

A Bioszimilárokról

by Tóth Gábor

A **biohasonló gyógyszerek** (angol: *biosimilars, biosimilar drugs*; US: *follow-on-biologics* (FOB); Kanada: *subsequent entry biologics*) a törzskönyvezett biológiai gyógyszerek olyan másolatai, amelyek átfogó összehasonlító vizsgálatokkal igazoltan, a referencia termékhez hasonló fiziko-kémiai tulajdonságokkal, hatékonysággal és biztonságossággal jellemezhető. A gyógyszeripar csúcsát jelentő biológiai gyógyszerek és másolataik, az úgynevezett *biohasonló készítmények*.

A *gyógyszerpiacon* az eredeti (*originális*) biológiai gyógyszerekkel nagyfokú farmakológiai hasonlóságot mutató ún. *követő hatóanyagok* jelentek meg napjainkban, melyeket összefoglaló néven az *European Medicines Agency* (EMA) *biosimilar*, azaz biológiailag hasonló készítményekként hozza forgalomba. A bioszimiláris termék, gyógyszer az, amely egy már meglévő, törzskönyvezett (és forgalombahozott) termékhez nagymértékben hasonlít, különbség csak a klinikai szempontból inaktív alkotórészeikben lehetséges. Másik fontos sajátosság: hogy klinikai értelemben nem lehet jelentős különbség a készítmény tisztaságában, hatásosságában és biztonságosságában sem.

A különféle *krónikus* megbetegedések gyógyítására szolgáló gyógyszerkészítmények egyre nagyobb hányadát teszik ki a biotechnológiai eredetű gyógyszerek. Ezek olyan nagymolekulájú proteinek vagy nukleinsavak, amelyeket élő szervezetek (*sejtkultúrák*) felhasználásával, jellemzően *rekombináns technológiával* állítanak elő. A ma elérhető gyógyszerek közé tartoznak a *monoklonális antitestek* („mab”-ok), a citokinek (*interferonok, interleukinok, TNF-alfa gátlók*), a hormonok (ide értve az inzulint), a vakcinák, az *erythropoetinek* (EPO/ESA), *kolóniasztimuláló faktorok* (CSF), a terápiás célú enzimek, a rekombináns *vérkészítmények*, valamint a *plazminogén-aktivátorok* (TPA). A támogatásban egyelőre nem elérhető, részben kísérleti és vizsgálati fázisban lévő fejlett terápiás gyógyszerkészítmények – jellemzően személyre szabott gyógyszerek – szintén biotechnológiai szerek

A biohasonló gyógyszerek piaca, története

Az *originális* és *generikus* készítmények mellett a *biohasonló gyógyszerek* képezik az elérhető gyógyszerkincs harmadik, növekvő jelentőségű csoportját. A biohasonló készítmények a *generikumokhoz* hasonlítanak annyiban, hogy egy már piacon lévő originális gyógyszerkészítmény – egy biotechnológiai eredetű fehérjemolekula – reprodukciói. A *biotechnológiai* eredetből és a nagy molekulaméretből fakadóan azonban jellegzetességeik sok tekintetben az *originális* gyógyszerekéhez esnek közel: magasak a fejlesztési költségek, az engedélyeztetéshez klinikai vizsgálatok szükségesek, bonyolult a gyártástechnológia, nehezen valósítható meg a tömegtermelés, és jelenlegi ismereteink alapján főszabályként nem elfogadott a patikai helyettesítés. Alapvetően minél nagyobb méretű egy originális biotechnológiai molekula, piaci-gazdasági szempontból annál inkább originális jellegzetességeket fog mutatni a biohasonló, követő gyógyszer.

Az első biotechnológiai eredetű készítmények piaci kizárólagossága a 2005 - 2010 közötti időszakban járt le mind az USA-ban, mind Európában. Ezek közé tartoznak növekedési

hormonok, kolóniastimuláló-faktorok, erythropoetinek. A 2012 - 2015 közötti időszakban interferonok, TNF-alfa gátlók, monoklonális antitestek piaci kizárólagosságvesztése várható. Az originális biotechnológiai eredetű készítmény piaci kizárólagosságvesztése után léphetnek piacra ezek „nagyértékben hasonló” és terápiásan egyenértékű helyettesítői, az ún. biohasonló (*biosimilar*) készítmények. A biohasonló készítmények törzskönyvezése terén az Unió gyakorlata megelőzi az *Egyesült Államokét*: az *Európai Gyógyszerügynökség* (EMA) az EU vonatkozó irányelveit követve, szigorú szabályok mentén, kötelező centralizált eljárásban, folyamatosan végzi ezen készítmények törzskönyvezését, szemben az amerikai *Gyógyszer- és Élelmiszerügyi Hivatallal* (FDA), amelynek ehhez egyelőre hiányzik a törvényi felhatalmazása.

A nemzetközi elemzések azt mutatják, hogy a biotechnológiai eredetű készítmények piaca éves szinten 12-15%-kal növekszik, és 2010-re az *IMS Health* adatai szerint a világ értékben kifejezett teljes gyógyszerforgalmának kb. 12,3%-át tette ki. A biotechnológiai eredetű készítmények árszintje általában magasabb, mint a hagyományos kémiai úton előállított *kismolekulás* gyógyszereké, tekintettel a nagyobb kutatás-fejlesztési ráfordításokra, az általuk megcélzott kisebb létszámú betegpopulációkra, a molekuláris szintű komplexitás miatti fokozott biztonságossági követelményekre, valamint ezzel összefüggésben a magasabb előállítási költségekre.

