

Ravadits Imre\*

## HORMONTERÁPIA A GYÓGYSZERPIACON: A BIOGENERIKUS VERSENY KEZDETE\*\*

A jelen áttekintő jellegű tanulmány aktualitását az a tény adja, hogy a 2006-os évben a gyógyszeripar – azon belül is annak a biotechnológiában érdekelt része – új, történelmi mérföldkőhöz érkezett, legalábbis az Európai Unióban. Egészen pontosan 2006. április 12-én adott az Európai Bizottság az Európai Gyógyszerügynökség<sup>1</sup> pozitív állásfoglalása után forgalmazási engedélyt az OMNITROPE® márkanévű, rekombináns DNS-technológiával előállított növekedési hormonra (a gyártó a svájci gigász Novartis AG. generikus divíziója, a Sandoz GmbH).

Az eset fontosságát nemcsak a nyomtatott és online sajtóban néhány hét leforgása alatt megjelent több száz cikk és kommentár jelzi, hanem az is, hogy Günther Verheugen EU biztos is külön kommentálta az eseményt, mégpedig a következő szavakkal: *„Biosimilar medicines offer new opportunities, both for the growth of our generic industry and for the control of national healthcare expenditure. Nevertheless, these complex products must comply with the same rigorous standards for quality, safety and efficacy as for any other medicine, for the benefit of European patients.”*

Tanulmányunkban egy rövid felvezetés után áttekintést adunk a makromolekulás biotechnológiai úton előállított gyógyszerek (megjegyzés: a makromolekulás jelzöt a következőkben nem ismétljük minden esetben, de felhívjuk a figyelmet arra, hogy a cikkben kizárólag ilyen hatóanyagokkal foglalkozunk, a biotechnológiai úton előállított, de kismolekulás gyógyszerek – ilyen pl. számos antibiotikum – nem képezik a vizsgálandó tárgyát) piacáról, kitérünk a „hagyományos” generikumok és a biotechnológiai úton előállított gyógyszerek generikus változatai közti alapvető különbségekre és az ebből adódó problémákra, valamint áttekintjük azokat a problémákat – különös hangsúlyt fektetve az engedélyezési problémákra – amivel a biotech gyógyszercégek az elmúlt időszakban, illetve aktuálisan szembesülnek.

---

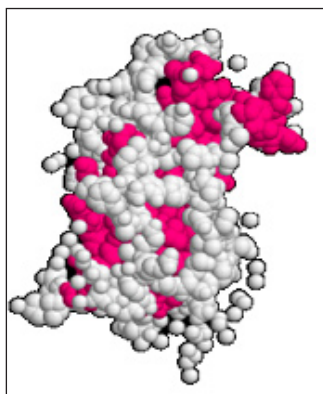
\* Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

\*\* Ravadits Imre és Tar Miklós (Richter Gedeon Rt.) közös előadása alapján

<sup>1</sup> European Medicines Agency (EMA)

## 1. Bevezető

### 1.1. Mi olyan érdekes az OMNITROPE®-ban?



Ahogy fentebb említettük, az OMNITROPE® (l. a molekula 3D modelljét balra) egy rekombináns DNS-technológiával előállított, mesterséges humán növekedési hormon (hGH), amit az endogén növekedési hormon elégtelen termelődése következtében kialakult növekedési zavar, a Turner-szindrómával vagy krónikus veseelégtelenséggel társult növekedési zavar és a kortársaikhoz képest növekedésben lemaradt gyermekek kezelésére, továbbá a Prader-Willi-szindróma nevű genetikai rendellenesség kezelésére, valamint felnőtt betegeknel a növekedési hormon kifejezett hiányának kezelésére alkalmaznak. A hGH-ból évente összesen mintegy 1,5 milliárd dolláros forgalom keletkezik.

Az OMNITROPE nem az első biológiai úton előállított mesterséges növekedési hormon a piacon, originális elődjének tulajdonképpen a Pfizer Inc. piacvezető GENOTROPIN®-ja (somatotropin) tekinthető. Az OMNITROPE® azonban az első olyan nem originális, biológiai úton előállított gyógyszer, amit immár nem önálló teljes gyógyszer-engedéllyel (az összes előírt klinikai vizsgálat kötelező elvégzése után), hanem úttörő módon – a hagyományos szintetikus gyógyszerhatóanyagok generikus változataihoz hasonlóan – egyszerűsített eljárással, „generikumszerű”, ún. bioszimiláris termékként (angol szakkifejezés: „similar biological medicinal product” vagy rövidebben „biosimilar medicine”) kerülhetett piacra. A Sandoz ennek az egyszerűsített bioszimiláris útnak a kitaposásával oroszánrészt vállalt abban a fejlődésben, ami végül a hagyományos generikumoktól sokban eltérő és eltérően is kezelendő (l. a 3. fejezetet), nem originális biológiai úton előállított gyógyszerekre vonatkozó jogszabályi kereteket és ezek egyszerűsített eljárással történő gyógyszer-engedélyezésének irányelveit megteremtette. Megemlítendő, hogy azóta egyszerűsített engedélyezési eljárással másodikként a Biopartners nevű svájci biotechnológiai gyártó rekombináns növekedési hormonja (VALTROPIN®)<sup>2</sup> is megkapta az Európai Bizottság forgalombahozatali engedélyét.

