



A biohasonlók térhódítása

Dr. Hodinka László

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

Összefoglalás

A biológiai terápia első célzott hatásmódú készítményeinek szabadalmi védettsége lejárt. Így számos kisebb méretű proteinkészítmény után a bonyolult szerkezetű makromolekulák másolatainak kifejlesztése, gyártása és forgalmazása is lehetővé vált. Kifejlesztésük alapja a visszafejtés (reverse engineering). Lényege, hogy a már ismert szerkezetű molekula genetikai kódjával kell a másolatot valamely biotechnológiai módszerrel felszaporítani. A teljes gyártási folyamatot addig kell finomítani, amíg a másolat az eredetihez nagymértékben hasonló lesz. A „másolt” gyógyszer-kategória megnevezése ezért „biológiailag hasonló” (biosimilar, biohasonló) lett. A teljes hasonlóság a fehérjék bonyolultsága miatt nem érhető el, de a kémiai szerkezetnek szűk határon belül közel kell állnia az eredeti készítmény átlagértékeihez és a gyógyító hatásnak, a nem kívánt hatásoknak ugyanígy a lehető legnagyobb mértékig azonosnak kell lenniük. A hasonlóság szigorú szabályait megkövetelő országok hatásai ennek alapján engedélyezik a biohasonló készítmények forgalomba hozatalát. Számos gyártó nem felel meg ezeknek a követelményeknek, ezért készítményeiket a fejlett országok hatásai nem hasonló másolatoknak (intended copies) tartják, és alkalmazásukat kockázatosnak tekintik. A biohasonlók elterjedését a finanszírozók az alacsonyabb költségek miatt szorgalmazzák. Fejlesztésük és a klinikai vizsgálatok költségei alacsonyabbak, de a megkövetelt minőség biztosítása miatt gyártási technológiájuk akár korszerűbb és így költségesebb is lehet az eredetiekénél.

A biztonságos, jó minőségű biohasonlók gyártásában előnyben vannak a már tapasztalattal rendelkező gyártók és azok az új biotechnológiai vállalkozások, amelyek biztosítani tudják a legkorszerűbb technikát.

A nagymértékben hasonlóan minősített biohasonlók egyenértékűnek tekinthetők az eredeti készítményekkel, ezért azokkal felcserélhetők. A felcserélésnek a körülményeknek megfelelően különböző alosztai, orvosi és nem orvosi okai egyaránt lehetnek. A helyettesítést a különböző országok nemzeti hatáskörben, különböző módokon szabályozzák.

A betegek biztonságát a szigorúan ellenőrzött minőségű, engedélyezett készítmények alkalmazása, a készítmények megkülönböztethetősége és hatásai nyomon követ-

hetősége szolgálja a legjobban. A hatóságok és a szakmai szervezetek – így a European Medicines Agency (EMA) és a European League Against Rheumatism (EULAR) – megkövetelik a betegek teljes körű, elfogulatlan és tárgyilagos tájékoztatását a biohasonlók alkalmazása előtt.

Bevezető

A genetikai felfedezések átalakították a hagyományos szerves kémiai technikákkal történő gyógyszergyártást. A rekombináns DNS-technika gyakorlati alkalmazása lehetővé tette számos terápiás protein – hormonok és növekedési faktorok – biotechnológiai nagyüzemi gyártását. A specifikus terápia iránti igény kielégítésére alkották meg az első monoklonális ellenanyagot 1975-ben, és 30 éve törzskönyvezték az első immunterápiás monoklonális ellenanyagot, az anti-CD3 specificitású, immunszuppresszív indikációjú biológiai készítményt, az antilymphocyt globulin géntechnológiai úton előállított utódját. Ez volt a biológiai terápia hajnala, amely napjainkra a gyógyszergyártás legmagasabb szintjét képviseli. A tudományos kutatás a daganatos megbetegedések és a különböző gyulladásos folyamatok egyre több szereplőjét azonosította, amelyek célzott gátlása módosítja a patológiás biológiai választ. Ez a terápia korábban nem tapasztalt kedvező betegségekimenetelt tett lehetővé, onkológiai és ízületi betegségeknél egyaránt. Az utóbbiak számára az elmúlt évtizedben nyílt meg a TNF-gátlók alkalmazásának lehetősége, majd megjelentek az alternatív támadáspontú készítmények is. A növekvő tapasztalat alakította ki a biológiai terápia adásának szakmai szabályrendszerét, ami a kezelés biztonságát szolgálja.

