



Az egészségügy átalakításával kapcsolatos viták során gyakran elhangzott: az azonos hatóanyagot azonos mennyiségben tartalmazó gyógyszerek helyettesíthetők egymással, tehát az orvos feladata, hogy betege számára kiválassza a legolcsóbbat. De vajon igaz-e, hogy a „helyettesíthőséghez” ennyi is elég? Mit mondanak erről a gyógyszerfejlesztés szabályai és előírásai? Hogyan lehet, hogyan kell két készítményről eldönteni, hogy kiválthatják-e egymást? Hogyan születnek az úgynevezett generikus gyógyszerek, és pontosan mit is takar ez a fogalom?

A generikumokról...

Ma egy originális gyógyszer kifejlesztése 13-15 évig tart, a vele kapcsolatos kiadásokat pedig átlagosan 1 milliárd 150 ezer dollárra becsülik. A horribilis fejlesztési költségek magyarázata, hogy mintegy 10-13 ezer új molekulából csak néhány jut el a klinikai vizsgálatok harmadik fázisába, ahol nagy betegszámon vizsgálják a tényleges terápiás, illetve mellékhatásokat. A többi vegyületről már korábban — például a mérgezőséget, felszívódást, magzatkárosító vagy rákkeltő hatást vizsgáló kísérletek során — kiderül: nem alkalmas rá, hogy gyógyszert fejlesszenek belőle. Azonban a hármas klinikai fázisig eljutott gyógyszerjelöltek közül is várhatóan csak minden ötödikből lesz törzskönyvezett termék. Sőt

Ezekről a kérdésekről beszélgettünk Klebovich Imrével, a SOTE Gyógyszerészeti Intézetének igazgatójával.

a gyógyszerek még törzskönyvezés után is visszavonhatók a terápiából; a legfrissebb adatok szerint átlagosan évente akad egy erre a sorsra jutó készítmény, a ritka mellékhatásokra ugyanis csak akkor derül fény, amikor már igen sok ember szedi az adott gyógyszert. Az elmúlt két-három évben a klinikumból visszavont termékeknél például szív- és érrendszeri, illetve májkárosító hatásokat regisztráltak a tömeges alkalmazás során. Az originális gyógyszereket fejlesztő cégek tehát óriási összege-

ket investálnak, és nagy rizikót vállalnak. Sikeres készítményeiket viszont szabadalmakkal védik, hiszen a szabadalmi oltalom garantálja, hogy annak időtartama az illető gyógyszerkészítmény egyeduralgoló legyen a piacon, és jó eséllyel nemcsak visszahozza a hatalmas befektetéseket, hanem magas profitot is produkáljon. A védettség időtartama ma 20 év, ám a nagy gyártók szeretnék, ha ez 30 évre emelkedne — ez 2015 körül valószínűleg teljesülni is fog.

Ezen a téren nagy ellentétek feszülnek a gyártók és a társadalom között. A szabadalmi oltalom megszűnése után ugyanis az illető hatóanyag szabadon felhasználhatóvá válik, így megjelenhetnek a piacon az úgynevezett generikus készítmények. Ezek természetesen sokkal olcsóbbak, mint az originális gyógyszerek, hiszen egy generikum fejlesztőjének nem kell megfizetnie az originális gyógyszerfejlesztés hatalmas költségeit. A kormányoknak, a biztosítóknak, a betegeknek tehát az az érdekük, hogy minél több ilyen szer kerüljön piacra. Az originális készítményeket is fejlesztő gyógyszergyárak viszont újabb és újabb fúziókra kényszerülnek, és a becslések szerint 5-8 éven belül a világon mindössze 5 nagy gyógyszerholding alá fog tartozni a világ originális kutatással foglalkozó teljes gyógyszeripara.

Ha tehát amikor egy gyógyszer szabadalmi oltalma lejár, „bárki” készíthet egy ugyanazt a hatóanyagot ugyanabban a mennyiségben tartalmazó készítményt. Milyen vizsgálatokat kell ilyenkor elvégezniük a generikus gyógyszerkészítmény fejlesztőinek, és mikor mondhatják ki, hogy gyógyszerük ugyanazt „tudja”, mint az eredeti, azaz helyettesítheti azt?

A hatóanyagot a generikumfejlesztő megveheti más cégtől, és maga is gyárthatja.

Az utóbbi években az ilyen termékek árát jelentősen csökkentette, hogy nagyon jó minőségű hatóanyagokat lehet már venni Kínából vagy Indiából, ahol sokkal olcsóbb a munkaerő. Azt mondják: a gyógyszeripar szempontjából egy „új földrész”: Chindia van kialakulóban, és léte jelentősen meg fogja változtatni az erővonalakat a gyógyszeriparban.

Ami a kérdését illeti: szigorú előírások sorozata szabja meg, hogy milyen tesztek, vizsgálatok kell elvégezni annak érdekében, hogy egy generikus készítményről kimondhassuk: terápiásan egyenértékű az originátorral. A vizsgálatok egyik csoportja az in vitro ekvivalenciát vizsgálja. A hatóanyag valamennyi kémiai és fizikai paraméterének, kémiai szerkezetének, kristályszerkezetének, szemcseméretének azonosnak kell lennie, és ennek tényét a generikum fejlesztőjének sokrétűen bizonyítania kell.



Vizsgálják továbbá, hogy a két gyógyszer-készítménynél — ilyenkor már formulázott készítményekről, például tablettáról beszélünk — megegyezik-e a hatóanyag kioldódásának sebessége és mértéke, amit a segédanyagok jelentősen befolyásolhatnak. A vizsgálatokat pontosan beállított kémhatású mesterséges gyomorsavval és/vagy bélnedvvel végzik, természetesen attól függően, hogy az eredeti készítmény a gyomor-bél rendszerben hol adja le a hatóanyagát és honnan szívódik fel.