Az Európai Unió ezzel tehát elsőként alkotott és – nem mellékesen – alkalmazott az ún. bioszimiláris elven alapuló, egyszerűsített engedélyezésére vonatkozó jogszabályokat és általános irányelveket.

Itt kell megjegyeznünk, hogy biológiai úton előállított gyógyszerek generikus változatának engedélyezésére már korábban is volt példa. Az USA-ban például a Food and Drug Administration (FDA) már 1996-ban engedélyezte biogenerikumként a Biogen cég

<sup>2</sup> Az LG Life Sciences céggel közös fejlesztésű rekombináns humán növekedési hormon

AVONEX<sup>®</sup> termékét (rekombináns interferon béta), úgy, hogy az engedélyezési eljárást a már ismert originális termék klinikai vizsgálati adataira alapozták, noha az AVONEX<sup>®</sup>-et eltérő sejtvonalból állították elő. Ez azonban egyedi eset, az FDA azóta is adós a biogenerikumok engedélyezésére vonatkozó általános irányelvek kidolgozásával.

Sok fejlett országban (például Japánban) is hiányoznak azonban a biogenerikumok bioszimilitárison alapuló egyszerűsített engedélyezésére vonatkozó általános és részletes irányelvek és jogszabályok, ami jó esetben versenyelőnyhöz juttathatja az EU biogenerikus iparát, és ezzel Európa ezen a területen könnyen kutatási és fejlesztési világközponttá válhat.

### 1.2. Miért pont most lettek érdekesek a biológiai úton előállított gyógyszerek?

A biológiai úton történő gyógyszer-előállítás köztudottan nem ma kezdődött. A 80-as évek elején kerültek a piacra az új gyógyszer-család, a biotechnológiai úton – leggyakrabban rekombináns DNS-technológiával – előállított gyógyszerek első képviselői (pl. úttörő volt az Eli Lilly humán rekombináns inzulinja, ami az 1980-as években kiváltotta a sertésashnyálmirigyből kivont inzulint). Azóta a termékek száma elérte a néhány százas nagyságrendet, és jelenleg becsülhetően 300-400 biotechnológiai úton előállított gyógyszer tart a klinikai vagy preklinikai kipróbálásnál, ezek sikeressége esetén többek között új terápiás lehetőségek nyílnak meg a rák vagy az idegrendszeri betegségek kezelésében.

A korai termékek közül tehát sok nagy forgalmú és fontos gyógyszer alapszabaddalmi védettsége éppen ennek az évtizednek a második felében, azaz napjainkban jár le, hiszen a húszéves (adott esetben még a kiegészítő oltalmi tanúsítvánnyal további öt évig meghosszabbított) oltalmi idő végéhez közeledünk (1. táblázat). Következésképp szabadalomjogi szempontból megnyílik a piac, a kellően felkészült generikus gyártók termékeikkel most már jogszerűen piacra léphetnek, és versenyhelyzetbe kényszeríthetik az originális gyártókat.

1. táblázat: A fontosabb, biotechnológiai úton előállított gyógyszerek forgalma és szabadalmi védettségének lejárata

Márkanév (generikus név)	Forgalmazó	Indikáció	Forgalom 2000-ben (millió USD)	USA szabadalom lejárata
REBETRON <sup>TM</sup> (kombinációs terápia, ribavirin + interferon alfa-2b)	Schering-Plough	Krónikus hepatitis C	1 361*	2001
CEREDASE <sup>®</sup> (alglucerase)	Genzyme	Gaucher- betegség	537**	2001
CEREZYME <sup>®</sup> (imiglucerase)	Genzyme	Gaucher- betegség	537**	2001
HUMULIN <sup>®</sup> (humán inzulin)	Eli Lilly & Co.	Diabetes	1 137	2002

