

Onkológia & Hematológia

AZ ONCOLOGY FOLYÓIRAT MAGYAR NYELVŰ KIADÁSA

- 56 Vérrögképződés és vérzés onkológiai betegekben: klinikai szcenáriók és kihívások**
Kimberly M. Komatsubara, David L. Diuguid

A krónikus lymphoid leukaemia kezelésének aktualitásai

- 60 Az emlőrák agyi metasztázisainak multidiszciplináris kezelése**
Timothy M. Zagar, Amanda E. D. Van Swearingen

- 73 Az előrehaladott csírasejtes tumorok kezelése 2016-ban: a Memorial Sloan Ketteringben alkalmazott megközelítés**
Samuel A. Funt, Darren R. Feldman, George J. Bosl

- 88 A Bcl-2-gátlás – új támadáspont a hemato-onkológiában**
Szász Róbert

- 91 A SABRINA-vizsgálat eredményei**
Rosta András

- 94 Venetoclax a krónikus lymphocitás leukaemia kezelésében**

- 99 Az emlőrák genetikai sokszínűsége, mutáns jelpályák és a rákossejtek szerepe az emlőrák kialakulásában és progressiójában, 1. rész**
Gulya Ernő, Besznyák István, Gődény Mária, Svastics Egon, Tóth József

- 107 Meggondolások a biohasonló készítmények onkológiai alkalmazásait illetően**
Torday László, Dank Magdolna, Ostoros Gyula, Géczi Lajos, Landherr László, Kovács Gábor, Pintér Tamás, Horváth Zsolt

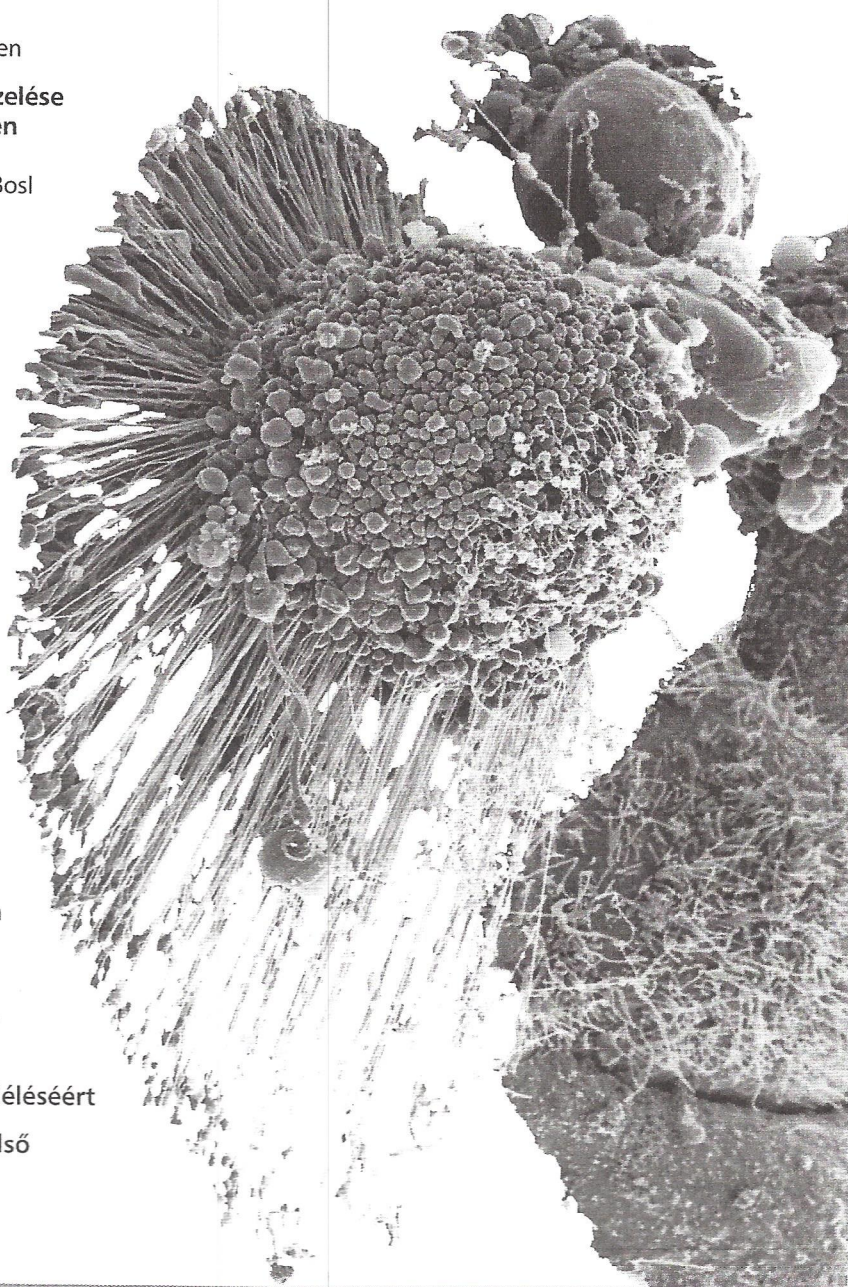
- 112 A testtömegvesztés és a BMI a túlélés prediktora tumoros megbetegedésekben**

