

Forrás: <http://www.nature.com/leu/journal/vaop/ncurrent/pdf/leu2016220a.pdf>

Fordította: Magyar Onkohematológiai Betegekért Alapítvány

Leukemia (2016), 1–2

Krónikus mieloid leukémiában szenvedő betegek felhívása a CML kezelésére szolgáló tirozin-kináz-gátló generikumok bevezetése kapcsán

J Geissler^{1,2}, G Sharf^{1,3}, J Cugurovic⁴, R Padua⁵, Š Narbutas⁶, M Remic⁷ and V Venkatesh⁸ for the CML Advocates Network

¹Leukemia Patient Advocates Foundation, Bern, Switzerland, ²LeukaNET e.V., Riemerling, Germany, ³Israeli CML Patients Organization, Netanya, Israel, ⁴CML Association of Serbia, Belgrade, Serbia, ⁵Touched by Max, Navotas City, The Philippines, ⁶Lithuanian Cancer Patient Coalition, Kaunas, Lithuania, ⁷Slovenian Lymphoma and Leukemia Patient Association, Ljubljana, Slovenia, ⁸Friends of Max, Mumbai, India

Correspondence: J Geissler, E-mail: jan@cmladvocates.net

Accepted 3 August 2016

Advance online publication 26 August 2016

Az imatinib egy tirozin-kináz-gátló, amelyet többféle daganat kezelésében is alkalmaznak, de főként a krónikus mieloid leukémia (CML) terápiájában. Svájcban 1992-ben adtak be szabadalmi kérelmet az imatinibre, 1993-ban pedig az EU-ban, az USA-ban és néhány másik országban is benyújtották a szabadalmi kérelmeket. Az imatinib generikus formáit Indiában kezdték elsőként árusítani a 2000-es évek elején, ezt azonban a szabadalmak körül zajló intenzív viták kísérték. Az imatinib forgalmazásának kizárólagos joga az EU tíz tagállamában már lejárt, a további tagállamokban pedig 2016-ban vagy 2017-ben fog lejárni.

A tudományos szakirodalomban számos anekdotális alapon nyugvó beszámoló jelent meg az imatinib generikus formáinak az eredeti készítményhez viszonyított, alacsonyabb hatékonyságával kapcsolatban^(3,4,5). Jelenleg is sok bizonytalanság van azzal kapcsolatban, hogy miként adhatóak biztonságosan a szabadalmaztatott gyógyszerek, a minőségellenőrzésen átesett generikumok*, a szabadalmaztatott gyógyszerek másolatai**, valamint azok a gyógyszerek, amelyek a standard minőség alatti szintet érik csak el***^(5,6,7,8).

Az orvosok és a betegszervezetek részéről is egyre gyakrabban felvetődik, hogy miként kezeljék a krónikus mieloid leukémia kezelésében alkalmazható generikumok és a szabadalmaztatott gyógyszerek másolatainak kérdéskörét. Többféle probléma is felmerül azokban az esetekben például, amikor a terápia során – nem orvosi okokból kifolyólag – egy-egy betegnél másik

* *A generikumokat azt követően lehet csak forgalmazni, hogy az eredeti gyógyszerkészítmény szabadalma már lejárt.*

** *A gyógyszermásolat olyan készítményt jelent, amelyet annak ellenére gyárt egy harmadik fél, hogy az eredeti gyógyszerkészítmény szabadalma még nem járt le.*

*** *A szubsztandard gyógyszerek olyan készítmények, amelyek összetétele nem felel meg a tudományos elvárásoknak és amelyek ebből következően hatástalanok és gyakran még veszélyesek is a betegek számára. A szubsztandard gyógyszerek egyaránt lehetnek emberi hanyagság vagy hiba következményei, de az is előfordulhat, hogy az elégtelen emberi és anyagi erőforrások, illetve szándékos gyógyszerhamisítás miatt nem lesz megfelelő a gyógyszerminőség.*

gyógyszerre váltanak a kezelőorvosok. ⁽²⁾ A helyzet pozitív oldala, hogy a generikumok és a szabadalmaztatott gyógyszerek másolatainak jelentősen alacsonyabb ára egyre több beteg számára teszi lehetővé a kisebb anyagi ráfordítás mellett történő kezelést. ^(6,9) A CML Advocates Network – ami egy több mint 70 ország CML betegszervezeteit tömörítő, betegek által működtetett szervezet – nemrég készített egy felmérést, amelyben azokat az aggodalmakat szerették volna felmérni, amelyek az eredeti gyógyszer egy olcsóbb változatának felírásakor merülnek fel a betegekben.

