoportok integritásának megtartásához figyelmet kell fordítani továbbá minden olyan probléma megbeszélésére, mely megakadályozhatja, hogy más szakmákhoz tartozó kollégák saját szervezetük szabályait követhessék. Végső soron az ilyen komplex munkacsoportok sikere attól függ, hogy a tagoknak bizalma legyen a többi munkatárs szakmai kompetenciája, személyi integritása, illetve etikai elvei iránt, és ennek alapján munkájukat a kölcsönös bizalom és tisztelet határozza meg [26].

A fent elmondottakból kitűnik, hogy a fejlett terápiás készítmények klinikai fejlesztésének és alkalmazásának komplexitása számos új tudományos, gazdasági és etikai kérdést vet fel. E hatások felismerése, elemzése fontos a komplex FTGyK alkalmazásának optimalizálásához. Feltehetően ezek a hatások egyre jelentősebben fogják a jövő orvosi gyakorlatát, az egészségügyi ellátás gazdaságosságát, sőt a klinikai vizsgálatokban és ellátásban résztvevő orvos és nem-orvos diplomával rendelkező munkatársak közös munkáját befolyásolni.

## IRODALOMJEGYZÉK

- [1] European Community. (2004). DIRECTIVE 2001/83/EC ON THE COMMUNITY CODE RELATING TO MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE as amended by Directive 2002 / 98 / EC of the European Parliament and of the Council of 27 January. Official Journal of the European Union, (November 2001), 67–128.
- [2] REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 13 November 2007 On advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004
- [3] Mukherjee S. (n.d.): The Promise and Price of Cellular Therapies. The New Yorker. Retrieved from <https://www.newyorker.com/magazine/2019/07/22/the-promise-and-price-of-cellular-therapies>. Megtekintve:2019.09.20.
- [4] Gene therapy's next instalment. (2019). Nature Biotechnology, 37:697–697. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0194-z> Megtekintve:2019.09.20.
- [5] Iqvia Institute, Aitken M and Kleunrock M: Orphan Drugs in the United States. 2018. <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/orphan-drugs-in-the-united-states-growth-trends-in-rare-disease-treatments.pdf5>. Megtekintve:2019.09.20.
- [6] European Medicines Agency. Orphan designation: Overview. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview> Megtekintve 2019. 09.20.
- [7] High KA and Roncarolo MD: Gene Therapy. New Engl J Med 381: 455-464, 2019; DOI: 10.1056/NEJMra1706910
- [8] Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, Kaspar, BK). Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. New England Journal of Medicine, 377(18), (2017) 1713–1722. doi:10.1056/NEJMoa1706198
- [9] Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA et al.: Safety and Efficacy of Gene Transfer for Leber's Congenital Amaurosis. N Engl J Med. 2008;358(21):2240-2248. doi:10.1056/NEJMoa0802315
- [10] Ribeil J-A, Magnani A, Magrin E et al.: Gene therapy in a patient with sickle cell disease. N Engl J Med. 2017;376(9):848-855. doi:10.1056/NEJMoa1609677
- [11] Locatelli F, Walters MC, Kwiatkowski JL et al.: Lentiglobin Gene Therapy for Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia (TDT): Results from the Phase 3 Northstar-2 and Northstar-3 Studies. Blood. 2018;132(Suppl 1):1025-1025. doi:10.1182/BLOOD-2018-99-1126P
- [12] CAR T cells: Engineering Patient's Immune Cells to Treat Their Cancer. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>
- [13] Morgan MA, Schambach A: Chimeric Antigen Receptor T Cells: Extending Translation from Liquid to Solid Tumors. Hum Gene Ther. 2018;29(10):1083-1097. doi:10.1089/hum.2017.251
- [14] Hartmann J, Schübler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ: Clinical development of CAR T cells-challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. EMBO Mol Med. 2017:e201607485. doi:10.15252/emmm.201607485