Márkanév (generikus név)	Forgalmazó	Indikáció	Forgalom 2000-ben (millió USD)	USA szabadalom lejárat
NOVOLIN® (humán inzulin)	Novo Nordisk	Diabetes	260,4	2002
INTRON®A (interferon alfa-2b)	Schering-Plough	Leukaemia, hepatitis B és C, melanoma, lymphoma	1 361*	2002
AVONEX® (interferon beta-1a)	Biogen	Szklerózis multiplex	761	2003
HUMATROPE® (somatropin)	Eli Lilly & Co.	Növekedési hormon hiánya	303	2003
NUTROPIN®/NUTROPIN AQ® (somatropin)	Genentech	Növekedési hormon hiánya	226	2003
EPOGEN® (epoetin alpha)	Amgen	Anémia	2 034	2004
PROCRIT® (epoetin alpha)	Johnson & Johnson	Anémia	1 720	2004
GEREF® (sermorelin)	Serono Laboratories	Növekedési hormon hiánya	0,045	2004
SYNAGIS® (palivizumab)	Abbott	Respiratoricus syncytialis vírus	420	2005
ACTIVASE® (alteplase)	Genetech	Myocardialis infarctus, stroke, tüdőembólia	206	2005
PROTROPIN® (somatrem)	Genetech	Növekedési hormon hiánya	1,796	2005
NEUPOGEN® (filgrastim)	Amgen	Neutropenia	1 224	2006
ALBUTEIN® (humán albumin)	Enzon	Sokk és haemodialysis	4,509	2006
<b>Összesen</b>			<b>10 197</b>	

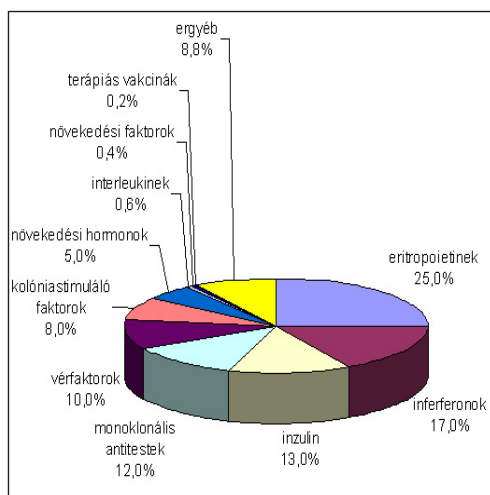
\*, \*\* két készítmény kumulált eladási értéke (Forrás: <http://www.touchbriefings.com/pdf/955/ACFB481.pdf>)

## 2. Gazdasági aspektusok, azaz vajon „Money makes the world go around”?

Érdeemes a biotechnológiai úton előállított gyógyszerek gazdasági aspektusaira is vetni egy pillantást. A generikus gyártók által megcélzott piac volumenét, növekedési kilátásait szemügyre véve ugyanis jobban érzékelhető, mekkora külső gazdasági erők hatnak a forgalomba hozatalt engedélyező hatóságokra, és ezzel együtt a jogszabályokat és irányelveket alkotó szervekre, hatóságokra, másrészt világosan látható, hogy az originális cégek piacvédelmi

törekvéseit (iparjogvédelmi és pl. adatvédelmi lehetőségek kiaknázásán keresztül) milyen súlyos gazdasági érdekek mozgatják.

A biológiai úton előállított gyógyszerek piacának átfogó bemutatásához 11 olyan biológiai úton előállított gyógyszercsoportot választottunk ki, amelyek nagy forgalmuk miatt közelítőleg az egész piac volumenét és trendjeit képesek reprezentálni. A 11 vizsgált csoport összesített forgalma 2002-ben 33,3 milliárd USD volt (ez kb. 6745 milliárd forint), ami – összehasonlításképpen – az éves magyar nemzeti össztermék (2005-ben az éves GDP 21 785 milliárd Ft volt) kb. egyharmada, és a teljes magyar gyógyszerpiac (évi 500 Mrd Ft) több mint tízszerese!



A kördiagramot szemügyre véve látható, hogy a piacot az elmúlt években a – sportolók doppingvizsgálatai okán kétes „hírnévre” szert tett – eritropoietinek<sup>3</sup> vezették, részesedésük meghaladja a 25%-ot. Nyilván nem a doppingfelhasználás mértéke miatt, de ebbe az osztályba tartozik a rekorderké-szítmény is, a J&J PROCRI/EPREX (epoetin alfa) blockbustere, amely 2002-ben egyedül 4269 millió USD forgalmat generált, és ezzel a negyedik legnagyobb árbevételt hozó gyógyszer a világon (csupán a számok megszállottainak kedvéért megemlíthető, hogy ez éppen csak a negyede a blockbusterrekorder nem biotech gyógyszer, egy koleszterinszint-csökkentő statinvegyület forgalmának, ami évi 12 milliárd USD!).