A különféle krónikus megbetegedések gyógyítására szolgáló gyógyszerkészítmények egyre nagyobb hányadát teszik ki a biotechnológiai eredetű gyógyszerek. Ezek piaca éves szinten 12-15%-kal növekszik, és 2010-re a világ értékben kifejezett teljes gyógyszerforgalmának kb. 12,3%-át tette ki.

2011-ben 29 cég érdekelt a monoklonális antitest-alapú terápiák területén, összesen 52 termékkel. Ezek indikációi több száz betegsége terjednek ki, és évente mintegy 40 milliárd US dolláros forgalmat eredményeztek. Számos olyan betegség, melyek korábban nem, vagy csak nem-célzott kezeléssel (pl. szteroidok, *citosztatikumok*) voltak kezelhetőek, jól befolyásolhatóvá, sőt egyes esetekben gyógyíthatóvá váltak. A folyamatos termékfejlesztésnek és tudományos fejlődésnek köszönhetően, az újabb szerek egyre hatékonyabbak (jól megtervezett biológiai hatások), egyre kevesebb mellékhatással bírnak (humán antitestek). A biológiai terápiás szerek off-label használata divatba jött, és a kedvező tapasztalatok felhalmozódásával nagy valószínűséggel számos új indikáció fog megjelenni a közeli években. A szubsztitúciós terápiákban használt szerek alternatív felhasználása is egyre élénkebben kutatott terület.

Az első generikus biológiai terápiás szerek 15 éve jelentek meg a piacon (pl. rituximab esetén 1997+15=2012). Bár még csak a gyógyszerek 5 százalékát teszik ki, a gyógyszerfejlesztések több mint 50 százaléka már biotechnológiával készült, tökéletesen nem másolható gyógyszerekre irányul. Bioszimilitás bizonyítása szükséges, ebben az esetben nem értelmezhető a bioekvivalencia.

A biológiai készítmények nevezéktana, rendszerezése

A *biohasonlóságot* bizonyító eljárás során szinte az összes önálló bevezetéshez szükséges vizsgálatot el kell végezni, számos fejlesztő nem az összehasonlításra, hanem a kifejlesztett készítmény önálló *forgalombahozatali engedélyezésére* törekszik, azaz önálló és nem

összehasonlító dokumentációt nyújt be. Ezeket a gyógyszereket általánosságban „*me too*” gyógyszereknek nevezik, mivel azonos indikációban kerülnek forgalomba. Mivel engedélyezésüket nem alapozzák összehasonlító vizsgálatokra, az eredeti és a „*me too*” készítmény farmakológiai és minőségi hasonlóságának, illetve eltérőségének mértékét nem lehet pontosan meghatározni. Ennek megfelelően klinikai alkalmazásuk kizárólag a vizsgált betegségekre korlátozódik, az eredeti készítmény további indikációira történő extrapolációhoz hiányzik az összehasonlításból adódó tudományos alap.

Az eredeti gyógyszertől szerkezetileg eltérő, vagyis nem hasonló, de azonos hatásmechanizmusú, gyakran lényegesen kedvezőbb tulajdonságokkal rendelkező „*bio-better*” gyógyszereket új analógnak, eltérő ATC szám alatt vezetik be a klinikai gyakorlatba. Ilyen analógok például a hosszabb hatást biztosító darbepoietin és a metoxipolietilén-glikolepoietin-béta. Az első esetben öt további aminosav cseréjével az eritropoietin molekulában növelni lehetett a *glikoziláció* mértékét és a *szialsavtartalmú* oldalláncok számát, ami a felezési idő megnyúlását eredményezte. Az utóbbi esetben pegilációval lehetett még hosszabb felezési időt elérni.

A biotechnológia lehetővé teszi teljesen új makromolekulák, például azonos antigént kötő, de teljesen új felépítésű antitest-szerkezetek létrehozását is. Az új generációs készítmények lényegesen előnyösebb lehetőségeket nyújthatnak a célirányított biológiai gyógyszerek fejlesztésében. A különböző módon és céllal fejlesztett biológiai gyógyszerek elnevezésére a fejlesztők és a hatósági szakemberek egy egységes terminológiát igyekeznek meghonosítani. A *bio-better* és az *új generációs termékek* közötti határvonal azonban nem határozható meg pontosan, biztosan jelentős véleményeltérések lesznek az egyes termékek besorolása tekintetében.

Biohasonló gyógyszerek és biomásolatok

A *biohasonló gyógyszerek* minőségben, biztonságban és hatásosságban nagymértékben hasonlóak egy már engedélyezett referenciagyógyszerhez, azon belül is annak hatóanyagához. Szigorú engedélyeztetési folyamaton mennek át, azonban a termelési folyamat – mely gyártóról gyártóra változik – és az aktív hatóanyag szerkezeti jellemzői közötti erős kapcsolat miatt a készítmények szerkezetileg nem feltétlenül teljesen azonosak a referenciagyógyszerrel. Ebben különböznek a biohasonló készítmények a hagyományos generikumoktól, melyek aktív hatóanyaga megegyezik a referenciagyógyszerével.