Az elmúlt években a biofarmakonok fejlesztése és gyártása már két úton halad előre rohamléptekkel. Az első generációs biológikumok napi alkalmazása mellett az új támadáspontú és új szerkezetű bioproteinek és szintetikus enzimgátlók és a bevált, megbízható első generációs készítmények másolatai futnak versenyt. Az eredeti – originátor – gyógyszer szabadalmi védettségének lejártával utángyártásuk jogilag szabaddá vált. Ezek a másolatok a „biológiailag hasonló” (biosimilar, biohasonló) kategória képviselői. A kisméretű bioproteinek után a védelmi idő múlásával egyre több specifikus makromolekula (ellen-

anyagok és receptorproteinek) másolása indul meg. A továbbiakban a gyulladásos választ módosító biohasonlókra fókuszálva, glosszáriumszerűen mutatjuk be a fejlesztés, törzskönyvezés és betegbiztonság aktuális helyzetét és kihívásait.

Miért van szükség a biohasonlókra?

Napjainkban a nagymolekulájú biohasonlók alkalmazása ugyanolyan robbanásszerűen terjed, mint az évezred elején az első generációs eredeti készítményeké. Fejlesztésük, gyártásuk, forgalmazásuk exponenciálisan növekszik. Mi magyarázza ezt a rohamos térhódítást? A biológiai terápia hasznosságának, az ízületi gyulladások kezelési stratégiáiban elfoglalt helyének tárgyalásakor gyakran hivatkoznak a betegek „kielégítetlen igényeire” („unmet needs”). Mire van hát leginkább szükségük az ízületi gyulladásos betegeknek? A célértékvezérelt stratégiák erre egyértelmű választ adnak: a teljes remisszióra. A betegtársadalom egésze szempontjából tegyük hozzá: minél több beteg esetében. Ennek a jogos szükségletnek az orvosilag lehetséges kielégítéséhez járulhat hozzá a biohasonlók alkalmazása (1,2).

Mit is jelent a „biohasonló”?

A biohasonló fogalom meghatározásakor két tényezőt kell figyelembe venni: a viszonyítási alapot és az ahhoz való hasonlóság mértékét. A viszonyítás alapja egy kifejlesztett, törzskönyvezett, forgalmazott, jól ismert hatású makromolekula: az eredeti (originátor, referencia) készítmény. A másolatnak ehhez kell az engedélyező hatóság által előírt mértékben hasonlítania. A betegek biztonsága a teljes azonossághoz legközelebb álló hasonlóságot követeli meg. A legszigorúbb hatóságok követelményeinek teljesítése eredményezheti csak a minőségi másolatot – a „biohasonló” vagy „biosimilar” minősítés ezeknek van fenntartva. Az Egészségügyi Világszervezet, az EU, az USA, Kanada és Japán hatóságainak definíciója egybehangzó (3, 4). A „biohasonló” egy már törzskönyvezett orvosbiológiai termék olyan másolata, amely fizikokémiai sajátosságainak, hatásosságának és biztonságosságának az eredetihez való hasonlóságát teljes körű összehasonlítási eljárás keretében igazolták. A referenciakészítmény és biohasonlója között csupán olyan nagyon kis különbségek lehetnek, amelyeknek nincs klinikai jelentőségük. A hasonló célpontra irányuló, közel azonos hatásmódra tervezett különböző új fejlesztésű biológiai gyógyszerek viszont originátornak minősülnek. A TNF-gátlók családjához hasonlóan, napjainkban alakulnak ki az IL-6/IL-6-receptor-gátlók, az anti-CD20 ellenanyagok, az IL-12/23 vagy IL-17 célpontú készítmények „családjai”. E családok tagjainak ellentétét képviselik azok a másolatok, amelyeket szándékosan valamely ismert készítmény utánzásoként, de kevésbé ellenőrzött technológia és regisztrációs szabályozás alatt belső piacokra gyártanak: a nem innovátor („me too”, „intended copy”, „bioquestionable”) biologikumok, amelyek a fejlett országokban nem törzs-

könyvezhetők, így jogszerűen nem is forgalmazhatók. Ez a tilalom alkalmazásuk magas kockázata miatt született, mert az ellenőrizetlen technológia miatt olyan módosulatókat tartalmazhatnak, amelyek bizonyított gyakorisággal okoznak súlyos szövődményeket (5, 6).