Az EPO-kat a részesedést tekintve az interferonok<sup>4</sup> követik, amelyek egyébként a hepatitisz, néhány rákfajta és a szklerózis multiplex kezelésére használható antivirális és immunmódosító tulajdonságú anyagok.

<sup>3</sup> Az eritropoietin egy olyan glikoprotein, amely stimulálja a vörösvérsejt-képződést. A szervezetben lévő eritropoietin 90%-át a vese állítja elő, stimulálja a csontvelőben az eritroid progenitorok osztódását és differenciálódását. Az eritropoietint elsősorban anémia kezelésére használják; ez egy olyan betegség, amikor a páciensek vörösvértesthiányban szenvednek. Az eritropoietin jelenlegi fejlesztési iránya elsősorban a már piacon lévő termékek új indikációinak kutatása.

<sup>4</sup> Az interferonok antivirális és immunmódosító tulajdonságú citokinek. Ezeket a test a vírusos fertőzésre és daganatokra válaszul termeli, és az immunitás szabályozásához használja. Három típusuk létezik (alfa, béta és gamma), és ezeket eredetük és a kötőreceptorok típusa szerint osztályozzuk: a leukociták interferon alfát, a fibroblasztok interferon bétát és aktivált T-sejteket, míg a természetes ölösejtek interferon gammát állítanak elő. Az interferon alfa osztályt hepatitisz és néhány rákfajta kezelésére használják, míg az interferon béta elsősorban szklerózis multiplex és hepatitisz kezelésére használható. A gamma interferonok alkalmazása változó. Az interferonok fejlesztésének iránya jelenleg a pegilált változatok előállítása – a pegilálás olyan eljárás, amelynek során polietilén-glikol (PEG-et) kapcsolnak a proteinhez, hogy növeljék annak aktivitását.

A globális piac ráadásul rohamléptekkel nő. A diagramon is feltüntetett 11 fő, biotechnológiai úton előállított gyógyszercsoport piaca 2000–2002 között átlagosan 20%-os éves növekedést mutatott, míg a legkiemelkedőbb teljesítményt az interferonok érték el 2001–2002 között 46%-os növekedéssel.

Levonhatjuk tehát a nem túl merész következtetést: egy, a teljes gyógyszerpiac kb. 10%-ának megfelelő és ilyen tempóban növekedő részpiac 10-30%-os szelete igencsak kívánatos falat a generikus cégek számára még akkor is, ha az árverseny ebben a szegmensben valószínűleg kevésbé lesz erőteljes, hiszen itt csúcstechnológiával előállított, nagy know-how-t kívánó termékekről van szó, és nem is minden generikus gyártó lesz képes betörni erre a piacra.

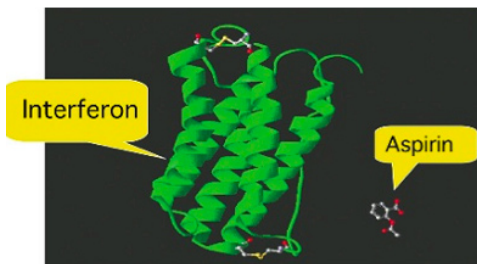
### 3. Generikumok vs. biogenerikumok

A „hagyományos”, kémiai gyógyszeripar által előállított innovatív, kismolekulás hatóanyagokra (originális vegyületek) vonatkozó szabadalmi oltalom lejártával léphetnek piacra a szokásos *generikus gyógyszerek* (*generikumok*), ezek általában az originális termékek „másolatai” vagy analógjai. A „kismolekulás” jelzőnél azért egy pillanatra érdemes megállni és megjegyezni, hogy a szokásos generikus hatóanyagok móltömege a néhány százás értéktől (pl. a jól ismert aszpirin móltömege 180), akár 1000-es móltömegig is elmehet – a legnagyobb móltömegű statinok (koleszterinszint-csökkentők) móltömege 1200 körüli. A szokásos generikumokat a jelenlegi vegyipar egzaktt módon tudja reprodukálni, „másolni”, azaz elvileg bármelyik kismolekulás innovatív hatóanyag pontos, kémiai azonos másolata megfelelően tiszta formában előállítható (eltekintve most az eltérő szintézisút és az eltérő minőségű reagensek okozta, de a terápiás hatás szempontjából nagyrészt lényegtelen szennyezésektől), és az azonosság (kémiai azonosság) analitikailag is jól igazolható. A generikus gyógyszer definícióját a hatályos 2001/83 EK irányelv (lényeges kérdésekben módosította a 2004-ben hatályba lépett 2004/27 EK irányelv) 10. cikke részletezi.