- 116 Az ESMO által bevezetett klinikai haszon mérését szolgáló skála a mindennapi gyakorlatban: a Bécsi Orvosegyetem való életben szerzett tapasztalata**

- 120 Oncology Servier: A betegek hosszabb túléléséért**

- 122 ESMO 2016: A MONALEESA-2-vizsgálat első eredményei**

- 125 Milyen szerepet tölthet be a C-vitamin a daganatos megbetegedésekben?**



TORDAY LÁSZLÓ DR.¹, DANK MAGDOLNA DR.², OSTOROS GYULA DR.³, GÉCZI LAJOS DR.⁴, LANDHERR LÁSZLÓ DR.⁵, KOVÁCS GÁBOR PROF. DR.³, PINTÉR TAMÁS DR.⁶, HORVÁTH ZSOLT DR.⁷

Meggondolások a biohasonló készítmények onkológiai alkalmazásait illetően

Bevezető

A biológiai gyógyszerek mára nélkülözhetetlen részévé váltak a gyógyításnak. Ilyen készítmények például a hormonok, interferonok, interleukinok, monoklonális antitestek, vakcinák. Közös jellemzőjük, hogy specifikus támadásponton ható, nagyméretű, komplex szerkezetű fehérjék, amelyeket élő szervezetekben állítanak elő. A fejlesztés és az előállítás speciális jellemzői miatt ezen gyógyszerek ára magas, használatuk emiatt általában költséges, és ez nagy terheket ró a terápiák finanszírozóira. Számos állam szabályozása azonban lehetővé teszi, hogy azt követően, hogy egy eredeti biológiai gyógyszer szabadalmi védettsége lejár, a gyártóknak lehetősége nyílik arra, hogy úgynevezett biohasonló készítményeket hozzanak forgalomba. A biohasonló készítmények jelentőségét az árak adja, ezek a készítmények az eredeti biológiai gyógyszerénél kedvezőbb áron juthatnak a piacra.

Az olcsóbb terápiás lehetőségek iránti kifejezett igény miatt számos biohasonló készítmény megjelenése várható. Ez a tény a jövőben jelentősen befolyásolhatja az onkológiai kezelések mindennapi gyakorlatát, ezért szükségesnek tartjuk a biohasonlósággal kapcsolatos nemzetközi és hazai szabályozások áttekintését, és orvosszakmai véleményünk megfogalmazását.

A biohasonlóságról

A biohasonló gyógyszerek olyan biológiai készítmények, amelyek egy, az Európai Unió területén már regisztrált biológiai gyógyszer hatóanyagának biohasonlónak minősített változatát tartalmazzák.

Az ilyen készítmények eredeti gyógyszerrel való hasonlóságát kiterjedt analitikai, nem klinikai és klinikai vizsgálatokkal kell igazolni, mind minőségi, hatásossági, mind pedig gyógyszerbiztonsági tekintetben (1). A biohasonló készítmények törzskönyvezésével kapcsolatban az EMA (European Medicines Agency) 2005-ben adta ki először útmutatóját, amelyet azóta már több alkalommal is frissített. Az egyéb biológiai molekulákkal foglalkozó anyagok mellé 2012-ben került publikálásra az első, speciálisan a biohasonló monoklonális antitestekről szóló útmutató is.

Jelenleg a biohasonló gyógyszerek szabályozása terén a legkiforrottabb és a legkidolgozottabb irányelvekkel az EMA rendelkezik, és az EMA útmutatói alapján az Európai Unió területén az elmúlt évtizedben már számtalan biohasonló készítmény törzskönyvezése meg is történt.

Fontos tény, hogy a biológiai gyógyszerekről rendkívül összetett szerkezetű, valamint bonyolult és érzékeny biológia rendszereket felhasználó gyártási folyamataik miatt nem készíthető pontos másolat. Emiatt az EMA törzsköny-

vezési gyakorlata a biohasonló gyógyszerek tekintetében eltér a generikus gyógyszereknél megszokottaktól (1).