A *biomásolatok* olyan biotechnológiai úton előállított molekulák, amelyeknek az originális gyógyszerekkel vett nagymértékű hasonlóságát nem igazolja klinikai vizsgálat, és amelyek forgalomba hozatali engedélyeztetése nem a biohasonló gyógyszerek esetében elvárt szigorú engedélyeztetési folyamat szerint történik. Ilyen gyógyszerek elsősorban az Európai Unión kívül vannak forgalomban – minőségüket, hatékonyságukat és biztonságosságukat semmi nem szavatolja. A biomásolatokat nem szabad a biohasonló gyógyszerekkel összekeverni.

A legfontosabb 8 biológiai gyógyszer szabadalmi védettségének lejáratát ideje:

Gyári név	Lejárat éve	Hatóanyag név
AVASTIN	2022	baviczumab
HERCEPTIN	2015	trastuzumab

SYNARGIS	2014	palivizumab
ERBITUX	2015	cetuximab
ENBREL	2015	etanercept
HUMIRA	2018	adalimumab
REMICADE	2014	influximab
RITUXAN	2013	rituximab

Hasonló biológiai készítmény

Az eredeti készítmény másolata, az aminosav-szekvencia azonos. Kisebb kémiai eltérések elfogadhatók, amennyiben nincs klinikai jelentőségük. Összehasonlító hatásossági és biztonsági vizsgálatok alapján fizikai-kémiai, valamint nem klinikai és klinikai tulajdonságaik bizonyítottan hasonlóak.

„Me-too” biológia készítmény

Önállóan fejlesztett, de nem-innovátor, eredeti készítmény, mely eleget tesz a forgalombahozatali követelményeknek. Részletes összehasonlítás az eredeti készítménnyel nem feltétele az engedélyezésnek, ezért a fizikai-kémiai, biológiai hasonlóság mértéke nem ismert. Hasonló klinikai hatás egyedül nem ad részletes felvilágosítást a hatóanyag esetleges jelentős egyéb farmakológiai eltéréseiről, következésképpen alkalmazásuk kiterjesztése más indikációkra bizonytalan.

Bio-better (hozzáadott értékű) készítmény

Biológiai készítmények, melyek szerkezeti vagy funkcionális eltérései az eredeti készítménynél kedvezőbb vagy készítmények eltérő klinikai tulajdonságokat eredményeznek (például a hatásereőség, immunogenitás módosulását, stb.). Engedélyezésük a biohasonló és innovatív készítményekre alkalmazott stratégia elemeiből épül fel. A kedvezőbb klinikai tulajdonságokat megfelelő összehasonlító vizsgálatokkal kell bizonyítani.

Miben különbözik a biotechnológiával előállított gyógyszer a kémiai gyógyszerertől?

A gyógyszereket eredetük alapján két csoportba sorolják: egyrészt vannak a kémiai úton előállított szintetikus szerek, másrészt a biotechnológiai eljárással készített úgynevezett biológiai gyógyszerek. Az előbbiek teszik ki a gyógyszerterak kínálatának 95 százalékát (a fájdalom- és lázcsillapítóktól kezdve az antibiotikumokon keresztül a béta-blokkolókig

bezárólag szinte az összes gyógyszer kémiai szer), a gyógyszerfejlesztések több mint 50 százaléka viszont már biotechnológiával készült gyógyszerre irányul. A jövő azért a biológiai gyógyszereké, mert a tünetek helyett a betegségek okát veszik célba, ezért ezekkel a szerekekkel a hagyományos kezeléseknél gyakran sokkal jobb eredmények érhetők el. Különösen a daganatos betegségek kezelésében, ahol a hagyományos kemoterápiás terápiák a ráktípustól függően csak 20-75 százalékban hatásosak.

A *biológiai rendszerben* előállított makromolekulák mikroheterogenitása miatt a *követő biológiai hatóanyagok* azonossága nem, csak nagyfokú hasonlósága bizonyítható. A gyógyszerként alkalmazott *monoklonális ellenanyagok* (antitestek) esetében a hasonlóság bizonyítását jóval nehezebbé teszi az *IgG* hatóanyag nagy molekulatömege, bonyolult szerkezeti felépítése és komplex biológiai hatásai. Az aminosav-szekvencia azonossága alapfeltétele a biohasonlóságnak. A *glikozilált* fehérjén elhelyezkedő szénhidrátláncokban kisebb eltérések elfogadhatók, amennyiben az eltérések nem okoznak jelentős funkcionális változást. Egyes stratégiaileg kiemelt helye(ke)n elhelyezkedő szénhidrátláncok változtatása azonban jelentős mértékben befolyásolhatja az ellenanyag biológiai tulajdonságait. Az ellenanyagok gyógyszeres hatása az antigén megkötése mellett több, az *Fc fragmentumhoz* kapcsolódó effektor funkcióhoz is kötött, mint például az antitest-, illetve *komplementfüggő citotoxicitási* reakciók (ADCC, CDC), fagocitózis. A biológiai jellemzéshez tehát számos funkciót kell mérni, ezek összessége alapján mondható ki a hasonlóság mértéke. A *European Medicines Agency* (EMA) és az amerikai *Food and Drug Administration* (FDA) egybehangzó szigorú követelményrendszere szerint a hasonló hatásosság és biztonság bizonyítása a legérzékenyebb és legalkalmasabb *in vitro* és *in vivo* vizsgálati elrendezésekben mért eredményeken nyugszik. Az összehasonlító farmakokinetikai és farmakodinámiai mérések, valamint dózis-hatás összefüggések hasonlósága szolgáltatják az alapvető bizonyítékrendszert. Ezeket egészítik ki az összehasonlító terápiás vizsgálatok, melyek végső soron alátámasztják a követő készítmény hasonló alkalmazhatóságát a klinikai gyakorlatban. A hasonlóság összesített megítélése minden adat közös értékelése alapján történő, egyedi döntés.