A 10. cikk 2.(b) bekezdése szerint: „*generikus gyógyszer*”: a referencia-gyógyszerrel a hatóanyagok tekintetében *azonos minőségi és mennyiségi összetételű*, illetve azonos gyógyszerformájú gyógyszer, amelynek a referencia-gyógyszerrel való *bio-egyenértékűségét* megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. Valamely hatóanyag *különböző sóit, észtereit, étereit, izomereit, izomerkeveréseit, komplexeit vagy származékait egyazon hatóanyagként kell tekinteni, kivéve ha tulajdonságaik jelentősen különböznek a biztonságosság és/vagy hatásosság tekintetében*. Ilyen esetekben a kérelmezőnek az engedélyezett hatóanyag különböző sói, észtereit vagy származékai biztonságosságára és/vagy hatásosságára vonatkozó további bizonyítékokat kell benyújtania. A különböző azonnali hatóanyag-leadású orális gyógyszerformák egy és ugyanazon gyógyszerformának tekintendők. Nem szükséges biohasznosulási tanulmányokat kérni a kérelmezőtől, ha az bizonyítani tudja, hogy a generikus gyógyszer

eleget tesz a vonatkozó kritériumoknak a megfelelő részletes iránymutatásokban meghatározottak szerint.”

Ezzel szemben a *makromolekulás, biotechnológiai úton előállított gyógyszerek* a szerkezetben is képződő komplex óriásmolekulák, jellemzően fehérjék, cukrok. A méretkülönbségek érzékeltetése végett talán érdemes megemlíteni, hogy a biotechnológiai úton előállított gyógyszerek közül molekulaméretében az egyik legkisebbnek, az inzulinnak a



móltömege is kb. ötszöröse (6000) a hagyományos generikumok legnagyobb képviselője móltömegének, míg a korábban már említett eritropoietin (EPO) móltömege ca. 34 000, és egy forgalomban lévő antitest fúziós fehérje<sup>5</sup> móltömege 150 000 (a bal oldali ábrán egy kb. 20 000 móltömegű interferon és az aszpirin molekulájának méretbe-

li összehasonlítása látható, a korábban említett növekedési hormonok is az interferonok méretterományába esnek). A biotechnológiai úton előállított gyógyszereknek molekulaméretüknél fogva számos térbeli szerkezeti variánsuk lehet, ezért a termékek is sokkal inkább heterogének. Ez adódik abból, hogy itt a hatóanyagot (általában valamilyen fehérjét) nem egy pontosan kiszámítható kémiai szintézisben, hanem biológiai rendszerekben, élő sejtekben kell előállítani, ahol a minél nagyobb azonossághoz nemcsak azonos előállítási paraméterek, de azonos gazdasejtek, sejtvonalak lennének szükségesek. A biológiai hatást nagymértékben megváltoztathatják a posztranszlációs módosítások, pl. a glikolizálás, és a kevésbé jelentősnek tűnő előállításbeli változtatások is.

Ráadásul a termékek biztonsági/hatástani profilja függ a minőségbiztosítási módszerektől is (reprodukálható és stabil termék), mert a molekuláris szinten mért azonosság/különbözőség analitikailag nehezen megfogható, és a kismolekulás analitikához képest több és jóval bonyolultabb tesztet (gyakran saját fejlesztésű, csak az adott biotechnológiai termékre és gyártásra specifikus tesztet) igényel.

Következésképpen a *biotechnológiai úton előállított gyógyszerek* (pl. fehérjék) esetében a kémikus szemmel nézett pontos másolat előállítása az originátortól függetlenül elvileg szinte lehetetlen, azaz a fenti generikumfogalom sem értelmezhető. A „*biogenerikumok*” esetében ugyanis maga a gyártási eljárás az, ami döntően meghatározza és jellemzi a termék minőségét, hatékonyságát, immunogenitását és biztonságosságát, hiszen a gyártási eljárásban (beleértve a tisztítást, a steril formulázást és a megfelelő tárolást is) levő kisebb eltérések is komoly terápiás eltéréseket okozhatnak alkalmazáskor.