A generikus törzskönyvezési eljárások alapja a generikus és az eredeti készítmény farmakokinetikájának összevetése, az azonos hatás, azaz a farmakodinamikai egyezés a farmakokinetikai egyezés alapján kerül kimondásra. A biohasonló készítmények esetében a biohasonló törzskönyvezéshez szükséges információk alapján a farmakodinamikai jellemzőket vizsgáló klinikai vizsgálatok adják, amelyeket megfelelő analitikai és nem klinikai vizsgálati adatok után lehet lefolytatni (2).

A biohasonló törzskönyvezésben előírt összes vizsgálati fázis alapvető célja az összehasonlítás, azaz a referencia- és a biohasonló termék közötti minden lehetséges eltérés felismerése, majd a talált eltérések esetében azok klinikai relevanciájának meghatározása. Mindehhez a klinikai vizsgálatok tekintetében megfelelő statisztikai erővel bíró, homogén és szenzitív populáción történő, lehetőség szerint ekvivalencia-vizsgálatra van szükség, a megfelelően szenzitív végpontok meghatározásával (3).

A biohasonló törzskönyvezés egyik sajátos lehetősége az indikáció extrapolációja. Ez azt jelenti, hogy abban az esetben, ha a biohasonló készítménynek a referencia biológiai gyógyszerhez való kellő mértékű farmakodinamikai hasonlóságát egy kiválasztott indikációban megerősítik, akkor megfelelő tudományos megalapozottság esetén az ebben az egy indikációban megszerzett hatásossági és gyógyszerbiztonsági eredményeket az eredeti gyógyszer

¹Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged; ²Semmelweis Egyetem, Onkológiai Központ, Budapest; ³Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Budapest; ⁴Országos Onkológiai Intézet, Budapest; ⁵Uzsoki utcai Oktató Kórház, Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Budapest; ⁶Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Onkoradiológiai Osztály, Győr; ⁷Debreceni Egyetem, Onkológiai Klinika, Debrecen

többi indikációjára is extrapolálhatják. Ilyen módon a biohasonló készítmény a biohasonló törzskönyvezést követően az eredeti biológiai gyógyszer azon indikációiban is alkalmazható lesz, amelyekben nem történtek összehasonlító klinikai vizsgálatok.

Az indikáció extrapolációjának bázisát a biohasonló törzskönyvezés során megszerzett adatok összessége szolgáltatja, nem pusztán a vonatkozó klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat. Ugyanakkor nem szabad megfeledkezni arról sem, hogy éppen az indikáció extrapolációjának mechanizmusából fakadóan a biohasonló törzskönyvezés pillanatában rendelkezésre álló klinikai tapasztalat a biohasonló gyógyszer vonatkozásában az originális biológiai gyógyszereknél megszokottnál korlátozottabb terjedelmű lesz. Ez a tény különös jelentőséggel bír a piacra kerülést követő időszakban történő farmakovigilancia-tevékenységek szempontjából.

Az EMA irányművei szerint minden törzskönyvezett biohasonló készítmény az eredeti biológiai gyógyszerrel azonos hatásosságának és biztonságosságának tekintendő, ugyanakkor vannak olyan, speciálisan a biológiai gyógyszerekkel kapcsolatos jellemzők, amelyeket a biohasonló gyógyszerek felhasználásakor mindenképpen át kell gondolnunk. Ezeket tekintjük át a következő bekezdésekben.

A biohasonló gyógyszerek automatikus gyógyszerértékelési helyettesíthetőségéről és a terápia közbeni felcserélhetőségéről (switch)

A biohasonló készítmények helyettesíthetőségével kapcsolatban számos, aggodalomra okot adó kérdés merül fel.

A biológiai szerek fehérjék, a szervezet az alkalmazott biológiai gyógyszereket idegen fehérjeként felismerve immunválasszal, antitestképzéssel reagálhat. Az így megjelenő biológiai gyógyszerellenes antitestek legjobb esetben nem járnak klinikailag észlelhető következményekkel, de kevésbé szerencsés esetben veszélyeztethetik a terápia hatékonyságát, vagy akár a beteg életét is. A biológiai gyógyszerek hatására je-

lentkező immunogenitás három lehetséges klinikai következménnyel járhat (4). Egyrészt kialakulhat súlyos allergia, esetenként anafilaxiás reakció. Másrészt olyan neutralizáló antitestek jelenhetnek meg, amelyek a biológiai gyógyszer hatását csökkenthetik. Harmadrészt, a kívülről bevitt fehérje ellen képződő antitestek a szervezetben endogén módon termelődő saját fehérjék ellen is autoimmun reakciót indukálhatnak.