Mennyire legyen hasonló a biohasonló – minőség és összehasonlíthatóság

A bioproteinek fejlesztése és nagyüzemi gyártási technológiája lényegében azonos. Az originátor jellemzésekor azt kell szem előtt tartani, hogy a megkívánt specificitást összetett szerkezetű óriásmolekulák, immunglobulinok vagy azok alegységei, receptorok biztosítják. Gyártásuk biológiai rendszerekben történik, amelyek több milliárd molekulát szintetizálnak folyamatosan, párhuzamosan. Ezek genetikai kódja és elsődleges szerkezete azonos, azonban a szaporítás során számos másodlagos ponton kissé eltérő variáns keveréke keletkezik (mikroheterogenitás) (1). Kis térszerkezeti eltérések vagy eltérő szénhidrát-molekulák kapcsolódása jelentősen megváltoztathatja a készítmény farmakológiai tulajdonságait, ez járulékos nem kívánt hatásokat idézhet elő. Az originátor gyártása során ezért alapvető követelmény, hogy a különbségek meghatározott korlátok között maradjanak. A gyártási technológia változtatásainak a célja, hogy a készítmény tulajdonságait fokozatosan javítsák. Egy originátor folyamatos gyártása során ennek érdekében számos technológiai változtatásra kerülhet sor. Az eredeti készítmények gyártási technológiájának változtatásait, akár az intravénás és subcutan változat kifejlesztését éppúgy meg kell tervezni, mint a legelső folyamatokat. A tervezés során valamennyi korábbi tapasztalatot felhasználják. A módosított gyártmány azonosságát vagy minimális különbségeit dokumentálni kell, annak igazolásával, hogy a változtatás nem okozott a készítmény hatásosságában változást vagy új nem kívánt hatást. Ez a Helyes Gyártási Gyakorlat követelménye, amelyet a gyártó minőségbiztosítása ellenőriz. Ez a teljes körű összehasonlítási eljárás (comprehensive comparability exercise) kiterjed a készítmény valamennyi klinikai jellemzőjére, és egyre fejlettebb technológiai tudást eredményez (7). A biohasonlók fejlesztése során azonban a gyártási tapasztalatokat újonnan kell megszerezni. A visszafejtés módszerével kell biztosítani, hogy a biohasonló szerkezete és hatásai a lehető legnagyobb mértékben egyezzenek meg a referenciakészítmény valamennyi tulajdonságával. A hasonlóság mértékét ugyanazon analitikai és biológiai/klinikai módszerekkel – köztük a legkritikusabb, immunogenitási összehasonlítás útján – kell meghatározni, mint az eredeti készítmény minőségellenőrzése során (biosimilarity exercise). A törzskönyvező hatóság az egyezés szintjét mérlegeli, amikor dönt a biohasonlóság elismeréséről. A hasonlóság követelményeit az egyesült államokbeli Food and Drug Agency (FDA) határozta meg legpontosabban (1. táblázat). Az összehasonlítás egyik legfontosabb eleme az új

készítmény immunogenitásának vizsgálata. A biztonság, a tisztaság és a hatáserősség elvárt határokra kívül eső mértékű különbségei klinikailag jelentős következményekkel járhatnak. A nem kívánt hatások gyakoriságának a klinikai összehasonlítás során észlelt kisebb különbségei azonban nem minősülnek klinikailag jelentősnek (8).