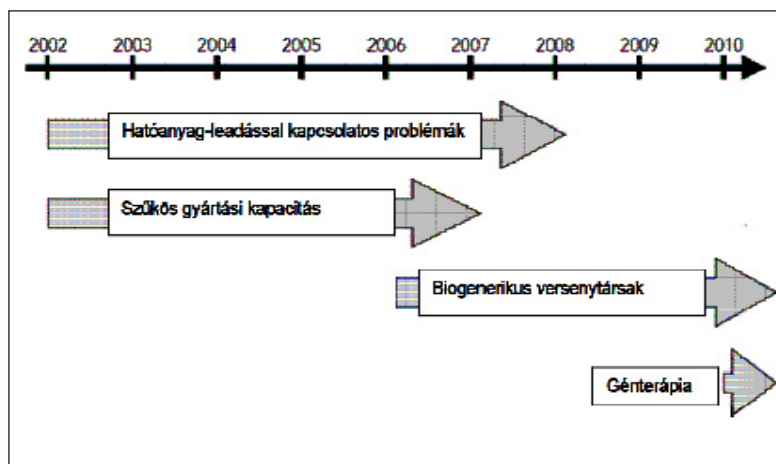
<sup>5</sup> Genetikailag tervezett fehérje, pl. amit egy immunglobulin és egy nem immunglobulin cDNS fúziója kódol.



A korábban már hivatkozott 2001/83 EK irányelv 10. cikk (4) bekezdése éppen ezért kitér arra az esetre, amikor a biotechnológiai úton előállított gyógyszer nem felel meg a hagyományos generikum definíciójának: „Amennyiben valamely *biológiai gyógyszer*, amely hasonlít a referencia biológiai termékre, *nem felel meg a generikus gyógyszer fogalommeghatározásában foglalt feltételeknek, elsősorban a nyersanyagokkal kapcsolatos vagy a biológiai gyógyszer és a referencia biológiai gyógyszer gyártási folyamataiban mutatkozó különbségek miatt*, akkor meg kell adni a megfelelő preklinikai vagy klinikai vizsgálatok eredményeit e feltételekre vonatkozóan. A megadandó kiegészítő adatok típusának és mennyiségének meg kell felelnie az I. mellékletben és a vonatkozó részletes iránymutatásokban megadott kritériumoknak. A referencia-gyógyszer dokumentációjából az egyéb vizsgálatok és kísérletek eredményeit nem kell megadni.”

#### 4. Biotech gyógyszergyártók múltbeli, mai és jövőbeli problémái

A biológiai úton előállított gyógyszerek piaci sikerének több akadályja is van, ezek megjelenésének időbeli sorrendjét szemlélteti az időskálás ábra. A hatóanyag-leadással kapcsolatos problémák a kezdetektől jelen vannak, később jelentkezett a gyártókapacitások beszűkülése, ami éppenséggel az iparág „túlzott sikerességének” a következménye. Napjainkban a biogenerikumok okozta versennyel kell megküzdeniük az originális gyártóknak, a távolabbi jövőben pedig mind az innovatív, mind a generikus gyártóknak borsot törhet az orra alá a génterápia fejlődése azáltal, hogy a biológiai hatásláncba korábbi ponton avatkozik be, azaz elvileg sokkal hatékonyabban működhet.





#### *4.1. Hatóanyag-leadással kapcsolatos problémák*

A hatóanyag-leadással kapcsolatos problémák – ahogy említettük – a kezdetektől jelen vannak, hiszen ezek a biológiai úton előállított gyógyszerek kémiai tulajdonságaiból közvetlenül fakadnak. A hatóanyag-leadással kapcsolatban két fő problémát kell mindig megoldani. Egyrészt az egyébként általában vízoldható fehérjék orálisan – hagyományos módon – nem adhatók be, mert a gyomorban és a bélrendszerben lévő proteáz enzimek még azelőtt lebontják a fehérjét, mielőtt azokat a véráram abszorbeálhatná. Másrészt a nagy molekula-méretük és pl. a polaritásuk következtében fellépő alacsony biológiai hasznosulás miatt ahhoz, hogy terápiásan szignifikáns mennyiségű hatóanyag-abszorpciót tudjunk elérni, ezeket a fehérjéket gyakori, osztott dózisban kell beadni. A fenti okokból a biológiai úton előállított gyógyszerek első generációját egyöntetűen injekcióval adták be. Ehhez azonban általában képzett orvos vagy ápoló szükséges, azaz a kezelés költséges és a beteg számára nehézkes is, márpedig a betegek a nem invazív bevittet kedvelik, és ez az igény korlátozza az injektálható készítmények piacának növekedését. Természetesen ez egyúttal komoly piaci lehetőséget nyújt a különböző formulázással foglalkozó cégek számára új orális vagy parenterális beadási rendszerek kidolgozására.

#### *4.2. A gyártókapacitással kapcsolatos problémák*

A gyártókapacitással kapcsolatos problémák, pontosabban a kapacitásbeszűkülés 2003–2005 folyamán jelentkezett, furcsa módon az új iparág tulajdonképpen saját sikerességének áldozata lett, ahol a cégek gyakorlatilag versengenek a gyártókapacitásokért.