Mivel a biohasonló biológiai gyógyszerek abból kifolyólag, hogy egymástól eltérő biológiai rendszerekből nyelik ki őket, és egymástól eltérő izolálási/tisztítási eljárásokon esnek át, nem egymás pontos másolatai. Előfordulhat az is, hogy a kinyerési eljárás végén megmaradó szennyezőanyag-maradékok, oldószerek, stabilizálóközegek, vagy a forgalombahozatalra használt tárolóeszközök vegyi összetétele is különbözik egymástól (termék-, illetve előállítás-függő faktorok). Ezek a tényezők, mivel meghatározzák egy biológiai gyógyszer lehetséges térszerkezeit, meghatározzák annak immunológiai potenciálját is. Így, hasonló fő hatás esetén két biohasonló készítmény immunológiai jellemzői különbözhetnek egymástól. Ezt a különbséget befolyásolhatja még számos más beteg- vagy betegségfüggő faktor is. (4, 5).

A fentiek alapján egy biológiai gyógyszer valódi immunogenitási potenciálja csak valós körülmények között, a már emberen történő alkalmazás során derül ki. Emiatt számos publikációban megfogalmazott aggodalom az, hogy a biohasonló biológiai gyógyszerek váltogatása egy beteg terápia során fokozhatja a specifikus biológiai gyógyszerellenes antitest képződésének kockázatát, ezért lehetőség szerint kerülendő (6). Ezt az elgondolást azonban minden kétséget kizáróan egyelőre nem sikerült sem igazolni, sem cáfolni.

Az EMA a biohasonló készítmények törzskönyvezését és felhasználását nagyon sok tekintetben részletesen szabályozza, ugyanakkor a biohasonló gyógyszerek felcserélhetőségének szabályozását a tagországokra bízta (3).

A biohasonló készítmények vonatkozásában a felcserélhetőségnek két formája lehetséges. Az egyik a készítmények automatikus gyógyszerértékelési helyettesíthetőségét takarja, a másik a beteg kezelése során a biohasonló készítmények alkalmazásának váltogatása (switch) azonos terápiás cél elérése érdekében.

Hazánk azon országok közé tartozik, ahol a biohasonló biológiai gyógyszerek automatikus gyógyszerértékelési helyettesíthetősége nem engedélyezett. A gyógyszerértékelési forgalomba került gyógyszerek helyettesíthetőségének lehetősége hazánkban jól körülírt törvényi háttérrel rendelkezik. Azokat a gyógyszereket, amelyeket a gyógyszerész – amennyiben az orvos nem jelölte a recepten egyértelműen, hogy nem engedélyezi az általa választott készítmény gyógyszerértékelési helyettesítését – egymás helyettesítőjeként a betegnek kiadhat, egy, az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) által összeállított lista (7) tartalmazza. Ezen a listán jelenleg biohasonló biológiai gyógyszerek nem szerepelnek, így ezek automatikus helyettesíthetősége jelenleg értelemszerűen nem engedélyezett. Ezt a hazai gyakorlatot, amelynek célja az, hogy ne történhessen az orvos tudomása nélkül a biológiai gyógyszerek esetében készítményváltás, üdvöztőnek tartjuk, amely a betegbiztonságot teljes mértékben szolgálja, és mindenképpen követendő a jövőben is.

A biohasonló készítmények váltogatásának (switch) lehetőségével kapcsolatban hazánkban a helyzet már nem ennyire egyértelmű. A switch ez esetben azt jelenti, hogy a beteg egy biológiai gyógyszerrel korábban megkezdett kezelése egy másik, de biohasonló (nem szükségszerűen azonos INN [International Nonproprietary Names] nevű) készítménnyel folytatódhat (8). Ráadásul ilyen váltások a kezelési periódusok alatt többször is előfordulhatnak. Hazánkban a specifikus készítményekkel kapcsolatos specifikus finanszírozási változások, amelyek értelemszerűen a felhasznált gyógyszerek vonatkozásában a legolcsóbb terápiás lehetőségek használatát preferálták, sok-

szor kényszerítették a kezelőorvost switch-re, még akkor is, ha ezzel esetleg szakmailag nem értett egyet. A támogatás megváltozása ráadásul a kényszerű switch-et nem is az esetleg azonos INN nevű, hanem az azonos ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) hatástani osztályba tartozó biohasonló gyógyszerek közt hajtatta végre. Az ilyen rendelkezésekkel érintett terápiás területeken (EPO- és GCSF-használat) szerencsére a kezelés relatíve rövid, a kívánt hatás többnyire szupportív jellegű és gyorsan észlelhető, értékelhető.

Az első monoklonális antitest biohasonló készítményt, a biohasonló anti-TNF α infliximabot az EMA 2013-ban regisztrálta. Hazai alkalmazása tételes finanszírozási eljárás keretein belül valósul meg. Az infliximab esetében a finanszírozó nem kényszerítette az orvosokat a switch jellegű terápiaváltásra: a már megkezdett, sikeres terápiák esetében finanszírozta az eredetileg alkalmazott eredeti infliximab készítménnyel történő további kezeléseket is. Az újonnan indított terápiák esetében azonban az aktuálisan legolcsóbb készítményt kell választani.