A CML Advocates Network szakemberei 2013-ban egy olyan kérdőívet is elkészítettek, amelyet több mint 80 tagszervezetük mellett az International CML Foundation orvosai is megkaptak. A kérdések között szerepelt például, hogy a különféle tirozin-kináz-gátlóknak milyen az elérhetősége, elérhetőek-e a laikusok számára a gyógyszer minőségével kapcsolatos igazolások, milyen a különféle termékek hatékonysága, bioekvivalensek-e a termékek, mennyi ideig tárolhatóak, illetve hogy előfordultak-e furcsa vagy szokatlan mellékhatások vagy a hatékonyság romlása az eredeti/szabadalommal védett tirozin-kináz-gátlókkal összehasonlítva. A kérdőívre 55 országból összesen 86 válasz érkezett be.

A 2013-as felmérés adatainak kézhezvételét követően 58 ország CML betegszervezeteinek képviselői találkoztak egymással 2014-ben Szerbiában, Belgrádban az éves találkozó keretében, ahol a résztvevők megvitatták egymással a tirozin-kináz-gátlók generikus változatainak optimális használatát a CML terápiájában. A 2013-as felmérés eredményei alapján az imatinib 55 országban volt elérhető, a nilotinib 44 országban, a dasatinib 30 országban, a bosutinib 6 országban, a ponatinib pedig 4 országban. Az imatinib generikus formái 15 országban váltak elérhetővé (Bosznia-Hercegovina, Kína, Kolumbia, Costa Rica, Egyiptom, Guatemala, Hong Kong, India, Libanon, Litvánia, Nepál, Nigéria, Oroszország, Szerbia és Uruguay), a dasatinib generikus formái pedig 3 országban (Costa Rica, Guatemala és India).

A CML betegszervezetek 2014-es belgrádi világtalálkozóján az 58 jelenlévő betegszervezet képviselői megállapították, hogy az imatinib és a dasatinib generikus formái vagy másolatai 32 országban (Argentína, Bosznia-Hercegovina, Kanada, Chile, Kína, Kolumbia, Costa Rica, Horvátország, Ciprus, Dominikai Köztársaság, Guatemala, Ecuador, Egyiptom, Észtország, India, Kazahsztán, Libanon, Litvánia, Lettország, Makedónia, Málta, Nepál, Fülöp-szigetek, Peru, Oroszország, Románia, Szerbia, Szlovénia, Szlovákia, Dél-Afrika, Törökország, Uruguay) váltak elérhetővé.

A CML betegszervezetek – hosszas egyeztetéseket követően – egy olyan deklarációval zárták a találkozót, amely felhívja a figyelmet a generikumok és gyógyszermásolatok minőségellenőrzésének fontosságára, valamint arra, hogy a lehető leghamarabb egy egységes szabályozás kialakítására lenne szükség a piacon. Ahogy egyre több generikum kerül a piacra, mindenképp a jelenleginél egyértelműbb irányelvekre lesz szükség az eredeti készítménnyel való bioekvivalencia bizonyításának folyamatában, különösen azoknak a gyógyszereknek az esetében, amelyek egy szűk terápiás tartományba esnek. ^(2,4)

A generikumokat egyes országokban az in vitro kioldódást vizsgáló tesztek alapján engedélyezik, anélkül, hogy létezne a bioekvivalenciára vonatkozó klinikai bizonyíték. ^(7,10) Olyan esetekről szóló beszámolók is léteznek, amelyek a terápia hatékonyságának csökkenéséről számoltak be azt követően, hogy a betegeknek az eredeti készítményről valamelyik generikumra váltottak ⁽⁶⁾ A CML betegszervezetek azt a javaslatot is támogatták, hogy miután sor került az adott generikum alkalmazásának elfogadására, a generikumok gyártói ne csak a klinikai bioekvivalenciát

bizonyítsák, hanem összehasonlító klinikai adatokat is mellékeljenek a kezelt betegcsoportok méreteinek megadásával. ⁽⁵⁾