A kapacitáshiányhoz leginkább a monoklonális antitestek terápiás elterjedése vezetett, ezek ugyanis aránytalanul nagy termelési kapacitásokat kötnek le, mert nagy dózisban kell alkalmazni őket. Jelenleg 160 monoklonális antitest van klinikai kifejlesztés alatt, szemben a forgalmazott 13 termékkel (2002-ben), így a terápiás proteinek gyártókapacitás-igénye a következő években akár még az ötszörösére is nőhet. A gyártási kapacitásokat nézve tehát további hiánygazdálkodás prognosztizálható, és nincs gyors megoldás a rövid távú kapacitásbővítésre. A nagyobb cégek ugyan megkezdték saját gyártókapacitásaik kiépítését, de ez rövid távon nem jelent megoldást, ugyanis a tervezéstől az üzembe állításig kb. öt év telik el.

#### *4.3. Génterápia – az új kihívás*

A génterápia – ami nem más, mint a megfelelő genetikai információ bejuttatása a terápiás célsejtbe – most még gyerekcipőben jár. Ha azonban a módszer valaha kommercializálható lesz, az a hatáslánc egy korábbi fokánál avatkozik be, helyettesítve a hibás géneket, vagy stimulálva a terápiás hatásért felelős génexpressziót, és így a hagyományos gyógyszereknek óriási kihívást jelenthet. Egyedülállóan sikeres lehet olyan területeken, ahol ma nincs hatásos

terápia, így egyes rákbetegségek, szív-érrendszeri megbetegedések és az örökletes betegségek esetében. De addig még számos jogi, szabályozásbeli és technikai problémát kell leküzdeni, így 2010 előtt nem várható ennek megjelenése. Ráadásul a génterápia tényleges kereskedelmi sikerét jelentősen limitálhatják az egyéb, már piacra jutott új terápiák, beleértve a monoklonális antitesteket és a kísérleti rákterápiás vakcinákat, valamint a korai stádiumú betegségek tradicionális sebészeti gyógyítását. Arra az időre, amire a génterápia elfogadható lesz, szerencsés esetben több jelenlegi, még nem megoldott probléma (például korai stádiumban lévő betegekre gyakorolt hatékonyság, mellékhatások kiküszöbölése, hagyományos citotoxikumokkal együtt történő alkalmazhatóság, új hatásmechanizmusok) már megoldott lesz a monoklonális antitestek, rákvakcinák és angiogenezis-inhibitorok esetében.

## 5. A biogenerikus versenytársak akadályfutása

A biogenerikumok előtt 2000–2006-ban tehát fokozatosan megnyílt az út, de a kezdeti hatás várhatóan mégis kicsi lesz. A szakemberek a biogenerikumok várható piaci penetrációját kezdetben 10%-ra, de az érzékeny piacokon akár 30%-ra becsülik. A kismolekulás szektorral ellentétben az azonban nem valószínű, hogy a biogenerikus vegyületek egyik napról a másikra elárasztják a biológiai gyógyszerek piacát.

### 5.1. Első akadály: az árkérdés

A biogenerikus cégek között több is rendelkezik a megfelelő K+F infrastruktúrával, tudással és a gyártáshoz szükséges tapasztalatokkal, de nagy kérdés, hogy a költséges előállítás miatt milyen árdiszkontot tudnak kínálni az originális termékekhez képest. A sokat említett OMNITROPE 20%-kal alacsonyabb áron került piacra, mint a Pfizer eredeti terméke, de az olcsón termelő indiai, ázsiai és nem utolsósorban kelet-európai gyártók talán még ennél nagyobb árcsökkentésre is képesek lesznek.

### 5.2. Második akadály: a generikus engedélyezés – vagy nem engedélyezés(?)

Ahogy a 3. részben kifejtettük, a hagyományos generikumoktól a biotechnológiai úton előállított makromolekulás generikus gyógyszerek több szempontból is eltérnek, így nem alkalmazhatók rájuk általában a korábban kialakult generikus engedélyezési szabályozások és definíciók sem (l. fent 2001/83 EK, 10. cikk). A 10.(4) cikk szerint a biotechnológiai úton előállított gyógyszerekre akkor lenne alkalmazható a klasszikus generikus megközelítés, ha elsősorban a kiindulási anyagok és a gyártási eljárás azonosak lennének, és a termék azonossága is bizonyítható lenne. Ezek a kitételek azonban legtöbbször itt nem teljesülnek.