Valószínű, hogy a közeljövőben forgalomba kerülő, az onkológiai terápiákban alkalmazandó monoklonális antitestek esetében is ez a megközelítés lesz az elfogadható. Ennek oka az, hogy a monoklonális antitestek esetében a hatás kifejlődése nem mutatható ki olyan egyértelműen és gyorsan, mint az erythropoetinek vagy a kolóniastimuláló faktorok esetén, így egy esetleges hatásbeli különbség két biohasonló készítmény között, vagy a hatás elmaradásának (például neutralizáló antitest miatt) észlelése késlekedhet. Nem elhanyagolható szempont az is, hogy a monoklonális antitestekkel végzett onkológiai kezelések célja a betegek végleges meggyógyítása, vagy a túlélési mutatók javítása, nem pedig egyszerű szupportáció. Emiatt az olyan, a kezelés sikerességét veszélyeztető kockázati tényezők, amelyeket nem szakmai indokok alapján kellene mind az orvosnak, mind a betegnek vállalnia, sokkal kevésbé tűnnek elfogadhatónak, mint a szupportív kezelések esetében.

Switch alkalmazása kapcsán felmerülhet az eltérő immunogenicitás vagy a biohasonló gyógyszer által indukált immunreakció kérdése is. Szolid adatokkal a probléma jellegéből fakadóan ebben a kérdéskörben még nem rendelkezünk, de az irodalomban, néhány esetben már leírásra került, hogy biohasonló készítmények eltérő immunogenicitási profillal rendelkezhetnek.

A switch stratégia alkalmazása ellen szól az is, ha a beteg kezelésében különféle biohasonló készítmények kerülnek felváltva használatra, egy esetlegesen jelentkező mellékhatás esetén nem lesz egyértelműen megállapítható a mellékhatást kiváltó készítmény. A biohasonló gyógyszerek törzskönyvezése limitált mennyiségű klinikai tapasztalat és adat megszerzésén alapul, így ezen készítmények mellékhatásprofiljának pontosítása csak a hétköznapi felhasználás során szerzett tapasztalatok által válik lehetségessé. Amennyiben a rendszeresen alkalmazott switch miatt az észlelt mellékhatás nem rendelhető egyértelműen egyik alkalmazott biohasonló készítményhez sem, az újonnan törzskönyvezett biohasonló gyógyszerek mellékhatásprofiljának feltérképezhetősége és hatásának további értékelése súlyos károkat szenved, és nem derül fény sem egy esetleges fokozottabb gyógyszerbiztonsági kockázatra, sem pedig egy lehetséges terápiás előnyre.

Azt gondoljuk, hogy a monoklonális antitest típusú biohasonló gyógyszerek esetében a finanszírozó által kényszerített, és nem szakmai alapon történő switch számos kockázatot rejt magában, amely több lehet, mint az olcsóbb hozzáféréseken keresztül realizálható gazdasági előny, így ezeknél a biológiai gyógyszereknél a jövőben az infliximab kapcsán meghonosodott finanszírozói gyakorlatot tekintjük követendőnek.

A biohasonló gyógyszerekre vonatkozó farmakovigilanciáról

A gyógyszerbiztonsági követelményeket számos szabályzás írja körül. A meghatározó jogi alapokat az Európai Parlament 2001/83/EC direktívája szol-

gáltatja, ennek kiegészítéseként azonban számos EMA irányelv is napvilágot látott. 2016-ban az EMA publikálta a speciálisan biológiai gyógyszerekről szóló GVP (good pharmacovigilance practices) útmutatóját (9). Az útmutató kiemeli, hogy a biológiai gyógyszerek olyan speciális jellemzőkkel rendelkeznek, amelyeket gyógyszerbiztonsági szempontból figyelembe kell venni. Ilyen jellemző az, hogy a biológiai gyógyszerek a piaci forgalmazás időtartama alatt áteshetnek gyártási folyamatváltozásokon. Emiatt különösen fontos az, hogy a mellékhatás-jelentések alkalmával az alkalmazott gyógyszer batch-száma is feltüntetésre kerüljön. Az immunogenitás kérdését is kiemelte a frissített irányelv, azt hangsúlyozva, hogy a biohasonló készítmények esetében a törzskönyvezéshez elvégzett klinikai vizsgálatokból származó adatok általában nem elegendőek a ritka mellékhatások feltérképezéséhez, ezért a posztmarketing időszakban is szükséges a fokozott odafigyelés. Az útmutató szerint a nyomonkövethetőség is kiemelt fontosságú. A biohasonló gyógyszerek megjelenésével egy INN névhez több biohasonló készítmény is tartozhat, így egy felmerülő probléma esetén pusztán az INN név megadása nem teszi egyértelművé, hogy pontosan melyik volt az alkalmazott készítmény. A biohasonló biológiai gyógyszerek esetében kiemelten fontos, hogy a mellékhatásjelentések tartalmazzák a gyógyszer márkanevét, ami lehetővé teszi az alkalmazott készítmény pontos azonosítását. Ugyanilyen fontos információ az alkalmazott biológiai gyógyszer batch-száma is, ugyanis az egyes sorozatok között a gyógyszer és az előállítási folyamatok jellegéből fakadóan lehetnek különbségek.