Molekulatömeg és komplexitás, kismolekulák versus nagymolekulák?

A *kémiai gyógyszereket* a stabil, meghatározott képletű szerkezet miatt a *szabadalmi védettség* lejárta után más gyártók relatíve könnyen lemásolhatják (ezek az eredetnél olcsóbb *generikus gyógyszerek*), a biotechnológiai gyógyszerek másolása már nehezebb. Míg a generikus kémiai gyógyszerek terápiás hatásossága igazoltan ugyanolyan, mint az eredeti szeré, ez az úgynevezett *biohasonló gyógyszerekre* már nem igaz. A biohasonló szereket ezért megtévesztő *biogenerikus*ként emlegetni. A biohasonló szerekek ugyanis az eredeti gyógyszerrel összehasonlítva csak hasonló, de nem azonos terápiás hatásosságot mutatnak. Továbbá csak hasonló, de nem ugyanolyan a gyógyszerbiztonságuk, illetve a minőségük sem. Mivel a biológiai szereknél a termék lényege maga az eljárás, ezért a biohasonló gyógyszereknél a legkisebb eltérés a gyártási folyamatban a beteg számára jelentősen megváltoztatja a készítmény hatásosságát és biztonságosságát.

A biotechnológiai eredetű készítmények árszintje általában jóval magasabb, mint a hagyományos kémiai úton előállított *kismolekulás gyógyszereké*, ráadásul egyre növekvő. Mivel azonban valós életbeli terápiás eredményességük is magasabb, ez a kettősség a finanszírozókat világszerte jelentős kihívások elé állítja. A legtöbb országban a szabályozók

és finanszírozók egyelőre keresik a fenntartható támogatási rendszer alapelveit. A „biotechnológiai árrobbanás” kezelésében megkerülhetetlenek az originátor biotechnológiai eredetű készítmény piaci kizárólagosságvesztése után megjelenő biohasonló készítmények, amelyek azok nagymértékben hasonló másolatai.

Prekoncepció és tévhitek a biohasonló gyógyszerek terápiás szerepét és értékét illetően

A biohasonló gyártók piaci konkurenciát jelentenek az *originális* kutatásokat folytató biotechnológiai vállalatok számára. Ők számos ellenérvet fogalmaznak meg a biohasonló gyógyszerek befogadása kapcsán, amelyeket a finanszírozó vagy relevánsnak ítél meg, vagy elutasít. A biohasonló gyógyszerek gyártói azért lobbiznak, hogy készítményeiket a szabályozó hatóságok preferált elbánásban részesítsék, s argumentációjuk főként magának az *originátor* gyógyszernek a belső minőségi variabilitására, részben a biohasonló gyógyszer – állításuk szerint – újabb, s ezért kifinomultabb gyártástechnológiájának hangsúlyozására irányul.

A kezelőorvosok és finanszírozók viszonyulása a biohasonló készítményekhez országonként változó, és erősen összefügg a szakmai curriculumok felépítésével, a folyamatos továbbképzés rendszerével, valamint a különböző márkák és gyártók beágyazottságával. A tapasztalatok alapján joggal következtethetünk arra, hogy a támogatási technikák nemzetközi átvétele („transzfere”) akadozik, mert a felírásra jogosult szakorvosok körében alacsony az elfogadottságuk, vagy az iparág különböző szegmenseinek érdekérvényesítése nehezíti az adaptációt.

A biohasonló készítmények farmakológiai kérdései

Az alábbiakban a biohasonló gyógyszerek alkalmazásával és finanszírozásával kapcsolatos farmakológiai szempontok. Ezek közül a legfontosabbak a gyógyszerek korlátozott *jellemezhetősége*, a terápiás *egyenértékűség*, a *felcserélhetőség*, valamint az ún. *komparabilitás*.

Korlátozott jellemezhetőség

A biotechnológiai gyógyszerkészítmények közös jellegzetessége, hogy több *térbeli szerkezeti* variánsuk lehet. Ez következik a molekulák méretéből és abból, hogy a hatóanyagot biológiai rendszerekben, élő sejtekben kell előállítani, ahol a minél nagyobb hasonlósághoz nemcsak azonos előállítási paraméterek, de azonos gazdasejtek, sejtvonalak is szükségesek lennének. Az előállítani kívánt fehérjét egy *sejtkultúra* sejteiben tenyésztik, majd ezekből a sejtekből izolálják. Az izolálás a célfehérje leválasztását jelenti a *tenyészsejt* (host) többi alkotóeleméről, ehhez kapcsolódóan pedig mindazon molekuláris szintű tisztítási folyamatokat, amelyek a célvegyülethez kapcsolódó egyéb komponensek – például cukormolekulák, szénhidrátsoportok – leválasztását szolgálják. Ezzel párhuzamosan más strukturális beavatkozásokra is sor kerülhet: gyakori például az ún. *glikolizáció*, amelynek során a fehérjéhez szénhidrát-molekulák kapcsolódnak.