A vizsgálatok második részében a biológiai hatás azonosságát mérik. Ezek az úgynevezett bioekvivalencia-tesztek, amelyek elvégzéséhez etikai engedélyek is szükségesek. A vizsgálatok menetére szigorú és pontos protokollok vannak; mérik a hatóanyag mennyiségét a vérben, megje-



lenésének sebességét, ott-tartózkodásának idejét, kiürülésének sebességét, farmakológiai aktivitással rendelkező metabolitjainak sorsát. Ezenkívül természetesen pontosan regisztrálni kell az esetleges mellékhatásokat is. Ezeket a klinikai vizsgálatokat egészséges önkénteseken végzik, mégpedig az originális, illetve a generikus szer külön-külön történő beadása

után. Sem az orvos, sem az önkéntes nem tudja, hogy mikor melyik szert adja, illetve kapja. Ezek tehát kétszeres vak, randomizált, cross-over tesztek önkontrollal, hiszen ugyanazoknál a személyeknél is összehasonlítják a két készítmény hatását, szervezetbeni sorsát és esetleges eltérő mellékhatását. A részletes vizsgálatok befejezése után felnyitják a borítékokat, és elvégzik a statisztikai elemzéseket. Az in vitro és az in vivo vizsgálatoknál egyaránt megvannak azok az értékek, amelyeknek a generikumnak statisztikailag meg kell felelnie ahhoz, hogy megállapítsák: egyenértékű az originátorral. Ilyenkor az úgynevezett „gyorsított eljárással” törzskönyvezik azt, és egyúttal hatóságilag kimondják, hogy a két készítmény egymással helyettesíthető — mindezt a „hatásosság és biztonságosság” alapelveinek figyelembevételével. Ha a tesztkészítményről az ekvivalencia-vizsgálatok bármelyik fázisában kiderül, hogy nem lehet helyettesítője az eredeti készítménynek, akkor azt egy új gyógyszerjelöltnek tekintik. Hiszen nem ismerjük eléggé, nem tudjuk például, hogy milyen dózisban érdemes adni, vagy pontosan hogyan kell alkalmazni. Ilyenkor a klinikai vizsgálatok kettes és hármas fázisát el kell végezni. Természetesen gyakran előfordul, hogy a fejlesztő cégek nem vállalják ezeket a drága klinikai vizsgálatokat, inkább letesznek az illető generikumról.

Ha viszont vállalják a „megpróbáltatásokat”, akkor szabadalommal védhető új gyógyszerkészítmény születhet. A viszonylag kis tőkeerővel, de nagy szellemi potenciállal rendelkező országokban, amilyen például Magyarország is, igen fontosak ezek az úgynevezett szupergenerikus vagy generikus plusz készítmények.

Hozzá kell azonban tennem: szó sincs arról, hogy a cégek mindig az originátorral egyenértékű gyógyszert akarnak produ-



kálni. Szupergenerikum kidolgozása önálló fejlesztési cél is lehet, előállíthatnak például innovatív gyógyszer-formulázási eljárással egy olyan retard készítményt, amelynek az originálishoz képest lassúbb a hatóanyag-leadása, elnyújtottabb a hatása, kevesebb a mellékhatása, így ritkábban kell belőle naponta bevenni.

Egy originális gyógyszerkészítmény nyomán több olyan generikus jelenhet meg, amely egyenértékű vele. Következik-e ebből, hogy ezek a generikus szerek egymást is helyettesíthetik? Magyarul: az orvos az azonos hatóanyagot azonos mennyiségben tartalmazó gyógyszerek közül választhat-e kizárólag az ár szerint?

Szó sincs róla. Az ekvivalenciavizsgálatoknál a generikus készítményeket általában az originátorhoz viszonyítják (ettől abban az esetben van eltérés, ha egy adott országban az eredeti szer nem került törzskönyvezésre, mert ilyenkor az első, ott piacra került generikussal hasonlítják össze az összes többit). Mivel a helyettesíthetőséget részletes bizonyítékok és a statisztikai számítások alapján mondják ki, elképzelhető, hogy bár két generikus készítmény külön-külön ekvivalens az originátorral, statisztikailag két ellentétes oldalról feleltek meg a kritériumoknak, így a generikumok egymással már nem helyettesíthetők. Tehát az egyenértékűséget csak olyan készítményekről mondhatjuk ki, amelyeket egymáshoz képest megvizs-

gáltak, és a hatóság elfogadta, leírta, hogy kiválthatják egymást. Van például egy olyan vérnyomáscsökkentő tablettá, nifedipin hatóanyaggal, amelynek nyomán Németországban több mint 50 generikum van forgalomban. Szó sincs róla, hogy mindegyik mindegyikkel helyettesíthető volna. Tehát amikor egy orvos egy gyógyszerkészítményt ki akar váltani egy másikkal, ezt szakmai biztonsággal csak akkor teheti, ha a két készítmény szerepel a hatóság helyettesíthetőségi listáján. Ennek pedig semmi köze az árhoz.

Természetesen, ha egy generikus szer nem alkalmas egy másik helyettesítésére, az nem jelenti azt, hogy rosszabb annál, csak azt, hogy különbözik attól. Sok olyan generikus készítmény van, amely jobb,



mint az eredeti. Ez természetesen bizonyos szempontból hátrányt jelent, hiszen a bioekvivalencia-vizsgálatoknál kiderülnek az eltérések, így az illető készítményt új innovatív szerként lehet csak piacra juttatni. El kell tehát végezni a kettes és hármas fázisú klinikai vizsgálatokat. Ez pedig időigényes, és sokba kerül.

Gimes Júlia