A biohasonlók fejlesztése és gyártása – a visszafejtés

A biohasonlók fejlesztésének és gyártásának alapelve a visszafejtés (reverse engineering). Ez a műszaki fejlesztésben és az információtechnológiában általános eljárás: a bármilyen másolat elkészítésének az eredeti fejlesztési és gyártási folyamat lépéseinek empirikus ismételése és a terméknek az eredetivel történő folyamatos összehasonlítása mindaddig, amíg az eredetihez legjobban hasonló másolatot sikerül létrehozni. A biohasonló fejlesztése tehát szükségszerűen az összehasonlítási és a bioszimilitási eljárás lépésről lépésre történő megismételése. Az egyes lépések tartalmát az eredetiről rendelkezésre álló nyilvános ismeretanyag (kutatási eredmények), a biotechnológiában rendelkezésre álló eszközök (bioreaktorok, szűrők) és anyagok (génkönyvtár, vektorok, sejt kultúrák) lépésről lépésre történő megszerzése, alkalmazása és ismételődő átalakítása képezi (9–11). A folyamatos összehasonlítás eszköztára (a szerves kémiai analitika, a biológiai aktivitási tesztek és immunológiai technikák) azonos az originátorok minőség-ellenőrzésének eszközeivel. A biohasonlók gyártói (a már tapasztalatokkal rendelkező és a zöldmezős biotechnológiai szereplők) rendelkezésére állnak azonban a legújabb technológiák: génszerkesztési eljárások, új vektorok, akár nem emlős vagy éppen növényi sejt vonalak, megnövelt szintetizáló kapacitások (7, 8, 12).

A visszafejtés elvének új megfogalmazása a „termékre célzott profilalkotás” (Target Product Profiling, TPP). Ennek lépései: initial Target Profiling/TP: kezdeti követelmények (elsődleges proteinszerkezet, DNS, sejt vonal produktivitása), preTP: előzetes profil (másodlagos szerkezet, glikánprofil, hatáserősség, peptid térképezés), TP1: első zárás (végleges szerkezet, analízis), TP2: preclinical (preklinikai biológiai és affinitási tesztek), TP3: clinical-ready (klinikai gyógyszervizsgálat előtti utolsó teljes körű bioszimilitási ellenőrzés). A törzskönyvező hatóságok a biohasonlók esetében az originátorok regisztrációs eljárásához szükségeshez képest kevesebb klinikai vizsgálatot követelnek meg (2).

A biohasonlók megbízhatóságának biztosítékai – a törzskönyvezés irányelvei

A fejlett jogrendű államok irányelvekbe foglalják a biohasonlók törzskönyvezési eljárásrendjét és a minősítés követelményeit. Az EU már a kismolekulájú

1. táblázat. FDA-irányelv az összehasonlíthatóság szintjeinek követelményeiről

- Nem hasonló: további biohasonlóként való fejlesztése nem ajánlott, hacsak a gyártási folyamatot a kellő mértékben nem módosítják.
- Hasonló: további analitikai adatok vagy más vizsgálatok szükségessége abban az irányban, hogy az észlelt különbségek elfogadható határértékek közé szoríthatók-e.
- Nagymértékben hasonló: megfelel az analitikai hasonlóság követelményeinek. Az összehasonlító elemzések megbízhatóan bizonyítják a szerkezeti hasonlóságot. A bioszimilitás további bizonyításához alapvető állatkísérletes és klinikai vizsgálatokat kell még végezni.
- Igen nagy mértékben, ujjlenyomat-szerűen hasonló: a készítmény az összetett, több paraméteres, nagy érzékenységu módszerekkel végzett elemzés eredményei alapján teljesíti az analitikai hasonlóság feltételeit, és alkalmas a részletes és kiterjedt klinikai vizsgálatok útján történő további összehasonlításra.

biohasonlók feltűnésekor, 2000-ben kibocsátotta első irányelvét, amit számos frissítés követett. Kanada, Japán, Tajvan, több más fejlett és feltörekvő állam és az Egészségügyi Világszervezet is 2008 és 2010 között publikálták irányelveiket. A legutóbbi években a harmadik világ országai is csatlakoztak. Sajátos, hogy Kína csak 2012-ben, ideiglenes változatban tette közzé irányelveit. Az Egyesült Államok egyébként igen szigorú szabályainak is munkapéldányai vannak 2012 óta. Emellett viszont törvényben tették lehetővé a biohasonlók egyszerűsített törzskönyvezésének menetrendjét. A latin-amerikai államok legtöbbszörében és Oroszországban azonban szabályozatlan módon folyik a másolatok gyártása, ezért ezek kockázatosnak minősülnek, fejlett országban nem forgalmazhatók (3, 5, 11).