Az *izoláció*, valamint a struktúramódosítás jelenti a biohasonló gyógyszerfejlesztés legérzékenyebb pontját, mivel a végeredmény nagyon érzékeny az alkalmazott technológiai folyamatra. A makromolekulás jellegből adódóan a végtermék szennyeződésprofilja, harmadlagos és negyedleges térszerkezete eltérő lehet az originális vegyületétől, ami a gyógyszerhatást is befolyásolhatja. Emiatt az előállított terápiás fehérjék *profilírozására* van szükség minden olyan kémiai, fizikai és biológiai paraméter szempontjából, amely az originális vegyület esetében relevánsnak minősült. Azt, hogy konkrétan mely paraméterek vizsgálata szükséges, a törzskönyvező hatóság szabja meg. Ez gyógyszercsoportonként lehetséges. A profilírozás célja annak igazolása, hogy az előállított vegyület nagymértékben hasonlít (*highly similar*) az originális biotechnológiai készítményhez. A profilírozás elsődlegesen analitikai tesztekre és preklinikai vizsgálatokra alapul. Mivel azonban a biohasonló gyógyszerek jellemzéséhez ma rendelkezésre álló módszerek nem alkalmasak a nagymérvű hasonlóság minden kétséget kizáró igazolására, a gyártónak az analitikai és preklinikai vizsgálatokon felül korlátozott terjedelmű klinikai vizsgálatokat kell végeznie. Ezek célja – ugyanúgy, mint az originális gyógyszerek esetében – a hatékonyság és biztonságosság igazolása.

Nagymértékű hasonlóság és terápiás egyenértékűség

A törzskönyvező hatóság által megadott biohasonló minősítés alapja a készítmény nagymértékű hasonlósága a *referenciagyógyszerként* választott *originális* készítménnyel. A nagymértékű hasonlóság alapján a *biohasonló* gyógyszerek a referenciagyógyszerrel terápiásan egyenértékűnek tekinthetők, ezen felül a tudományos és szabályozói álláspontok többnyire a felcserélhetőséget is elismerik, az automatikus helyettesítés azonban – az immunogenitás veszélye miatt – nem lehetséges. Ennek háttérében a biotechnológiai úton előállított gyógyszereknek a már említett gyártástechnológiára való érzékenysége, illetve korlátozott jellemezhetősége húzódik meg.

A *poszttranszlációs* módosítások, így például a *glikozálás* és a gyártási eljárás – úgymint a tisztítás, steril formulázás és tárolás okozta különbségek – eltéréseket okozhatnak a biohasonló készítmény összetételében és immunogenitásában a referenciagyógyszerhez képest. A biotechnológiai eredetű készítmények által kiváltott immunválaszt ezek az eltérések potenciálisan felerősíthetik. Fontos azonban látni, hogy ez a probléma ugyanúgy fennáll az azonos originális vegyület különböző gyártóhelyeken előállított sarzsai, valamint az ún. bioanalóg molekulák kapcsán, melyek hasonló aminosav-szekvenciájú és/vagy glikolizációjú fehérjék (pl. *epoetin alfa / darbepoetin, filgrastim / pegfilgrastim*). Sőt: a referenciagyógyszer és a biohasonló készítmények hasonlósága nagyobb fokú, mint az ugyanazon originális gyártó által előállított, módosított molekulaszerkezettel rendelkező követő gyógyszereké.

Érdeemes látni azt is, hogy a biotechnológiai eredetű gyógyszerek fejlesztésének időigénye, valamint a kapcsolódó technológiák gyors ütemű fejlődése miatt a biohasonló készítmények gyártástechnológiája akár fejlettebb is lehet, mint az originátor készítményé. A biohasonló molekulák előállításával foglalkozó generikus gyártók általában tökeerős nemzetközi cégek, vagy originális gyártók stabil háttérrel rendelkező leányvállalatai, amelyek jelentős összegeket tudnak fektetni a gyártástechnológiák korszerűsítésébe, fejlesztésébe. Ezt a tényt a biohasonló készítmények gyártói is felismerték: az angol irodalomban a biohasonló készítményekre vonatkoztatva – tisztán marketingcéllal – néha előfordul a 'biobetter' („jobb-bio”) elnevezés is.

A poszttranszlációs módosítások okozta esetleges kockázatok kezelése érdekében, a törzskönyvezést követően olyan farmakovigilancia-rendszereket kell működtetni, amelyek révén rendszeres információk nyerhetők a készítmény terápiás eredményességéről és biztonságosságáról. Ezek részben ún. *Engedélyezést Követő Biztonsági Vizsgálatok* (Post-Authorization Safety Studies, PASS), amelyek voltaképp IV. fázisú vizsgálatok, részben pedig – mint minden biotechnológiai eredetű készítmény esetében – a biohasonló gyógyszerekre vonatkozóan is kötelező a *Kockázatkezelési Terv* (Risk Management Plan, RMP) összeállítása.