A betegek üdvözlik, hogy a generikumok megjelenése a jövőben anyagilag kevésbé teszi majd megterhelővé a CML terápiáját az országok egy jelentős részében. ⁽⁹⁾ A betegek ugyanakkor aggódnak amiatt, hogy nem orvosi okokból, hanem pusztán gazdasági megfontolások alapján az olcsóbb, generikus gyógyszerekre fognak váltani a kezelőorvosaik.

Milyen hatással lehet a CML-es betegek kezelésére a kevésbé drága gyógyszerek megjelenése akkor, amikor ezeknek a készítményeknek nem ellenőrzött a minősége, a biztonságossága és a hatékonysága? ^(5,6,8,11) A CML betegszervezetek a kormányokhoz, az egészségügyi hatóságokhoz és az egészségügyben dolgozó szakemberekhez fordultak annak érdekében, hogy minimalizálhatóak legyenek a generikumok és másolatok alkalmazásából fakadó lehetséges veszélyek és kockázatok. A szakembereknek és döntéshozóknak küldött állásfoglalásban a betegek az alábbi öt javaslatot fogalmazták meg:

1. A CML kezelésére szolgáló generikus gyógyszerek közül egyetlen egyet se lehessen anélkül alkalmazni, hogy ne állnának rendelkezésre a gyógyszer megfelelő minőségére és a bioekvivalenciára (megegyező bioelérhetőség/farmakokinetika) vonatkozó bizonyítékok. A generikumokat minden esetben az adott ország vagy régió ilyen kérdésekben illetékes egészségügyi hatóságainak kellene engedélyeznie, a bioekvivalencia elfogadása előtt pedig a rákgyógyszerek egy részére jellemző szűk terápiás tartományt is figyelembe kellene venni.
2. Ha a generikumot egy annyira súlyos betegség kezelésére szeretnénk alkalmazni, mint a leukémia, akkor a gyógyszer mellé további összehasonlító klinikai adatokat is fontos lenne mellékelni. Ezek alapján lenne megfelelően alátámasztható, hogy az adott generikum ekvivalens-e (megegyező biztonsági profillal rendelkezik és ugyanannyira hatékony) az eredeti gyógyszerrel.
3. Egy CML-es beteg esetében sosem érdemes egy ugyanazzal a hatóanyaggal rendelkező másik gyógyszerre váltani nem orvosi okokból abban az esetben, ha az adott beteg korábban már optimálisan reagált az addig kapott gyógyszerre és jól is tolerálta azt.
4. Abban az esetben, ha nem orvosi okokból kerül sor egy ugyanazon hatóanyaggal rendelkező gyógyszerre történő váltásra, akkor ezt egy évben maximum egyszer lenne szabad megtenni. Ezekben az esetekben a beteg megfelelő utánkövetésére van szükség annak érdekében, hogy felmérhető legyen az újonnan alkalmazott gyógyszer biztonságossága és hatékonysága. Ha az adott betegnél a gyógyszer hatékonyságának csökkenése vagy a toxicitás jelentős emelkedése következne be az ugyanazon aktív hatóanyagot tartalmazó gyógyszerre történő váltást követően, akkor a betegnek meg kell adni a lehetőséget arra, hogy visszatérhessen a korábbi kezeléséhez vagy másikkal kezeléssel válthasson, amennyiben ez lehetséges.
5. Azokban az esetekben, amikor egymással megegyező aktív hatóanyaggal rendelkező gyógyszerek között történik váltás, még gyakoribb molekuláris monitorozásra van szükség annak érdekében, hogy észlelhetőek legyenek a hatékonyságban mutatkozó különbségek, illetve a közvetlenül a váltást követően jelentkező esetleges mellékhatások.