A meghatározó irányelvek kidolgozása is megszabott eljárásrend szerint folyik: a kijelölt munkacsoport először meghatározza az irányelv célját (concept paper), majd munkaváltozatot hoz létre, és ezután adja közre a végleges változatot (13).

A biohasonlók minősítése az összehasonlíthatóságon alapszik, a klinikai vizsgálatok viszonylag kisebb súlyt képviselnek a megkövetelt dokumentáción belül. A bioszimilitási eljárás során a biohasonló analitikai és klinikai paramétereit az eredeti ugyanazon paramétereinek középértékéhez kell viszonyítani, amit a fejlesztés során a lehető legjobban meg kell közelíteni egy meghatározott eltérési határon ($\pm 15\%$) belül. A statisztikai értékeléshez az eloszlástól független, a farmakológiában elfogadott, non-inferioritást igazoló módszereket kell választani.

A törzskönyvezésre benyújtott anyagban egyre nagyobb jelentőségű az immunogenitás eredetivel való egyezése. Ez a követelmény egyúttal az immunrendszer specifitását használja fel a strukturális hasonlóság bizonyítására (2, 11, 14).

Egyre inkább hangot kap az az elvárás, hogy az esetleges eltérésekből adódó, a klinikai alkalmazás során jelentkező

2. táblázat. A biohasonló terápiára váltás, felcserélhetőség és helyettesíthetőség

Váltás (switching)	A kezelőorvos döntése arról, hogy a kezelt beteg egyik gyógyszerét a terápia optimalizálása vagy a mellékhatások minimalizálása miatt egy másik készítményre cseréli.
Felcserélhetőség (interchangeability)	Gyógyszerelési gyakorlat, melynek során a kezelőorvos, vagy egyetértésével az ellátó valamely gyógyszer helyett olyat alkalmaz, melytől ugyanazon indikációban valamennyi betegben ugyanaz a hatás várható.
Automatikus helyettesítés (automatic substitution)	A gyógyszerész a kezelőorvossal való egyeztetés nélkül valamely gyógyszer helyett azzal egyenértékű és azt helyettesíthetőnek minősített másik gyógyszert ad ki.

kockázatokat közvetlen összehasonlító vizsgálatok útján minimalizálják. Ezért sürgetik az eredeti és a biohasonló készítmény ugyanazon betegekben való átváltását tanulmányozó, különböző forgatókönyvek szerint tervezett crossover vizsgálatokat (4).

Lényeges követelmény a posztmarketing szakaszra vonatkozó kockázatelemzés és a kockázatkezelési terv beépítése a törzskönyvezési kérelembe (4, 11, 15).

A biohasonlók terápiás egyenértékűsége – felcserélhetőség és extrapoláció

A teljes körű biohasonlósági eljárás végeredménye bizonyítja, hogy a biohasonló a referenciatermékhez biológiaiilag hasonló, ezért várhatóan bármely betegben azzal megegyező klinikai hatást eredményez. A törzskönyvezés ezért igazolja, hogy az eredeti készítményt biohasonlóra váltva, annak biztonsági kockázata és a hatáscsökkenés esélye nem nagyobb, mint ha a kezelés a referenciakészítménnyel folytatódott volna. Ebből következik, hogy bármely eredeti készítmény saját biohasonlójára vagy bármely egyéb biohasonlóra átváltható, tehát az originátor és a biohasonló egymással felcserélhető, helyettesíthető. Ezek azonban nem ugyanazt jelentik (2. táblázat), a döntésekhez különböző indokok vezetnek (16).

Valamennyi döntésnek lehetnek orvosi és nem orvosi indokai. Az orvos által kezdeményezett gyógyszerelváltásnak azonban a biológiai terápiában is megfelelő indoka

kell legyen: a napi gyakorlat szerint hatástalanság vagy nem kívánt hatás. Nyilvánvalóan nem helyes ilyen esetben az eredeti biohasonlójával folytatni a kezelést, azonban más eredeti vagy biohasonló kezelés egyaránt kezdhető. Folyamatban lévő zavartalan kezelés viszont az EULAR irányelve és a hazai irányelvek szerint a *beteggel való egyetértésben* váltható át ugyanazon biohasonlóra. Nem átváltás, hanem felcserélés az újonnan kezdett biológiai terápia biohasonlóval való indítása.