Felcserélhetőség

A *terápiás ekvivalenciából* fakadóan az originális biotechnológiai eredetű készítmények és biohasonló megfelelők egymással felcserélhetők. A biohasonló gyógyszereket ugyanúgy lehet alkalmazni, mint az *originális* terméket a terápia inicializálásakor, mert a hivatalos törzskönyvezési követelmények biztosítják a gyógyszer hatásosságának, minőségének és biztonságosságának nagymértékű hasonlóságát. A terápiaváltás ugyanakkor nagyobb körültekintést igényel: ha a beteget már kezelik biotechnológiai eredetű készítménnyel, úgy az originális gyógyszerről biohasonlóra való átálláskor figyelembe kell venni az eltéréseket a dózisokban, adagolási időközökben és beviteli formákban, valamint az alkalmazás jóváhagyott területeit. A beteget ugyanúgy monitorozni kell, mint az első adagolás esetében.

A felcserélhetőség ugyanakkor nem jelent automatikus helyettesíthetőséget, mint a hagyományos kémiai szintézissel előállított *generikumok* esetében. Az EMA az országokra hagyja a helyettesíthetőség meghatározását, azonban azt javasolja, hogy az orvosok dönthessenek erről. Az USA-ban az FDA egyetért az EMA ajánlásával, amit azzal indokolnak, hogy a jelenlegi technológia nem alkalmas a helyettesíthetőség meghatározására. Összességében tehát a potenciális immunogenitás miatt az orvos hozzájárulása nélkül nem történhet helyettesítés.

Fontos látni, hogy ha a biohasonló gyógyszer és a *referenciagyógyszer* hasonlósága nagyobb fokú, mint a referenciagyógyszer hasonlósága saját maga módosított (pl. pegilált, glikolizált) követő molekuláihoz képest, úgy a biohasonló gyógyszer és a referenciagyógyszer közötti felcserélhetőség is egyértelműbb, mint a referenciagyógyszer és annak módosított változata között. Ezt azért lényeges hangsúlyozni, mert az originális gyártók kommunikációja, valamint a szakmai gyakorlat a referenciagyógyszer és annak követő változatai közötti „betegátállítást” (pl. *filgrastimról pegfilgrastimra*) promotálja, illetve elfogadja, ezzel szemben a referenciagyógyszerről a biohasonló készítményre történő terápiaváltást szakmailag vitatja, holott utóbbi kisebb immunogenitási kockázattal járhat.

A felcserélhetőség kapcsán zajló polémia tehát nem a tudományos bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence-based medicine, EBM), hanem elsősorban évtizedes tradíciók és beidegződések talaján áll. Érdemes szem előtt tartani azt is, hogy míg a hagyományos kémiai szintézis útján előállított gyógyszerek esetében az originális és a generikus készítmény *bioegyenértékűségét* korlátozott farmakokinetikai vizsgálatokkal ellenőrzik, addig a biohasonló gyógyszerek esetében a nagymértékű hasonlóság igazolása jóval robusztusabb bizonyítékokat eredményező klinikai vizsgálatok révén történik. Azaz a biohasonló gyógyszerek terápiás ekvivalenciája és felcserélhetősége egyértelműbben igazoltnak tekinthető, mint a generikus gyógyszerek bioekvivalenciája.

Komparabilitás

A *gyógyszergyártók* változtathatnak a gyógyszer-biotechnológiai készítmények termelési folyamatán a fejlesztés során, de a piacra lépés után is. Ennek oka lehet a gyártási folyamatok fejlesztése, méretnövelés, a termék stabilitásának javítása vagy a szabályozásban bekövetkezett változásoknak való megfelelés. Ha viszont a gyógyszergyártó vállalat megváltoztatja a gyógyszer-biotechnológiai készítmények gyártási folyamatát, a fent említett variabilitás okán gyakorlatilag saját gyógyszerének követő molekuláját, „kvázi-biohasonló” változatát állítja elő. Az originális gyógyszer módosult gyártástechnológiával előállított szarzsai, valamint a biohasonló gyógyszerek tehát ugyanúgy nagymértékben hasonlítanak csak az eredeti készítményre; de tökéletesen nem egyezők azzal. Az originális gyártó a gyártástechnológiai változtatások jelentette kockázatok okán értékeli a gyógyszer releváns minőségi jellemzőit, hogy igazolja: nem történt olyan változás, amely kedvezőtlen hatással lenne a gyógyszer biztonságára és hatásosságára. Ezek az ún. komparabilitási (comparability) vizsgálatok.

Az ICH Topic Q5E dokumentum fogalmazza meg a komparabilitás irányelveit, melyek alkalmazhatóak

- proteinekre és polipeptidekre, és az ezeket tartalmazó gyógyszerekre
- olyan gyógyszerkészítményekre, melyek esetében a termelési folyamatban történő változtatásokat egyetlen gyártó végezte, beleértve azokat a változtatásokat is, melyeket olyan *bérgyártó* (contract manufacturer) végzett, amely közvetlenül össze tudja hasonlítani a változás előtti és utáni termék elemzésének eredményeit
- illetve olyan gyógyszerkészítményekre, melyek esetében a termelési folyamat változásai a fejlesztés során történtek

A *komparabilitás* nem azt jelenti, hogy a változás előtti és utáni termék minősége megegyezik, hanem azt, hogy nagyon hasonló, valamint hogy a termékről és a termelési folyamatról jelenlegi meglévő tudásunk elegendő bizonyítékot ad arra, hogy semmilyen, a minőségi jellemzőkben bekövetkező különbség nincs negatív hatással a gyógyszer biztonságára és hatásosságára” (ICH Topic Q 5 E). A komparabilitás meghatározható analitikai vizsgálatok és *bioassay* kombinációjával, vagy – bizonyos esetekben – klinikai és nem klinikai vizsgálatokkal.