- [15] Carroll J: Gene therapies seize the top of the list of the most expensive drugs on the planet and that trend has just begun. <https://endpts.com/gene-therapies-seize-the-top-of-the-list-of-the-most-expensive-drugs-on-the-planet-and-that-trend-has-just-begun/S>
- [16] Rao VK, Kapp D, Schroth M: Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: An Emerging Treatment Option for a Devastating Disease. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(12-a Suppl):S3-S16. doi:10.18553/jmcp.2018.24.12-a.s3
- [17] Helping to accelerate cures: Regulating the rapidly evolving field of cell and gene therapies. Interview with Peter Marks of the US Food and Drug Administration. <https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/helping-to-accelerate-cures-regulating-the-rapidly-evolving-field-of-cell-and-gene-therapies> Megtekintve 2019.09.20
- [18] Institute for Clinical and Economic Review (ICER): Spinraza and Zolgensma for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value. 2018. [https://icer-review.org/wpcontent/uploads/2018/07/ICER\\_SMA\\_Final\\_Evidence\\_Report\\_040319.pdf](https://icer-review.org/wpcontent/uploads/2018/07/ICER_SMA_Final_Evidence_Report_040319.pdf) Megtekintve 2019.09.20
- [19] Novartis rolls out its next big drug at a price of \$2.12M - let the gene therapy pricing debate begin. <https://endpts.com/novartis-rolls-out-its-next-big-drug-at-a-price-of-2-12m-let-the-gene-therapy-pricing-debate-begin/> Megtekintve 2019.09.20
- [20] ICER Comments on the FDA Approval of Zolgensma for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. [https://icer-review.org/announcements/icer\\_comment\\_on\\_zolgensma\\_approval/](https://icer-review.org/announcements/icer_comment_on_zolgensma_approval/) Megtekintve 2019.09.20
- [21] Carroll J: Top 20 players. everybody loves an orphan especially when they come with blockbuster sales and a long run of exclusivity. <https://endpts.com/top-20-players-everybody-loves-an-orphan-especially-when-they-come-with-blockbuster-sales-and-a-long-run-of-exclusivity/> Megtekintve 2019.09.20
- [22] Thomas S, Caplan A: The Orphan Drug Act Revisited. *JAMA – J Am Med Assoc.* 2019;321(9):833-834. doi:10.1001/jama.2019.0290
- [23] WMA Declaration of Helsinki (2013). Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Available online at: <https://www.wma.net/policiespost/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-researchinvolving-human-subjects/>
- [24] Kerpel-Fronius S, Becker S, Barrett J et al.: The shared ethical responsibility of medically and non-medically qualified experts in human drug development teams. *Front Pharmacol.* 2018;9(SEP).doi:10.3389/fphar.2018.00843.
- [25] Kerpel-Fronius S, Becker S, Barrett J et al.: IFAPP International Ethics Framework for Pharmaceutical Physicians and Medicines Development Scientists (PPS & MDSS\*). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00843/full#supplementary-material> Megtekintve 2019.09.20
- [26] Gallagher A, Gannon C: Special Report Difficult Decisions in Cancer Care – Conducting an Ethics Case Analysis. 2011:101-105. doi:10.17925/EOH.2011.07.02.101

## A SZERZŐ BEMUTATÁSA



**Dr. Kerpel-Fronius Sándor** 1964-ben szerzett diplomát „summa cum laude” minősítéssel a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. Szakvizsgát orvosi laboratóriumi vizsgálatokból és klinikai farmakológiából szerzett. Kandidátusi fokozatot 1972-ben, az Orvostudományok doktora fokozatot 1988-ban szerezte meg. 1964-1975 között gyakor-

nok-adjunktus a Semmelweis Egyetem (Budapesti Orvostudományi Egyetem) Anatómiai Intézetében. Idegrendszeri kutatásai során több tanulmányutat tett: Karolinska Institute Farmakológiai Intézetében (1967-68); A.P. Sloan Fellowship in Neurobiology, Maryland University, Baltimore, USA (1972-74); EMBO (European Molecular Biology Organization) Stockholm University Biokémiai Intézet (1974).

1975-1999 között tudományos főmunkatárs, majd tudományos osztályvezető az Országos Onkológiai Intézetben. 1984-ben a Free University of Amsterdam Onkológiai Intézetében, töltött 6 hónapot, 1987-től 1 évig visiting professzor a Wayne State University Hematológiai és Onkológiai Intézetében, Detroit, USA. 1989-2001 között a nemzetközi gyógyszer-

iparban dolgozott külföldön. 1999-től a Semmelweis Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézetének egyetemi tanára, a klinikai farmakológiai oktatás vezetője, jelenleg nyugdíjasként tudományos tanácsadó; 2002-ben egy évig az Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatója.

**Bizottsági tagságok:** az Egészségügyi Tudományos Tanács Gyógyszeralkalmazási Bizottságának elnöke (2001-2002), 2004-től a Semmelweis Egyetem Gyógyszerterápiás Bizottságának elnöke; 2007-től az International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians (IFAPP) vezetőségi tagja, az Etikai Munkacsoport vezetője.

**Kitüntetések:** a Lengyel Klinikai Onkológiai Társaság tiszteletbeli tagja; Honorary Fellow of the Faculty of Pharmaceutical Medicine of the Royal College of Physicians of the United Kingdom (2016), a Szent István Akadémia tagja (2001), 1987-ben az MTA Novicardin, 2005-ben LAM, 2008-ban Issekutz-díjat kapott.

Szerkesztője a *Frontiers in Pharmacology*, *Pharmaceutical Medicine and Outcome Research*; *Frontiers in Medicine*, *Regulatory Science* lapoknak. Az IME Interdiszciplináris Magyar Egészségügy tudományos folyóirat Farmakológia rovatvezetője.