A nem orvosi indokú helyettesítés szabályozását az EU tagállami hatáskörbe sorolja. Az eredetinek biohasonlójára való kötelező vagy sugallt átváltása a skandináv országokban létező gyakorlat. Ennek nem orvosi indítéka a finanszírozási motiváció. Általános orvosszakmai követelmény és betegkövetelés, hogy ezt tudományos adatgyűjtéssel kövessék a hosszabb távon felismerhető lehetséges kockázatok feltárása érdekében. Az eddigi közlések alapján az eredeti készítmény annak biohasonlójára váltása után egy évnél hosszabb expozíció után sem figyeltek meg új jelenséget (NOR-SWITCH, finn és dán vizsgálatok) (2).

A helyettesíthetőség speciális területe az indikációk kiterjesztése, az extrapoláció. Az EU-ban a biohasonló törzskönyvezéséhez elegendő egy indikációban végzett bizonyító erejű klinikai vizsgálatot bemutatni, az egy indikációban elfogadott biohasonló automatikusan alkalmazható az eredeti készítmény valamennyi elfogadott indikációjában. Ez a szabály a kismolekulájú biohasonlók bevezetésének korszakában született. A specifikus biológiai válaszmódosító hatásmódokat tekintve széles körben fogalmazódott meg az az igény, hogy az extrapolálhatóságot alapos bizonyítékokkal kell alátámasztani, különösen a kissé eltérő patomechanizmusú kórképek (ízületi, illetve bélgyulladás) esetén (4). Azon hatóságok felé, amelyek az összehasonlíthatóság feltételeit szigorúan számon kérik, az extrapoláció jogosultságát is kellően igazolni kell. Az extrapoláció bizonyításához a 3. táblázatban foglaltakat kívánatos figyelembe venni (17).

A biohasonlók és a betegbiztonság

A biohasonlók iránti bizalom megteremtése két pilléren nyugszik. Az első a hosszú távú kockázatok lehetséges előre jóslása. A törzskönyvezéshez benyújtott tanulmányok klinikai része viszonylag rövid távú, egyszerű, közvetlen összehasonlítás. Általánosan elfogadott tény, hogy a biológikumok ritkább és hosszabb időtávon jelentkező mellékhatásainak észlelésére a rövid kontrollált randomizált vizsgálatok nem alkalmasak. A biohasonlók biztonságosságának alapdilemmája az, hogy mekkora strukturális eltérés vált ki klinikailag jelentős, érzékelhető nem kívánatos hatást. A legjobb példát erre a kockázatra ismét az immunrendszer specifitása adja. A nagymértékű hasonlóság legjobb bizonyítéka az, hogy az eredeti infliximab ellen termelődő gyógyszerellenes ellenanyagok keresztreakálnak a biohasonló infliximabbal. Ennek

3. táblázat. Az extrapoláció jogosságának bizonyításához elvárt elemzés szempontjai

• A referenciakészítmény hatásának értékelése, hatásmechanizmusának összehasonlítása, a molekuláris célpont és receptorainak értékelése annak valamennyi indikációjában.
• Az eredeti készítmény biztonságossági és immunogenitási profiljának összehasonlítása annak különböző indikációiban.
• A vizsgált molekula funkcionális tulajdonságai milyen fókig követ-hetők analitikai módszerekkel?
• A bioszimilitás teljes körű (fizikokémiai, farmakokinetikai és farmakológiai) bizonyítéka az összehasonlítási eljárás alapján.
• A különbözős fennmaradó lehetséges bizonytalanságai.
• A különböző kockázatú betegek számára is elfogadható klinikai biztonsági profil, a nagyobb immunogenitás kizárásával.
• További bizonyító erejű funkcionális tesztek és farmakodinamikai vizsgálatok, tekintve, hogy a klinikai végpontok nem elegendően érzékenyek a lehetséges eltérések kimutatására.