Ha a gyógyszergyártó cég önmagában analitikai vizsgálatokkal tudja bizonyítani a komparabilitást, akkor nem szükséges klinikai és nem klinikai vizsgálatokat is végeznie. Ahhoz, hogy megfelelően fel lehessen mérni a termelési folyamat megváltoztatásának hatását, körültekintően meg kell becsülni annak összes előre látható következményét a gyógyszerre. Ennek elvégzéséhez megfelelő kritériumok szükségesek annak a meghatározására, hogy mi tekinthető nagyon hasonló megváltozott gyógyszernek (post-change product). Általában a változás előtti és utáni termékre vonatkozó minőséget vizsgálják, majd az összegyűjtött adatokat *összehasonlítják* (routine batch analyses).

A biohasonló szerekre való áttérés

A *biohasonló készítmények* terápiásan egyenértékűek, valamint nagymértékben hasonlóak az *originális* biotechnológiai gyógyszerekkel, emiatt azokkal felcserélhetők (interchangeable) azonban – a bemutatott jellemezhetőségi és immunogenitási szempontok miatt –

automatikusan nem helyettesíthetők (substitutable). A hirtelen gyógyszerváltás ezeknél a szereknél több veszélyt rejt, mint a kémiai gyógyszerek esetében. A biohasonló gyógyszerek és az eredeti készítmények indokolatlan cserélgetése ugyanazon beteg esetében nem ajánlott, mert e szerek fehérjetermészetüknél fogva váratlan immunreakciókat idézhetnek elő, ami ronthatja a terápia hatásosságát. Egy gyógyszercsere különösen veszélyes lehet egy hosszú távú kezelés során, például a *daganatterápiában*, illetve az autoimmun betegségekben használt monoklonális ellenanyagok esetében.

Farmakológiai sajátosságaikból adódóan a *biohasonló gyógyszerek* terápiásan egyenértékűek az originális készítménnyel, azzal szakorvos által megfelelő kontroll mellett felcserélhetők, azonban nem bioegyenértékűek azzal, s így automatikusan nem helyettesíthetők. Ez voltaképp az automatikus helyettesítés kizárását jelenti. Az automatikus helyettesíthetőség hiánya kizárja a gyógyszerári helyettesítés és a hatóanyag-tenderek alkalmazását, valamint igen kockázatosá teszi a hatóanyag-alapú és terápiás elvű referenciaárvezést. Utóbbiak esetében ugyanis, ha a magasabb árú készítmény gyártója nem csökkent árat, a páciensek oly mértékű többlettérítési díj fizetésére kényszerülhetnek, amely a tényleges hozzáférést ezekhez a gyógyszerekhez megakadályozza, így a páciens végeredményben készítményváltásra kényszeríti.

Mindenképpen szükség van olyan *edukációs* programok szervezésére (a szakmai szervezetek védnöksége alatt), amelyek a kezelőorvosokat megismertetik a biohasonló gyógyszerekkel kapcsolatos tudományos bizonyítékokkal, s eloszlatják az e készítményekkel kapcsolatos alaptalan berögződéseket.

Törzskönyvezett biohasonló készítmények

Az Európai Unió területén a somatotropin (növekedési hormon) hatóanyag-tartalmú *Omnitrope* volt az első olyan gyógyszer-biotechnológiai készítmény, mely egyszerűsített eljárással, biohasonlóként került a piacra. 2006-ban került engedélyezésre, és a következő évben forgalomba. (Ugyanezt a gyógyszert Ausztráliában már 2004-ben törzskönyvezték. 2005-től az alábbi rekombináns növekedési hormonok kaphatók az Egyesült Államokban: Nutropin (Genentech), Humatrope (Lilly), Genotropin (Pfizer), Norditropin (Novo), és Saizen (Merck Serono). 2006-ban az US Food and Drug Administration (FDA) jóváhagyta biohasonló változatát a rHGH Omnitrope-ot (Sandoz).)

Az Omnitrope óta még 13 készítményt törzskönyvezték. Az így adódó 14 engedélyezett biohasonló termék 7 különböző hatóanyagon alapszik. A termékek közül kettő *somatropin*-készítmény, 7 fehérvérsejt-képződést előidéző granulocitakolonia-stimuláló faktor (G-CSF: filgrastim) és 5 vörösvérsejt-képződést serkentő erythropoetin (EPO/ESA), melyek komplexek, de hatásosnak bizonyultak a referenciagyógyszerekkel összehasonlítva és megfeleltek az EU szabályainak. Ugyanakkor volt példa biohasonló készítmény visszavonására és (interferon-alfa esetében) a törzskönyvezési kérelem elutasítására is, így biohasonló interferonok 2011 elején Európában még nem voltak forgalomban.