Mind a gyógyszereket felíró szakorvosok, mind a betegek részéről jelentős a bizonytalanság abban, hogy miként lehetne a legjobban kezelni a CML kezelésére szolgáló tirozin-kináz-gátló generikumok megjelenésével kialakult helyzetet. Ami biztos, hogy több adatra és a jelenleginél pontosabb irányelvekre lesz szükség azoknak a szituációknak a megfelelő kezeléséhez, amikor egy-egy betegnél olcsóbb készítményre váltanak: ezekben az esetekben mindig tisztázni kell majd, hogy az új gyógyszer is ugyanolyan biztonságos-e, mint az eredeti készítmény, illetve hogy nem lép-e fel emelkedett toxicitás vagy a készítmény hatékonyságának csökkenése, esetleg a terápiás válasz megszűnése.

A betegek részéről elhangzott javaslatok jó alapot szolgáltathatnak ahhoz, hogy a különféle szakértői csoportok a generikumokkal történő kezelésekre vonatkozó irányelveket hozzanak létre. A korábbi irányelvek, mint amilyen például a European LeukemiaNet 2013-as javaslata volt ⁽¹²⁾, a betegeknek és az orvosoknak is egyaránt értékes referenciát nyújthatnak abban, hogy miként lennének a leginkább csökkenthető a generikus tirozin-kináz-inhibitorokkal történő kezelések során fellépő veszélyek és váratlan mellékhatások megjelenésének esélye.

Hivatkozások:

1. Parikh P. Report of chronic myeloid leukemia in chronic phase from Tata Memorial Hospital, Mumbai, 2002-2008. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2013;**34**: 164–167.
2. Haas B, Unkrig C, Naumann-Winter F, Enzmann H, Potthast H, Röper L *et al.* Tyrosine kinase inhibitors becoming generic drugs – risks and chances from a regulatory perspective. *GaBI J* 2014; **3**: 79–87.
3. Yokoo M, Kubota Y, Tabe Y, Kimura S. Comparative study of the anti-leukemic effects of imatinib mesylate, Glivec tablet and its generic formulation, OHK9511. *Biol Pharm Bull* 2015; **38**: 411–416.
4. de Lemos ML, Kyritsis V. Clinical efficacy of generic imatinib. *J Oncol Pharm Pract* 2015; **21**: 76–79.
5. Mathews V. Generic imatinib: the real-deal or just a deal? *Leuk Lymphoma* 2014; **55**: 2678–2680.
6. Goubran HA. Failure of a non-authorized copy product to maintain response achieved with imatinib in a patient with chronic phase chronic myeloid leukemia: a case report. *J Med Case Rep* 2009; **29**: 7112–7114.
7. Chouffai Z. Hematologic relapse after 2 years on a non-authorized copy version of imatinib in a patient with chronic myeloid leukemia in chronic phase: a case report. *Case Rep Oncol* 2010; **3**: 272–276.
8. Mattar M. Failure of copy Imatib (CIPLA, India) to maintain hematologic and cytogenetic responses in chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Int J Hematol* 2010; **91**: 104–106.
9. Demirkan F, Sevindik OGG, Karaman A, Alacacioglu I, Solmaz SM, Ozsan GH. Comparing the efficacy of generic Imatinib formulations with the original Imatinib as the frontline tyrosine kinase inhibitor in chronic phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2015; **33** (Suppl): (abstract e18024).
10. Parrillo-Campiglia S, Ercoli MC, Umpierrez O, Rodríguez P, Márquez S, Guarneri C *et al.* Bioequivalence of two film-coated tablets of imatinib mesylate 400 mg: a randomized, open-label, single-dose, fasting, two-period, two-sequence crossover comparison in healthy male South American volunteers. *Clin Ther* 2009; **31**: 2224–2232.

11. Asfour IA, Elshazly SA. Changing therapy from Glivec(R) to a "copy" imatinib results in a worsening of chronic myeloid leukemia disease status: two case reports. *Cases J* 2009; **2**: 9342–9345.
12. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF *et al.* European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; **122**: 872–884.