A gyors és olcsó generikus engedélyezés lényege, hogy az adatkizárolagossági idő lejártával a generikus gyártó szabadon hivatkozhat az originális gyártó által elvégzett biztonságossági és hatékonysági vizsgálatok adataira (ún. „cross-referral”), amit az originátornak a törzskönyvezéshez be kellett nyújtani. Ezeket a klinikai vagy nem klinikai vizsgálatokat tehát a generikus gyártónak már nem kell újra elvégeznie, ha kérelmezett hatóanyaga megfelel a fent idézett 2001/83 EK irányelv „generikus termék” definíciójának, amit időközben természetesen többször is lényegesen módosítottak és pontosítottak.

A biológiai anyagok generikus másainak, a bioszimiláris gyógyszereknek azonban nem ilyen könnyű a sorsa. A bioszimiláris gyógyszer megközelítési elve szerint ugyanis a bioszimiláris gyógyszertermék nem az EK-irányelv definíciója szerinti szokásos „generikus gyógyszertermék”, mert a különböző gyártók termékei között (a referenciatermékhez viszonyítva) más és más különbségek adódhatnak, amelyek egy része nem is „szemmel látható” mindaddig, amíg jelentősebb klinikai tapasztalatokat nem szereznek az adott anyaggal.

Az elveket ráadásul különösen nem lehet alkalmazni pl. természetes forrásból származó vagy kisebb múltú és így kevesebb orvosi szakirodalmi leírással rendelkező termékekre (az OMINTROPÉ® esetében éppen az esett pozitívan latba, hogy az évtizedek óta alkalmazott növekedési hormonok szakirodalma rendkívül bőséges). A bioszimiláris megközelítés főként azon múlik, hogy milyen gyártási eljárást és milyen analitikai eljárásokat alkalmazott a forgalomba hozatalt kérelmező, és mekkora a már meglévő klinikai alkalmazási tapasztalat az adott termékkel kapcsolatban. Az ezen az úton engedélyezni kívánt termékek meg kell felelnie a 2001/83 EK irányelv mellékletében meghatározott minőségi és egyéb követelményeknek, valamint az European Pharmacopoeia követelményeinek és további, az EMEA CHMP bizottsága által nagyrészt 2005–2006-ban lefektetett irányelveknek (l. például<sup>6,7</sup>).

Mindezen irányelvekből, módszertani útmutatókból végezve az is következik, hogy – a betegek biztonsága érdekében – amennyiben a bioszimilárisként forgalomba hozni kívánt terméknek a referenciatermékhez való hasonlósága nem bizonyítható megfelelő mértékben, a gyártónak a teljes dossziét be kell nyújtania, azaz az engedélyezés végeredményben az originális gyógyszerrel bevett útra terelődik.

## 6. Zárzó

A hivatkozott EU-s jogszabályi változások, a releváns direktívák és módszertani útmutatók részletekbe menő ismertetése és a részletesebb nemzetközi kitekintés a jelen cikk kereteit meghaladná. A téma aktualitásánál maradván talán azt fontos összefoglalásként kiemelni, hogy a 2006. év fordulópontot jelentett a biogenerikumokat gyártó ipar számára abban az

<sup>6</sup> CHMP/437/04 Guideline on Similar Biological Medicinal Products (2005)

<sup>7</sup> CHMP/49348/05 Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues

értelemben, hogy a jogi és módszertani szabályozás az EU-ban, úgy tűnik, elérte a biotechnológiai úton előállított generikus gyógyszerek egyszerűsített (a biosimilaritás elvén alapuló) engedélyezéséhez szükséges kritikus szintet.

Miután a legfontosabb jogi és módszertani szabályozásokat az EU megalkotta, az Unióban aktív biotechnológiai cégek számára ismertek és kiszámíthatóak lettek a forgalomba hozatal lényegi keretfeltételei. Ez az előremutató szabályozás másutt nem vagy csak töredékesen létezik, és ez a helyzet nemcsak az iparági verseny kibontakozásához és a K+F erősödéséhez, de hosszú távon egyúttal a társadalombiztosítási kiadások csökkenéséhez is vezethet.

### *Irodalom*

*Rüdiger Häcker*: Regulating biosimilar drugs. [www.pharmabiz.com](http://www.pharmabiz.com)

*Jane M. Love*: Seeking approval of follow-on protein products: A perspective from the United States. *Bio-Science Law Review*, 2005/2006, 3. sz.

*Isabel Teare*: Biosimilar Warfare: the arrival of generic biopharmaceuticals – the Omnitrope decision. *Bio-Science Law review*, 2005/2006, 1. sz.

Second biosimilar drug approved by European Commission. GlobalInsight; [www.globalinsight.com](http://www.globalinsight.com)

First biosimilar drug gets EU market. EurActiv; [www.euractiv.com](http://www.euractiv.com)

Nemsokára piacon az első bio-jellegű gyógyszer az EU-ban. HVG online; [www.hvg.hu](http://www.hvg.hu)

EMA; [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)