A 2012 - 2016 közötti időszakban várható a legtöbb originális *inzulinanalóg*, valamint számos *monoklonális antitest* piaci kizárólagosságvesztése, így ezek biohasonló megfelelőinek megjelenése is várható.

A jövő távlatai

A molekuláris biológia fejlődése, az ellenanyagokat felépítő részek összetételének és tulajdonságaiknak megismerése lehetőséget nyújtanak az antitestek tulajdonságainak messzemenő optimalizálására, sőt a természetben nem található ellenanyagok szinte tetszés szerinti változatosságban való előállítására is.

A klasszikus módszerekkel fejlesztett monoklonális antitestek változatai újabb generációs antitestekhez vezethetnek. Előfordul, hogy azonos antigén ellen termelt antitest az antigénnel található eltérő *epitóphoz* kötődik, aminek következtében az antitest klinikai farmakológiai tulajdonságai megváltoznak. Ezeknek a nem biohasonló ellenanyagoknak a különbözőségét lehet eredményesen felhasználni. A HER2 ellen termelt humanizált *trastuzumab* például a receptor szubdomén IV-hez, míg a szintén HER2-ellenes *pertuzumab* a szubdomén II-höz kötődik. Mindkét ellenanyag képes ADCC-reakciót kiváltani. A trastuzumab specifikusan gátolja a HER2 által kiváltott, nem ligand-dependens mitogén jelátvitelt, ezzel szemben a pertuzumab blokkolja a HER2 receptor dimerizációját más HER receptorokkal. Különösen a HER2 és HER3 dimerizációjának gátlása okozott sejtenyészetekben jelentős tumornövekedés-gátlást. Kézenfekvő volt az azonos antigén eltérő epitópjai ellen termelt antitestek kombinációja. Emlőtumoros betegekben is a *docetaxel* trastuzumabbal és pertuzumabbal együttesen adagolva jóval eredményesebbnek bizonyult, mint a kontroll trastuzumab + docetaxel kezelés. A medián progressziómentes túlélés 12,4 hónapról 18,5 hónapra nőtt ($P < 0,001$).

Izgalmas lehetőség, de nem könnyen megvalósítható az ún. bispecifikus antitestek előállítása, melyekben az antitest „Y” szárának végéhez kötnek azonos, vagy éppen más-más antigénnel specifikus variábilis régiókat. Ilyen módon több antigénnel egyszerre igyekeznek additív vagy szinergista hatást kiváltani.

A fehérje-biotechnológia mellett a glyco-biotechnológia is újabb, hatásos molekulákhoz vezethet. Az eddigi tapasztalatok azt mutatják, hogy az IgG molekulán elhelyezkedő szénhidrátláncok kisebb eltérései általában nem okoznak funkcionális változásokat, és elfogadhatóak a biohasonlóság megállapításakor. A CH2 domének között a 297-es helyen található aszparaginhoz kötődő szénhidrát-oldalláncon a fukóz szerepét azonban döntő jelentőségűnek találták az ellenanyag klinikai farmakológiai tulajdonságainak meghatározásában. A fukóz eltávolítása már az egyik láncról is az IgG térbeli szerkezetét oly mértékben változtatja, hogy az könnyebben lesz képes illeszkedni az immuneffektor sejtek Fc γ RIII receptoraihoz. Az affinitás emelkedésével fokozódnak az Fc fragmentum által kiváltott effektor ADCC, illetve az ún. 2-es típusú közvetlen sejtkárosító hatások. A fukózmentes, új generációs CD20-ellenes antitest különösen az alacsony affinitású Fc γ RIII receptorokkal rendelkező betegek számára biztosított hatásosabb kezelést.

A limfómák kezelésében az így létrehozott fukózmentes CD20-ellenes obinituzumab (GA101) eredményesebbnek tűnt a rituximabnál a korai összehasonlító klinikai vizsgálatokban. A kötődés mértékének hasonló fokozódásához vezetett, ha a célsejten található receptor molekuláról távolították el az Asn-162-höz kötődő szénhidrát-molekulát. Ez a receptorváltozat a klinikai gyakorlatban is megfigyelhető volt olyan betegekben, akik kiemelten jól reagáltak rituximab-kezelésre. Viszont ha az antitestről és a receptorról is eltávolították a szénhidrát-molekulákat, akkor érdekes módon az affinitás jelentősen csökkent.

Felhasznált irodalom:

- Winington P. What You Need to Know About Biosimilars. Practical Neurology.
- <http://www.genengnews.com>
- Online 'Mendelian Inheritance in Man' (OMIM):
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/102700>
- Falus András. Immunológia. Budapest, 1993.
- www.cancerbackup.org.uk/Treatments/Biologicaltherapies
- www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Herceptin/H-278-hu1.pdf
- <http://www.cancerbackup.org.uk/Treatments/Biologicaltherapies/Monoclonalantibodies/Bevacizumab>
- www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/058205hu1.pdf
- Saenger, P. (2009): Current Status of Biosimilar Growth Hormone. International Journal of Pediatric Endocrinology.
<http://www.hindawi.com/journals/ijpe/2009/370329.html>
- Prof. Paul Declerck előadása 2015. október 31., Frankfurt, Global RA Workshop.