A hazai gyakorlatban a tételes finanszírozási rendszer és a hozzá kapcsolódó jelentési kötelezettség kiválóan alkalmas lehet a mellékhatások nyomonkövetésére. A tételes adatlapon orvosi oldalról rögzítésre kerül a finanszírozott biológiai szer alkalmazásával összefüggésben lévő összes releváns orvosi információ – beleértve a betegre, és a nem kívánatos eseményekre vonat-

kozó adatokat is – emellett a jóváhagyó kórházi gyógyszerészek rögzíthetik az alkalmazott készítmény nevét és batch-számát is.

Ehhez a megoldáshoz hasonlóan, rendkívül szoros nyomonkövetést tennie lehetővé egy olyan rákregiszter alkalmazása, amelyben a terápiás beavatkozásokat is nyomon lehetne követni. Egy ilyen rendszer használatának bevezetése a mellékhatások effektív követésén kívül releváns adatokat tudna szolgáltatni a biohasonló készítmények valós klinikai beneficiumát illetően, akár az extrapolált indikációkban is.

A biohasonló gyógyszerek alkalmazási előírásának információtartalmáról

Az alkalmazási előírás képezi a gyógyszerrel szóló információk elsődleges és legfontosabb forrását. Ezért fontosnak tartjuk, hogy minden olyan információ szerepeljen benne, amely a terápiás döntésre hatással lehet.

Christian K. Schneider 2012-ben megjelent publikációjában (2) a biohasonló monoklonális antitestek alkalmazási előírásainak tartalma kapcsán három változatot fogalmazott meg, amely felosztás később az EBE (European Biopharmaceutical Enterprises) „Tell me the whole story” című cikkében is visszaköszönt (10).

A generikus megközelítés esetében a biohasonló készítmény alkalmazási előírása pontosan megegyezik a referencia gyógyszerével. A második, az úgynevezett „új gyógyszer” megközelítés teoretikus, eszerint az alkalmazási előírásnak csak a biohasonló készítménnyel szerzett információkat kellene tartalmaznia. A publikációban harmadikként megfogalmazott kombinált megközelítés szerint összeállított alkalmazási előírás az előzőekkel szemben mind a referenciagyógyszer, mind pedig a biohasonló készítmény releváns adatait tartamazná. A vezető gyógyszerhatóságok közül az EMA a generikus megközelítést, míg a Kanadai és a Svájci Gyógyszerügyi Hatóság (Health Canada, SwissMedic) a kombinált megközelítést alkalmazza.

Az EMA gyakorlatával szemben azonban úgy gondoljuk, hogy a biohasonló gyógyszereket alkalmazó orvos csak abban az esetben tud felelős döntést hozni a terápia megválasztásakor, ha az alkalmazott gyógyszerre vonatkozó releváns információk a rendelkezésre állnak. Az EMA által jóváhagyott biohasonló gyógyszerek alkalmazási előírása a generikus megközelítésnek megfelelően az eredeti gyógyszer alkalmazási előírásának másolata, amely a biohasonló készítményre vonatkozó speciális információkat nem tartalmazza.

Orvosként fontos információnak tekintjük önmagában azt a tényt, hogy az adott készítmény törzskönyvezése biohasonlóként történt, ezért ennek egyértelmű és hangsúlyos feltüntetését mindenképpen szükségesnek tűnik. Rendkívül fontos és releváns információ az is, hogy a biohasonló készítményt milyen módon és mely indikációkban vették össze az eredeti biológiai gyógyszerrel, és melyek azok az indikációk, amelyeket a biohasonló gyógyszer extrapoláció révén nyert el. A biohasonló gyógyszerek alkalmazási előírásai jelenleg az eredeti biológiai gyógyszerrel végzett klinikai vizsgálatok eredményeit tartalmazzák, a valóban vizsgált biológiai gyógyszer pontos megjelölése nélkül, ami számos félreértésre adhat okot.