a jelenségnek a másik oldala az a kockázat, hogy valamely eredeti biológikummal kezelt betegek gyógyszerellenes ellenanyagot termelő hányadában a biohasonlóra történő átváltás után hatásvesztés vagy más immunológiai nem-kívánatos hatás lép fel (15, 16, 18). Ezért is van szükség farmakovigilanciái követésre, „való világ” vizsgálatokra, regiszteradatokra. Ezekhez viszont a biohasonlók és az originátor egyértelmű megkülönböztetőségére, a forgalomba hozatal utáni azonosíthatóságra van szükség (10, 16). A jelenlegi EU-s gyakorlat szerint a biohasonló alkalmazási előírása és a betegtájékoztató az eredeti készítmény nemzetközi szabadnevét használja. Így a nem orvosi átváltások során az új készítmény biohasonló jellege rejtve maradhat, és az esetlegesen jelentkező hatások nem köthetők az új készítményhez (19). Ezért az Egészségügyi Világszervezet és számos gyártói szövetség ajánlása és az FDA létező gyakorlata a biohasonló nemzetközi szabadnévhez csatolandó, a biohasonló gyártójára utaló karaktereket ír elő.

A készítményválasztáshoz és a követéshez szükséges tájékoztatást a márkanév feltüntetése teszi teljessé. A biohasonlók iránti bizalom és a betegek biztonságának másik pillére tehát a betegek és kezelőorvosaik tel-

jes körű tájékoztatása a betegközösségek és az érintett egyének szintjén egyaránt. A betegszervezetek nemzetközi szövetsége és az EULAR betegszervezete kiadta és frissíti a biohasonlókról a laikusoknak szánt ismertetőit (20). Az illetékes szakorvosok tárgyilagos tájékoztatása nélkülözhetetlen. E tájékoztatók egyértelmű tartalma az, hogy a fejlett országok gyógyszerhatóságai által elismert biohasonlók hatásai és kockázatai nem nagyobbak az eredeti készítményekénél.

Irodalom

- Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012;120:5111-7.
- Dörner T, Strand V, Cornes P, et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2016;75:974-82.
- Krishnan A, Mody R, Malhotra H. Global regulatory landscape of biosimilars: emerging and established market perspectives. *Biosimilars* 2015;5:15-32.
- Dörner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:713-24.
- Goel N, Chance K. Biosimilars in rheumatology: understanding the rigor of their development. *Rheumatology* 2016 May 30 epub rheumatology/kew206.
- Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, et al. Biosimilars – why terminology matters. *Nature Biotechnology* 2011;29:690-3.
- Ramanan S, Grampp G. Drift, evolution and divergence in biologics and biosimilars. *BioDrugs* 2014;28:363-72.
- Al-Sabbagh A, Olech E, McClellan JE, Kirchhoff CF. Development of biosimilars. *Semin Arthr Rheum* 2016;45:S11-S18.
- Liu JKH. The history of monoclonal antibody development – progress, remaining challenges and future innovations. *Ann Med Surg* 2014;3:113-6.
- Bressler B, Dingermann T. Establishing a new marketplace for biologic therapy with biosimilar agents: importance of extrapolation of data. *Biosimilars* 2015;5:41-8.
- Castaneda-Hernandez G, Szekanez Z, Mysler E, et al. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases Latin-America, Europe, Russia and India: innovators, biosimilars and intended copies. *Joint Bone Spine* 2014;81:471-7.
- Rader RA, Langer ES. Future manufacturing strategies for biosimilars. *BioProcess International* 2016;14(5):24-9.
- Kurki P, Ekman N. Biosimilar regulation in the EU. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8:649-59.
- Olech E. Biosimilars: Rationale and current regulatory landscape. *Semin Arthr Rheum* 2016;45:S1-S10.
- Renisch W, Smolen J. Biosimilar safety factors in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:S9-S15.
- Ebbers AC, Chamberlain P. Interchangeability. An insurmountable fifth hurdle. *GAJI Journal* 2014;3:88-93.
- Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014;124:3191-6.
- Ruiz-Argüello M, Maguregui A, Ruiz Del Agua A, et al. Antibodies to infliximab in Remicade treated rheumatic patients show identical towards biosimilars. *Ann Rheum Dis* 2016 Mar 10 epub ahead of print annrheumdis-2015-208684.
- Kurki P. Biosimilars for prescribers. *GAJI Journal* 2015;4:33-5.
- International Alliance of Patients' Organization. Briefing paper on biological and biosimilar medicines November 2013. www.iapo.org.