Úgy gondoljuk, hogy az alkalmazási előírásokban leírt klinikai vizsgálatok esetében hasznos tudni, hogy melyik biológiai gyógyszerrel végezték az adott vizsgálatokat, illetve minden egyes biohasonló biológiai gyógyszer esetében elvárható lenne a biohasonlóságot bizonyító klinikai vizsgálatok rövid bemutatása is. Annak ellenére, hogy ezek az információk elérhetők ugyan az EMA honlapjának Public Assessment Report (EPAR) felületén, nem életszerű az az elvárás, hogy a napi betegellátási gyakorlat során felmerülő kérdés esetén az orvos információszerzés céljából felkeresse ezt a felületet. Ezt egy korábbi kutatás is megvilágította (11), amely szerint információszerzés céljából az orvosoknak csak elenyésző hányada keresi fel az EMA EPAR felületét, míg a

gyógyszerek alkalmazási előírása a publikált szakirodalmat követően a második legfontosabb használatban lévő információforrás. Mindezek miatt kiemelten fontosnak tekintjük, hogy a biohasonló gyógyszerek alkalmazási előírása mind az eredeti gyógyszer, mind a biohasonló készítmény klinikai vizsgálati eredményeit és a törzskönyvezési eljárás előzőekben leírt egyéb releváns információit is tartalmazza.

A biohasonló biológiai gyógyszerek alkalmazásával elért megtakarítások felhasználásáról

A biohasonló biológiai gyógyszerek bevezetése kapcsán várhatóan megjelenő árverseny a terápiás költségek csökkentését fogja eredményezni az onkológiai ellátás területén is.

A generikus gyógyszerekkel összehasonlítva, a biohasonló szerek kifejlesztése a kapcsolódó klinikai vizsgálatok miatt drágábbak, a gyártási költségek magasabbak. A gyártók a biohasonló gyógyszerre vonatkozóan nem tudnak annyi adatot bemutatni, mint az eredeti készítmények gyártói, így szakmai együttműködésük a felírókkal nem lehet olyan szoros, sőt, a hasonlóság kimondásával kapcsolatban felmerült problémák miatt a piacra kerülés után is további igény lehet újabb klinikai vizsgálatokra. Ezek a tényezők a biohasonló gyógyszerek tervezett árát növelhetik, és lassíthatják használatuk elterjedését. Így valószínű, hogy a generikus gyógyszerekhez képest a piacra kevesebb biohasonló gyógyszer lép be, és az árverseny sem lesz olyan erős. Ezek a faktorok magyarázhatják azt, hogy a biohasonló és a referenciagyógyszerek között általában kevesebb, mint 30% árkülönbség van, amely a generikus gyógyszerek bevezetésével elért 80% körüli árcsökkenéshez képest kevésnek tűnik. Tekintve azonban a biológiai gyógyszerek magas árát, a biohasonló készítmények alkalmazásával elért megtakarítás jelentős összeg lehet.

A biohasonló biológiai gyógyszerek megjelenésével párhuzamosan azonban újabb és újabb gyógyszeres terápiás lehetőségek jelennek meg az onkológi-

ában, amelyek a magyar betegek számára sokszor sokáig elérhetetlenek maradhatnak.

Egy új terápiás lehetőséget jelentő gyógyszer használatba vétele a hatások és a mellékhatásokat illetően mindig valamilyen szintű bizonytalansággal jár, hiszen a klinikai vizsgálatok adatai speciális körülmények között, limitált számú, sokszor meglehetősen jól körülhatárolt betegcsoportba tartozó beteg vizsgálata kapcsán születnek. Amennyiben azonban az új terápiás eljárás alkalmazása a korábbiakhoz képest egy jobb eredményeket adó kezelés lehetőségét rejti magában, ez a bizonytalanság az orvosok és a betegek részéről elfogadható.

A biohasonló biológiai gyógyszerek alkalmazásával kapcsolatban azonban nem egy „jobb terápiás lehetőség” érkezik, hanem az eredeti gyógyszerhez hatásában hasonló, de annál olcsóbb gyógyszerváltozat kerül alkalmazásra, miközben a hatásokat és mellékhatásokat illetően a kockázatok minimalizálására irányuló gyógyszerhatósági engedélyezési eljárás ellenére is megmarad egyfajta bizonytalanság. Ennek meglétét az engedélyező gyógyszerhatóság is elismeri azzal, hogy speciális farmakovigilancia- és kockázatmentesítési tervek elkészítését kéri a biohasonló biológiai gyógyszerek gyártóitól.

Úgy gondoljuk, hogy a biohasonló biológiai gyógyszerek alkalmazása során jelentkező ilyesfajta bizonytalanságot azonban csak akkor érdemes vállalni, ha a biohasonló biológiai gyógyszerek alkalmazásával elért megtakarítás az új terápiás lehetőségek finanszírozásának megnyílását fogja jelenteni.

Más szavakkal leírva, a biohasonló biológiai gyógyszerek megjelenésének jelentőségét és értelmét az onkológiai kezeléseknél az adhatja, hogy a használatukkal elért megtakarítást a finanszírozó az újonnan megjelenő onkológiai gyógyszerek támogatására fordíthatja, és ilyen módon az onkológiai betegségekben szenvedő betegek végső

soron hamarabb juthatnának jobb terápiás lehetőségekhez.

Összefoglalás

A biológiai gyógyszerek mellett, hogy forradalmasították a gyógyászatot, nagy anyagi terhet rónak a finanszírozókra. A biohasonló készítmények megjelenése a piacon törvényszerű folyamat, és az így kialakuló árverseny várhatóan előnyösen befolyásolhatja majd a jelenleg még anyagilag megterhelő terápiák költségvetéseit. Bár a törzskönyvezett biohasonló gyógyszerek hatásossága és biztonságossága várhatóan és remélhetően megegyezik majd a referencia gyógyszerekével, mindazonáltal az alkalmazásuk során biológiai gyógyszerek és a biohasonlósági törzskönyvezési folyamatok speciális sajátosságait figyelembe kell, hogy vegyük. A biohasonló gyógyszerek mindennapi használatára során is elsődleges szempontként kell figyelembe venni a biztonságosságot. A biohasonló gyógyszerek mellékhatásprofiljának pontosításához a hétköznapi felhasználás során szerzett tapasztalatok is elengedhetetlenül szükségesek, ezek azonban csak akkor nyújthatnak érdemi segítséget, ha a potenciálisan felelős biohasonló gyógyszer pontosan beazonosítható. Ehhez feltétlenül szükséges a beteg kezelése során használt készítmények gyári nevének és lehetőség szerint batch-számának ismerete is. A terápia megválasztása a kezelőorvos felelőssége, ez azonban csak megfelelő információk birtokában biztosítható. A felelős döntések meghozatalában a legfontosabb információforrások közé tartoznak a gyógyszerek alkalmazási előírásai, amennyiben azok a gyógyszerekre vonatkozó és a döntést segítő minden releváns információt tartalmaznak. A biohasonló gyógyszerek esetében emiatt a törzskönyvi előírásban kívánatos lenne a gyógyszer biohasonló voltának feltüntetése és a törzskönyvezés során felhasznált adatok megadása. A biohasonló gyógyszerek vonatkozásában a kezelési perióduson belüli terápiavál-

tás, az úgynevezett switch csak szakmai indokból elfogadható, és erről a kezelőorvosnak minden esetben tudnia kell.

Végezetül kijelenthető, hogy kíváncsian várjuk a biohasonló készítmények megjelenését az onkológiai kezelési lehetőségek palettáján, és reméljük, hogy az így elért anyagi megtakarítás segítségével egyre újabb, a korábbiaknál hatásosabb és biztonságosabb innovatív gyógyszerekhez kaphatnak a magyar betegek is hozzáférést.

IRODALOM

1. EMA Scientific Guidelines, Multidisciplinary: biosimilar. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp. Utolsó elérés: 2017. március 14.
2. Schneider CK, Vlemminckx C, Gravanis I, et al. Setting the stage for biosimilar monoclonal antibodies. *Nat Biotechnol* 2012; 30(12): 1179–1185. doi: 10.1038/nbt.2447.
3. EMA Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500128686&mid=WC0b01ac058009a3dc. Utolsó elérés: 2017. március 14.
4. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Ther* 2002; 24(11): 1720–1740; discussion 1719.
5. EMA Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500128688&mid=WC0b01ac058009a3dc. Utolsó elérés: 2017. március 14.
6. Cortés J, Curigliano G, Diéras V. Expert perspectives on biosimilar monoclonal antibodies in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144(2): 233–239. doi: 10.1007/s10549-014-2879-9.
7. Az OGYÉI által egyenértékűnek és azonos indikációkban helyettesíthetőnek minősített készítmények listája: http://www.ogyei.gov.hu/dynamic/Report_HelyettesithetosegiListaPublic20170203.xls. Utolsó elérés: 2017. március 14.
8. Müller R, Renner C, Gabay C, et al.: The advent of biosimilars: challenges and risks. *Swiss Med Wkly* 2014; 144: w13980. doi: 10.4414/smww.2014.13980.
9. EMA Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Product- or population-specific considerations II: Biological medicinal products http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf. Utolsó elérés: 2017. március 14.
10. European Biopharmaceutical Enterprises: Tell me the whole story: the role of product labelling in building user confidence in biosimilars in Europe. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)* 2014; 3(4): 188–192.
11. Pan-European survey calls for a shift in policy for biosimilars. <https://safebiologics.org/2014/03/pan-european-survey-calls-for-a-shift-in-policy-for-bio-similars/>. Utolsó elérés: 2017. március 14.